

Sedlacek P, Varotto S, Peters C, Bader P. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for post-transplant relapsed acute leukemia in children – an EBMT PDWP retrospective study. *Blood*. 2017; 130: 912.

10. Gokbuget N, Dombert H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp M, Bruggemann M, Horst HA, Havelange V, Stegmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018; 131 (14): 1522–1531.

11. Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett T, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Reingold S, Cooper TM, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel G, DuBois SG, Hu K, Zhu M, Whitlock J, Gore L. Phase I. Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (936): 4281–4389.

12. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, O'Brien MM, Bader P, Bhojwani D, Schlegel PG, A. Tuglus C, von Stackelberg A. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8: 80.

13. Topp MC, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RS, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foa R, Lizow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Bruggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Hubber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kantarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*. 2015; 16 (1): 57–66.

14. Мякова Н.В., Масчан А.А., Шелихова Л.Н., Дьяконова Ю.Ю., Абузова Ю.Г., Евстратов Д.А., Потапенко Л.А., Фоминых Д.В., Литвинов Д.В. Применение блинату-момаба в лечении детей с рецидивными и рефрактерными

формами острого лимфобластного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2017; 16 (4): 7–12.

15. Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелихова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капранов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Маркова И.В., Дарская Е.В., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Любова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12 (2): 145–153.

16. Short NJ, Kantarjian H, Pui CH, Goldstone A, Jabbour E. SOHO State of the art update and next question: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2018; 5 (15): 439–446.

17. George B, Kantarjian H, Jabbour E, Jain N. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy*. 2016; 8 (2): 135–143.

18. Zhang LN, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *Journal Hematology and Oncology*. 2018; 11 (1): 41.

19. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.В. Адаптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. *Онкогематология*. 2017; 12 (1): 17–32.

20. Слесарчук О.А., Бабенко Е.В., Семенова Е.В., Бондаренко С.Н., Эстрина М.А., Морозова Е.В., Паина О.В., Вавилов В.Н., Смирнов Б.И., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (7): 26–33.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-164-171

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-164-171>

Л.С. Намазова-Баранова¹, И.В. Давыдова², Е.С. Кешишян¹, Ю.В. Лобзин³,
Н.Б. Бальцерович⁴, О.С. Фегорова⁵, Е.Э. Демская⁶, К. Уннебринк⁷

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИВИЗУМАБА У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИИ И БЕЛАРУСИ

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва;

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, ³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней,

⁴Детская городская поликлиника № 45 Невского района, Санкт-Петербург;

⁵ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск;

⁶AbbVie Russia, Москва, РФ; ⁷AbbVie Deutschland GmbH&Co., Людвигсхафен, Германия



Первоначально одобренным лекарственным препаратом для профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцициальным вирусом (РСВ), в Европейском Союзе была лиофилизированная форма паливизумаба. Впоследствии во многих странах мира была одобрена жидкая лекарственная форма для инъекций. В данном исследовании оценивали безопасность и эффективность препарата паливизумаб (жидкой формы) у детей с высоким риском тяжелой РСВ-

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117434, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 783-27-93, E-mail: lsnamazova@yandex.ru
Статья поступила 8.04.19, принята к печати 26.06.19.

Contact Information:

Namazova-Baranova Leila Seymurovna – MD., prof., academician of RAS, head of Faculty Pediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117434, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 783-27-93, E-mail: lsnamazova@yandex.ru
Received on Apr. 8, 2019, submitted for publication on Jun. 26, 2019.

инфекции (РСВИ) в Российской Федерации и Республике Беларусь. Материалы и методы исследования: проспективное, многоцентровое, открытое, неконтролируемое исследование эффективности и безопасности внутримышечного введения жидкой формы препарата паливизумаб для профилактики тяжелой РСВИ нижних дыхательных путей у младенцев и детей из группы высокого риска было проведено в течение одного эпидемического сезона РСВИ (2016–2017 гг.). Результаты: 50 детей были проиммунизированы; 34% были недоношенными детьми, родившимися на сроке ≤ 35 недель гестации и которым на момент включения в исследование было менее 6 месяцев; 30% и 10% были младенцами в возрасте ≤ 24 месяцев на момент госпитализации с диагнозами бронхолегочная дисплазия и гемодинамически значимый врожденный порок сердца соответственно. 5 детей были госпитализированы с респираторными ($n=4$) или кардиологическими ($n=1$) заболеваниями; у всех 5 детей тест на РСВИ был отрицательным. Заключение: при использовании жидкой формы паливизумаба с профилактической целью 1 раз в 30 дней в течение всего сезона РСВИ в 2016–2017 гг. не было отмечено ни одной госпитализации по поводу подтвержденной РСВИ среди детей из группы высокого риска по развитию тяжелой РСВИ. Данная лекарственная форма паливизумаба была безопасной и хорошо переносилась всеми испытуемыми, что соответствовало существующему профилю безопасности паливизумаба.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, РСВ-инфекция, группы высокого риска, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца, иммунизация, паливизумаб.

Цит.: Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова, Е.С. Кешишян, Ю.В. Лобзин, Н.В. Бальцерович, О.С. Федорова, Е.Э. Демская, К. Уннебринк. Безопасность и эффективность применения паливизумаба у детей из группы высокого риска по заболеванию тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией в России и Беларуси. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 164–171.

L.S. Namazova-Baranova¹, I.V. Davydova², E.S. Keshishyan¹, Yu.V. Lobzin³,
N.B. Baltserovich⁴, O.S. Fedorova⁵, E.E. Demskaya⁶, K. Unnebrink⁷

SAFETY AND EFFICACY OF PALIVIZUMAB IN CHILDREN AT HIGH RISK OF SEVERE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL INFECTION IN RUSSIA AND BELARUS

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Scientific Center of Children's Health; ³Children's Scientific-Clinical Center of Infectious Diseases; ⁴Children's City Polyclinic № 45, Nevsky District, St. Petersburg; ⁵Siberian State Medical University, Tomsk; ⁶AbbVie Russia, Moscow, Russia; ⁷AbbVie Deutschland GmbH & Co., Ludwigshafen, Germany

The initially approved drug for the prevention of infections caused by a respiratory syncytial virus (RSV) in the European Union was a lyophilized palivizumab. Later, in many countries of the world a liquid dosage form for injection was approved. This study evaluated safety and efficacy of palivizumab (liquid form) in children at high risk of severe RSV infection in the Russian Federation and the Republic of Belarus. Materials and methods: a prospective, multicenter, open, uncontrolled study of efficacy and safety of palivizumab in liquid form intramuscular injection for prevention of severe RSV infection of the lower respiratory tract in infants and children from the high risk group was conducted during one epidemic season of RSV infection (2016–2017). Results: 50 children were immunized; 34% were premature infants born at ≤ 35 weeks of gestation and less than 6 months old when included in the study; 30% and 10% were infants aged ≤ 24 months at the time of hospitalization with diagnoses of bronchopulmonary dysplasia and hemodynamically significant congenital heart disease, respectively. 5 children were hospitalized with respiratory ($n=4$) or cardiac ($n=1$) diseases; in all 5 children RSV infection test for was negative. Conclusion: when using liquid form of palivizumab with a preventive purpose, 1 time in 30 days during the entire RSV infection season in 2016–2017 no hospitalization was reported for confirmed RSV infection among children from the high risk group for severe RSV infection development. This form of palivizumab was safe and well tolerated by all participants, which corresponded to the existing palivizumab safety profile.

Keywords: respiratory syncytial virus, RSV-infection, high-risk groups, premature infants, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart defects, immunization, palivizumab.

Quote: L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova, E.S. Keshishyan, Yu.V. Lobzin, N.B. Baltserovich, O.S. Fedorova, E.E. Demskaya, K. Unnebrink. Safety and efficacy of palivizumab in children at high risk of severe respiratory syncytial viral infection in Russia and Belarus. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 164–171.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является наиболее частой причиной инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей [1]. РСВ-инфекция (РСВИ) проявляется симптомами поражения верхних (ВДП) или нижних дыхательных путей (НДП), в т.ч. лихорадкой, кашлем, свистящими хрипами и гипоксией [2]. Распространенность РСВИ у младенцев, госпитализированных по поводу ИНДП, составляет 18–34% [1, 3]. Распространенность тяжелой РСВИ в Российской Федерации сходна с ранее наблюдавшейся в аналогичных регионах умеренного климата в Северном полушарии. В исследовании, проведенном в 3 городах Российской Федерации в течение сезона РСВИ, у 38% детей в возрасте ≤ 2 лет, госпитализированных по поводу ИНДП, отмечался положительный результат на РСВ [4]. В эпидемиологическом исследовании среди детей в Российской Федерации в период с 2009 по 2013 гг. было показано, что РСВИ имеет выраженную сезонную периодичность и является основной причиной острых инфекций дыхательных путей [5]. Заболеваемость РСВИ увеличивалась в зимний и весенний периоды, причем наибольшее количество случаев у детей раннего возраста (в возрасте 0–2 лет; 36,2%) и среди всего населения в целом (в возрасте 0–18 лет; 38,5%) приходилось на зиму. Наиболее частым диагнозом у детей в возрасте от 0 до 2 лет с РСВИ на момент госпитализации был бронхит (приблизительно в 56% случаев). Пневмония также была распространенным диагнозом у детей с РСВИ, но достоверно чаще выявлялась у детей в возрасте от 0 до 1 года (22,5%) по сравнению с детьми в возрасте от 1 до 2 лет (12,7%). Даже во время эпидемии гриппа в 2013 г. уровень заболеваемости РСВИ у детей в возрасте от 0 до 2 лет был значительно выше, чем уровень заболеваемости гриппом, что составило 63% по сравнению с 20% острых инфекций дыхательных путей с известной этиологией у детей в первый год жизни.

У здоровых младенцев и детей младшего возраста, у которых заболевание ограничено ВДП, симптомы обычно легкие и проходят спонтанно в течение 4–7 дней после начала заболевания [6]. Тем не менее дети подвергаются более высокому риску развития тяжелой РСВИ, если они родились недоношенными или имели низкую массу тела при рождении, в возрасте 0–12 мес, или если у них был установлен диагноз бронхолегочной дисплазии (БЛД), врожденного порока сердца (ВПС) или иммунодефицита [5, 7]. В этих группах высокого риска РСВИ с большей вероятностью распространяется в НДП и вызывает более тяжелые заболевания и в связи с этим более высокую частоту госпитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), случаев искусственной вентиляции лег-

ких (ИВЛ) и смерти [8–11]. Согласно полученным данным, показатели смертности от РСВИ среди детей из групп высокого риска варьируют от 2,5 до 5,3% и могут достигать 37% [10–13].

Профилактика серьезной РСВИ в группах высокого риска достигается путем пассивной иммунизации антителами (АТ) [14]. Паливизумаб представляет собой гуманизированные (95% человеческих, 5% мышиных АТ) моноклональные АТ (IgG₁), воздействующие на эпитоп в антигенном участке белка слияния (F) РСВ [4]. Данный препарат оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В [15].

Эффективность препарата была продемонстрирована в рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях в группах детей высокого риска, состоящих из недоношенных детей ≤ 6 -месячного возраста, детей младшего возраста ≤ 2 лет с БЛД и детей младшего возраста ≤ 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС, а также в нерандомизированном открытом исследовании с оценкой во всех 3 группах высокого риска [16–18]. Профиль безопасности паливизумаба хорошо зарекомендовал себя как в клинических исследованиях, так и за более чем 15 лет использования на рынке [19]. Паливизумаб был разрешен в Европейском союзе (ЕС) 13 августа 1999 г. и утвержден в 85 странах, включая Российскую Федерацию, по состоянию на июнь 2018 г. [20]. Утвержденным показанием к назначению как в ЕС, так и в Российской Федерации является профилактика тяжелых заболеваний НДП, требующих госпитализации, вызываемых РСВ у детей из групп высокого риска:

- дети, родившиеся на сроке ≤ 35 нед гестации и дети в возрасте < 6 мес на момент начала сезона РСВИ;
- дети в возрасте < 2 лет, которым было необходимо лечение БЛД в течение последних 6 мес;
- дети < 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС.

Первоначально одобренным лекарственным препаратом в ЕС была лиофилизированная форма паливизумаба. Жидкая форма для инъекций была одобрена в ЕС в августе 2014 г. На данный момент в Российской Федерации единственной одобренной формой является лиофилизированная форма паливизумаба. Показано, что обе формы биоэквивалентны и имеют схожие профили безопасности [21, 22].

Целью данного исследования был сбор дополнительных данных о безопасности и эффективности применения жидкой формы паливизумаба ежемесячно у недоношенных детей, детей с БЛД и детей с гемодинамически значимым ВПС в Российской Федерации и Республике Беларусь.

Синагис® (паливизумаб) – единственный препарат для пассивной иммунопрофилактики РСВ инфекции в группах высокого риска: недоношенные новорожденные до 35-й недели гестации, дети с БЛД и ВПС. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.4.06.19>

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Проведено проспективное, многоцентровое, открытое, неконтролируемое клиническое исследование фазы 3b, проведенное в отделениях реанимации новорожденных, педиатрических реанимациях и отделениях педиатрической помощи в 7 регионах Российской Федерации и одном регионе в Республике Беларусь (ClinicalTrials.gov: NCT02968173). В данном исследовании использовали критерии включения и исключения, аналогичные критериям предыдущего регистрационного исследования препарата паливизумаб с восстановленной лиофилизированной рецептурой, проведенного в Российской Федерации [18]. В исследование были включены дети из групп высокого риска тяжелого течения РСВИ, а именно: недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации ≤ 35 нед; дети в возрасте ≤ 6 мес на момент включения в исследование; дети в возрасте ≤ 24 мес на момент включения в исследование с диагнозом БЛД, нуждавшиеся в кислородотерапии, бронходилататорах или кортикостероидах в течение 6 мес перед включением в исследование; а также дети ≤ 24 -месячного возраста с диагнозом гемодинамически значимого ВПС на момент включения в исследование. Дети с ВПС бледного типа включали в исследование, если им был поставлен диагноз легочной гипертензии (при давлении в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст.) или при необходимости ежедневного приема препаратов для лечения гемодинамически значимого ВПС. Критерии исключения: гемодинамически незначимые мелкие дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток, аортальный стеноз, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, госпитализация на момент включения в исследование, использование механической вентиляции на момент включения в исследование, ожидаемая продолжительность жизни < 6 мес, нестабильное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, острые респираторные заболевания, острые инфекции, почечная или печеночная недостаточность, нестабильные неврологические нарушения, иммунодефициты и аллергия на препараты Ig. Также исключались те дети, которые получали предварительную профилактику РСВИ, включая паливизумаб, или которым проводили введение любого препарата, возможно содержащего нейтрализующие РСВ АТ, в течение 100 дней на момент включения в исследование. Запрещенные лекарственные препараты во время исследования включали препараты Ig (помимо паливизумаба), возможно, содержащие АТ к РСВ, хронические иммуносупрессивные препараты и другие препараты, если только они не требовались по медицинским показаниям.

Дети получали 15 мг/кг жидкой формы препарата без консервантов при pH 6, который имел концентрацию 100 мг/мл и содержал 25 ммоль гистидина и 1,6 ммоль глицина. Дозу рассчитывали на массу тела, которую измеряли на каждом визите. Паливизумаб вводили внутри-

мышечно один раз каждые 30 дней с ноября 2016 г. по март 2017 г. Общее количество полученных доз определяли по месяцам участия в течение сезона РСВИ. Дети, у которых развилась РСВИ, должны были продолжать получать ежемесячные дозы в течение сезона РСВИ, по крайней мере 3 дозы и максимум 5 доз.

Оценки

Демографические данные, история болезни и предыдущие препараты, полученные в течение 2 недель с момента включения в исследование, документировали во время первого визита. Во время каждого визита проводили физикальные осмотры, регистрировали вес, сопутствующие лекарственные препараты и нежелательные явления (НЯ). Основные показатели жизнедеятельности измеряли перед введением и через 30 мин после введения препарата. Далее через 30 дней и 100 дней после последней инъекции паливизумаба проводили телефонные звонки родителям или законным опекунам для регистрации госпитализаций и других событий, которые могли произойти вне места проведения исследования после инъекций препарата. Дети, которые были госпитализированы из-за кардиальных или респираторных заболеваний, были обследованы путем взятия мазков из носоглотки с использованием проверенного в режиме реального времени диагностического теста на РСВ (полимеразная цепная реакция – ПЦР – с обратной транскрипцией в режиме реального времени). Образцы собирали в течение 48 ч после госпитализации и обрабатывали в центральной лаборатории.

Первичной конечной точкой эффективности была госпитализация по поводу РСВИ в период с первой дозы до 30 дней после последней дозы препарата. Вторичные конечные точки эффективности оценивали только у детей с госпитализацией по поводу РСВИ и включали в себя общее количество дней госпитализации по поводу РСВИ, количество детей, нуждающихся в повышенном дополнительном кислороде, общее число дней госпитализации при РСВИ с необходимостью повышенной концентрации дополнительного кислорода, количество госпитализаций в ОРИТ при РСВИ, общее число дней пребывания в ОРИТ при РСВИ, количество детей на ИВЛ и общее число дней госпитализации на ИВЛ при РСВИ. Оценка безопасности включала основные показатели жизнедеятельности и НЯ во время исследования и в течение всего периода наблюдения; НЯ оценивались исследователем по тяжести и отношению к исследуемому препарату.

Статистический анализ

Данные были обобщены с использованием описательного анализа. Было предположено, что размер выборки из 50 детей обеспечивает достаточную точность для первичной конечной точки, определяемую значениями 95% доверительного интервала (ДИ) для диапазона показателей госпитализации по поводу РСВИ; формальный расчет размера выборки не проводили. Все анализы были выполнены в группе в соответствии с назначенным лечением (intent-to-treat), определяемой как все включенные дети, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Первичным анализом эффективности служили количество и процент (включая 95% точный ДИ) детей, госпитализированных с РСВИ.

Демографические и исходные клинические характеристики наблюдаемых пациентов

Характеристика	Дети (n=50)
Пол, n (%):	
Женский	24 (48)
Мужской	26 (52)
Раса, n (%):	
Белая	50 (100)
Возрастные группы, мес, n (%):	
0–3	11 (22)
4–6	25 (50)
7–9	3 (6)
10–12	4 (8)
13–15	3 (6)
16–18	4 (8)
Возраст, мес:	
Среднее арифметическое (СО)	6,2 (4,4)
Медиана (диапазон)	5 (1–17)
Масса тела на момент включения в исследование, кг:	
Среднее арифметическое (СО)	5,4 (2,3)
Медиана (диапазон)	5,1 (1,8–11,9)
ГВ, нед:	
Среднее арифметическое (СО)	29,4 (4,8)
Медиана (диапазон)	29 (24–40)
Масса тела при рождении, кг:	
Среднее арифметическое (СО)	1,4 (0,9)
Медиана (диапазон)	1 (0,5–4,1)
Критерии высокого риска тяжелой РСВИ, n (%):	
Рождение на сроке ≤35-й недели гестации и возраст ≤6 мес на момент включения в исследование	17 (34)
Возраст ≤24 мес на момент включения в исследование и наличие БЛД	15 (30)
Возраст ≤24 мес на момент включения в исследование и наличие гемодинамически значимого ВПС	5 (10)
Рождение на сроке ≤35-й недели гестации, возраст ≤24 мес на момент включения в исследование и наличие БЛД	12 (24)
Рождение на сроке ≤35-й недели гестации, возраст ≤24 мес на момент включения в исследование и наличие гемодинамически значимого ВПС	1 (2)
Статус детей с ВПС (n=6), n (%):	
С частичной коррекцией	3 (50)
Неоперированные	3 (50)
Тип ВПС:	
Синего типа	4 (66,7)
Бледного типа с легочной гипертензией	1 (16,7)
Бледного типа с ежедневной терапией	1 (16,7)

Соблюдение этических норм

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, правилами надлежащей клинической практики, с одобрения независимого комитета по этике. Информированное согласие было получено до начала скрининга или начала конкретных процедур исследования.

Результаты**Выборка**

Всего в исследование были включены 50 детей, и все они получили не менее 1 дозы паливизумаба (см. рисунок). У всех включенных в исследование детей проводили анализ эффективности и безопасности препарата (n=50). У одного ребенка было отмечено НЯ в виде невыраженной гемангиомы, которое привело к прекращению введения паливизумаба; причиной прекращения исследования был «выход

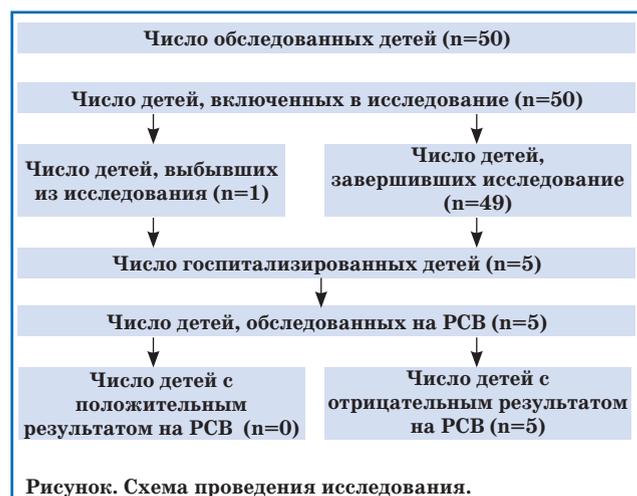
по желанию пациента». Исходные клинические характеристики и демографические данные, в т.ч. пол, масса тела, гестационный возраст (ГВ) и критерии высокого риска, приведены в табл. 1. Средний (СО) ГВ составлял 29,4 нед (4,8) и варьировал от 24 до 40 нед, средняя (СО) масса тела при рождении была 1,37 (0,86) кг. Средний (СО) возраст на момент включения в исследование был 6,2 (4,4) мес и варьировал от 1 до 17 мес. Дополнительные препараты применяли 70% детей, наиболее часто применяемыми были холекальциферол (40%), препараты железа (20%), будесонид и левотироксин (по 18%). В общей сложности 40% детей были из многодетных семей (сисбсы в возрасте <13 лет), а 18% подвергались воздействию табачного дыма дома.

Все введения препарата были сделаны между ноябрем 2016 г. и мартом 2017 г. во время сезона РСВИ в Российской Федерации и Республике

Краткий обзор НЯ, возникших в результате лечения

Обзор НЯ	Дети (n=50)
Дети с НЯ в результате лечения:	
Любое НЯ	11 (22)
Любое НЯ, с разумной возможностью относящееся к исследуемому препарату	1 (2)
Любое высокой степени тяжести НЯ	1 (2)
Любое серьезное НЯ	6 (12)
Любое НЯ, которое привело к прекращению терапии исследуемым препаратом	1 (2)
Любое летальное НЯ	0
Летальный исход	0
Дети с индивидуальными вариантами НЯ в результате лечения (предпочтительный термин MedDRA v20.0)	
Назофарингит	2 (4)
Бронхит	1 (2)
Вирусный бронхит	1 (2)
Контактный дерматит	1 (2)
Диарея	1 (2)
Гемангиома	1 (2)
Грыжевая эвентрация	1 (2)
Грипп	1 (2)
Пароксизмальная тахикардия	1 (2)
Пневмония	1 (2)
Высокая лихорадка	1 (2)
Вирусная инфекция дыхательных путей	1 (2)
Ринит	1 (2)
Прорезывание зубов	1 (2)

НЯ – нежелательное явление (НЯ в результате лечения было определено как НЯ, возникшее в течение 30 дней после последней дозы препарата паливизумаб); MedDRA – медицинский словарь нормативно-правовой деятельности.



Беларусь. Среднее (СО) число доз паливизумаба в рамках исследования составило 4,2 (0,7). В общей сложности 64% детей получили 4 дозы, 26% – 5 доз, 6% – 3 дозы и 2% – 2 дозы. Один ребенок, включенный в исследование в ноябре 2016 г., перенес операцию на сердце и получил дополнительную дозу, в общей сложности 6 доз. Средняя суммарная доза паливизумаба, введенная одному ребенку на протяжении всего исследования, составила 397,3 (159,1) мг. Средняя (СО) общая продолжительность курса введения паливизумаба составила 196,3 (18,5) дня.

Эффективность

Ни один ребенок не был госпитализирован по поводу РСВИ (95% ДИ, 0%–7,1%). В общей сложности 5 детей были госпитализированы по

поводу респираторных (n=4; бронхит с назофарингитом, вирусный бронхит, пневмония и вирусная инфекция дыхательных путей) или кардиологических заболеваний (n=1; пароксизмальная тахикардия). Все явления, приведшие к госпитализации, разрешились. Все 5 детей прошли диагностику на РСВ, РСВИ выявлено не было. Вторичные конечные точки эффективности были неприменимы, поскольку ни один ребенок не был госпитализирован по поводу РСВИ.

Безопасность

Все НЯ зарегистрированы в период между 1-й дозой препарата и последним днем 30-дневного периода после окончания лечения (табл. 2). С 30-го по 100-й день наблюдения после окончания лечения ни одного НЯ выявлено не было. Летальных исходов не было. Тяжелые НЯ наблюдались у 6 детей и включали умеренный бронхит и умеренный назофарингит, невыраженную гемангиому, которая привела к отмене паливизумаба, нетяжелый вирусный бронхит, нетяжелая пневмония, тяжелую пароксизмальную тахикардию и нетяжелую вирусную инфекцию дыхательных путей. Ни одно НЯ не было связано с препаратом паливизумаб. Каких-либо клинически значимых изменений со стороны основных показателей жизнедеятельности не наблюдалось.

Обсуждение

Жидкая форма паливизумаба, назначаемая профилактически каждые 30 дней в течение сезона РСВИ 2016–2017 гг. в Российской Федерации

и Республике Беларусь, была эффективна для защиты пациентов с высоким риском развития тяжелой РСВИ из-за недоношенности, БЛД или гемодинамически значимого ВПС от госпитализации по поводу РСВИ во время исследования. 5 детей были госпитализированы однократно, но ни один из них не дал положительного результата на РСВ (т.е. не было госпитализаций по поводу РСВИ). Было отмечено одно НЯ (грипп), возможно связанное с исследуемым препаратом. Одно серьезное НЯ (гемангиома) привело к отмене паливизумаба, но не считалось, что существует обоснованная возможность связи данного НЯ с исследуемым препаратом. Было отмечено одно тяжелое НЯ (пароксизмальная тахикардия), но считалось, что обоснованной связи между данным явлением и исследуемым препаратом нет, и явление разрешилось без каких-либо вмешательств. Никаких новых сообщений по безопасности не выявлено.

Результаты данного исследования сопоставимы с данными предыдущего наблюдательного исследования лиофилизированного паливизумаба в Российской Федерации [18] и согласуются с результатами предыдущих исследований жидкой формы в США [21, 22]. В исследовании лиофилизированной формы паливизумаба, проведенном в течение одного сезона РСВИ в Российской Федерации, в котором профилактика предотвратила развитие тяжелой РСВИ в педиатрических группах высокого риска, не сообщалось о госпитализации по поводу РСВИ, и никаких серьезных связанных с лечением НЯ не наблюдалось [18]. В настоящем исследовании использовалась аналогичная парадигма для оценки безопасности и эффективности жидкой формы препарата паливизумаб в этой группе, определяемая географическими особенностями и характеристиками заболевания.

Ограничения настоящего исследования заключаются в том, что оно было открытым и включало только одну иммунопрофилактику, без плацебо- или активно контрольной группы и, следовательно, без возможности прямого сравнения. Кроме того, можно предположить, что сезон РСВИ, который изучался (2016–2017 гг.), был менее выражен, чем обычно, что могло стать причиной меньшего или полного отсутствия госпитализации по поводу РСВИ даже при отсутствии иммунопрофилактики паливизумабом. Кроме того, небольшой размер выборки также можно считать ограничением. Однако в исследовании было показано, что профиль безопасности жидкой формы паливизумаба, по-видимому, согласуется с ранее сообщенными данными для лиофилизированной формы [18], даже в группах детей со смешанными факторами риска тяжелой РСВИ в конкретном географическом регионе.

Заключение

В данном исследовании жидкой формы паливизумаба, вводимого с профилактической целью каждые 30 дней в течение сезона РСВИ 2016–

2017 гг. в Российской Федерации и Республике Беларусь, не было выявлено случаев госпитализации по поводу РСВИ среди детей с высоким риском развития тяжелой РСВИ из-за недоношенности, БЛД или гемодинамически значимого ВПС. Данная форма паливизумаба была безопасной и хорошо переносилась всеми испытуемыми, что соответствовало известному профилю безопасности паливизумаба; новых сообщений по безопасности обнаружено не было. Результаты этого исследования сопоставимы с данными предыдущих исследований [18, 21, 22] как для лиофилизированной, так и для жидкой форм паливизумаба при одинаковых показаниях.

***Благодарность:** медицинская поддержка в написании статьи была предоставлена Кэтрин ДеБросс (Catherine DeBrosse), PhD, и Майклом Дж. Тејсен (Michael J. Theisen), PhD, из Complete Publication Solutions, LLC, компания ICON plc (Северный Уэльс, Пенсильвания, США) и была основана AbbVie. Поддержку статистического программирования оказала сотрудник AbbVie Карина Циммерманн. AbbVie и авторы благодарят участников клинических исследований и всех исследователей за их вклад.*

***Финансирование и конфликт интересов:** AbbVie спонсировала это клиническое испытание и сборы данных, связанные с публикацией. AbbVie участвовала в разработке и проведении исследования; сборе, анализе и интерпретации данных; подготовке, рассмотрении и утверждении рукописи.*

Лейла Намазова-Баранова выступила в качестве спикера AbbVie. Ирина Давыдова выступила в качестве консультанта и спикера AbbVie. Елена Кешишян, Юрий Лобзин, Нина Бальцерович и Ольга Федорова не имеют каких-либо конфликтов интересов. Елена Демская является сотрудником AbbVie Russia и может владеть акциями AbbVie или опционами на акции. Кристина Уннебринк является сотрудником AbbVie Deutschland GmbH&Co. и может владеть акциями AbbVie или опционами на акции.

AbbVie стремится к ответственному обмену данными о клинических исследованиях, которые мы спонсируем. Это включает в себя доступ к анонимным, индивидуальным и экспериментальным данным (наборы данных анализа), а также к другой информации (например, протоколы и отчеты о клинических исследованиях), если испытания не являются частью текущего или планируемого исследования для регистрации в регуляторных органах. Это включает в себя запросы данных клинических испытаний нелегализованных продуктов и показаний.

Эти данные клинических испытаний могут быть запрошены любыми квалифицированными исследователями, которые занимаются строгими, независимыми научными исследованиями, и будут предоставлены после рассмотрения и утверждения исследовательского предложения и плана статистического анализа (SAP) и выполнения Соглашения об обмене данными (DSA). Запросы данных могут быть поданы в любое время, и данные будут доступны в течение 12 мес, с учетом возможных расширений. Для получения дополнительной информации о процессе

или отправки запроса перейдите по следующей ссылке: <https://www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-information-sharing/data-and-information-sharing-with-qualified-researchers.html>.

Namazova-Baranova L.S.  0000-0002-2209-7531
Davydova I.V.  0000-0002-7780-6737
Lobzin Yu.V.  0000-0002-6934-2223
Fedorova O.S.  0000-0002-7130-9609

Литература

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9725): 1545–1555.
2. 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.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (6): 588–598.
4. Tatochenko V1, Uchaikin V, Gorelov A, Gudkov K, Campbell A, Schulz G, Prah R, Notario G. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clin. Epidemiol*. 2010; 2: 221–227.
5. Tsybalova LM, Smorodintseva EA, Karpova LS, Stolyarov KA, Sysyoeva TI, Kiselev OI. The role of RSV disease in the epidemiology and etiology of acute respiratory viral infections in young children. *Lechashchiy Vrach*. 2015; 4: 56–62.
6. Rudraraju R, Jones BG, Sealy R, Surman SL, Hurwitz JL. Respiratory syncytial virus: current progress in vaccine development. *Viruses*. 2013; 5 (2): 577–594.
7. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel 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.
8. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J. Pediatr*. 2003; 143 (Suppl. 5): S133–141.
9. 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.
10. 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.
11. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J. Pediatr*. 1992; 121 (3): 348–354.
12. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J. Pediatr*. 1995; 126 (2): 212–219.
13. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med*. 1982; 307 (7): 397–400.
14. Blanco JC, Boukhvalova MS, Shirey KA, Prince GA, Vogel SN. New insights for development of a safe and protective RSV vaccine. *Hum. Vaccin*. 2010; 6 (6): 482–492.
15. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC, Young JF. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis*. 1997; 176 (5): 1215–1224.
16. The 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 (3): 531–537.
17. 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 (4): 532–540.
18. Turti T, Baibarina E, Degtiareva E, Keshishyan E, Lobzin Y, Namazova-Baranova L, Prodeus A, Gudkov K, Kruglova A, Schulz G, Notario G. A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC. Res. Notes*. 2012; 5: 484.
19. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, Makari D, Norton M. Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. *Infect. Dis. Ther*. 2014; 3 (2): 133–158.
20. Synagis (palivizumab). Summary of Product Characteristics, AbbVie Ltd, Maidenhead, United Kingdom, 2017.
21. Robbie GJ, Makari D, Harris B, Losonsky GA, Jafri HS. Randomized, double-blind study of the pharmacokinetics and safety of palivizumab liquid formulation compared with lyophilized formulation. *Infect. Dis. Ther*. 2014; 3 (2): 203–214.
22. Makari D, Jensen KM, 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 (2): 339–347.