

Научная статья

УДК 616.1: 616.24-001: 616.24-008.43

DOI: 10.17816/pmj42294-103

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ю.Н. Ибрагимова^{1,2}, И.В. Вахлова^{1,2}, Е.В. Власова², И.М. Криволапова^{1,2}*

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, Российская Федерация

CLINICAL SIGNIFICANCE OF IMMUNOPROPHYLAXIS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL INFECTION IN PREMATURE CHILDREN AT EARLY AGE

Yu.N. Ibragimova^{1,2}, I.V. Vakhlova^{1,2}, Ye.V. Vlasova², I.M. Krivolapova^{1,2}*

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Оценить клиническое значение иммунопрофилактики респираторно-синцициальной вирусной инфекции (РСВ) у недоношенных детей групп высокого риска в периоде раннего возраста.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование у детей раннего возраста в зависимости от наличия иммунопрофилактики РСВИ ($n = 216$). Были сформированы две основные и контрольная группы: группа 1 ($n = 104$) – дети, получившие курсы иммунопрофилактики РСВ (иммунизация «+»), группа 2 ($n = 97$) – дети без иммунизации (иммунизация «-»), контрольная группа (здоровые дети, $n = 15$). Клинико-anamnestические методы включали: перинатальный анамнез, частоту острых респираторных заболеваний (ОРЗ), частоту эпизодов с бронхиальной обструкцией (БОС); лабораторными методами были определены биомаркеры ремоделирования легочной ткани ($n = 77$: 1-я группа, $n = 44$ и 2-я группа, $n = 33$): матриксные металлопротеиназы-2 и 9 (ММР-2, ММР-9), тканевой ингибитор мат-

© Ибрагимова Ю.Н., Вахлова И.В., Власова Е.В., Криволапова И.М., 2025

e-mail: Julia080685@gmail.com

[Ибрагимова Ю.Н. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной педиатрии, врач-педиатр, ORCID: 0000-0003-4053-4405; Вахлова И.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-5274-4699; Власова Е.В. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической иммунологии, аллерголог-иммунолог высшей категории, ORCID: 0000-0002-6678-5360; Криволапова И.М. – кандидат биологических наук, биолог иммунологического отдела, старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0001-7922-3810].

© Ibragimova Yu.N., Vakhlova I.V., Vlasova Ye.V., Krivolapova I.M., 2025

e-mail: Julia080685@gmail.com

[Ibragimova Yu.N. (*contact person) – Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Pediatrician, ORCID: 0000-0003-4053-4405; Vakhlova I.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0002-5274-4699; Vlasova Ye.V. – PhD (Medicine), Head of the Department of Clinical Immunology, Allergist-Immunologist, ORCID: 0000-0002-6678-5360; Krivolapova I.M. – PhD (Biology), Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Biologist of the Department of Immunology of CLD, ORCID: 0000-0001-7922-3810].

риксной металлопротеиназы-2 (TIMMP-2); фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) ($n = 92$: 1-я группа, $n = 44$, 2-я группа, $n = 33$, контрольная, $n = 15$); инструментально был использован неинвазивный метод – эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения диагноза легочной гипертензии (ЛГ).

Результаты. Продемонстрировано, что проведенная иммунопрофилактика против РСВ на первом году жизни уменьшает частоту ОРЗ ($p < 0,024$) и снижает риск эпизодов бронхиальной обструкции ($p < 0,033$) и пневмоний ($p < 0,079$) в возрасте 1–3 лет. Отсутствие иммунопрофилактики РСВИ вносит существенный вклад в развитие эпизодов бронхиальной обструкции (АП = 46 %) в периоде раннего возраста. Доказана связь между уровнями биомаркеров ремоделирования легочной ткани в сыворотке крови с частотой эпизодов бронхиальной обструкции в возрасте 1–3 лет.

Выводы. Применение моноклональных антител у детей групп риска развития РСВ-бронхиолитов снижает частоту ОРЗ, эпизодов бронхиальной обструкции в периоде раннего возраста. Выявлена прямая связь между частотой эпизодов бронхиальной обструкции и уровнями MMP-9, TIMMP-2 и VEGF-D в сыворотке крови у детей в возрасте 1–3 лет в зависимости от проведения иммунопрофилактики.

Ключевые слова. Иммунопрофилактика, РСВ, дети, заболеваемость, группы риска, моноклональные антитела.

Objective. To estimate the clinical significance of immunoprophylaxis of RSV infection in premature infants of high-risk groups at an early age.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted in young children depending on the presence of RSVI immunoprophylaxis (total $n = 216$). 2 main and 1 control group were formed: group 1 ($n = 104$) consisted of children who underwent courses of RSVI immunoprophylaxis (immunization "+"), group 2 ($n = 97$) included children without immunization (immunization "-"), control group (healthy children, $n = 15$). Clinical and anamnestic methods included: perinatal history, incidence of acute respiratory diseases (ARD), incidence of cases of bronchial obstruction; laboratory methods were used to identify biomarkers of lung tissue remodeling (total $n = 77$, group 1/ $n = 44$ and group 2/ $n = 33$): matrix metalloproteinases-2 and 9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMMP-2); vascular endothelial growth factor (VEGF) (total $n = 92$, group 1/ $n = 44$, group 2/ $n = 33$, control/ $n = 15$); echocardiography (Echo-CG) was used as an instrumental non-invasive method to exclude the diagnosis of pulmonary hypertension.

Results. RSV immunoprophylaxis in the 1st year of life has demonstrated a decrease in the incidence of acute respiratory diseases ($p < 0.024$) and a reduced risk for bronchial obstruction ($p < 0.033$) and pneumonia ($p < 0.079$) at the age of 1–3 years. The lack of RSVI immunoprophylaxis contributes significantly to the development of cases of bronchial obstruction (AP = 46 %) in the early age period. The association between the levels of biomarkers of pulmonary tissue remodeling in the blood serum with the frequency of episodes of bronchial obstruction at the age of 1–3 has been proved.

Conclusions. The use of monoclonal antibodies in children at risk for developing RSV bronchiolitis reduces the incidence of ARD, episodes of bronchial obstruction in the early age period. There was a direct association between the incidence of bronchial obstruction and levels of MMP-9, TIMMP-2 and VEGF-D in the blood serum of children aged 1–3 years depending on immunoprophylaxis.

Keywords. Immunoprophylaxis, respiratory syncytial virus, children, morbidity, risk groups, monoclonal antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) – один из самых распространенных патогенов в детской популяции, являющийся наиболее частой причиной развития инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у

детей грудного возраста [1]. На основании опубликованных результатов эпидемиологических данных в 2022 г. в РФ умер 7601 ребенок в возрасте до 5 лет, в том числе 5876 детей в возрасте до года, РСВИ определяет 3,5 % смертности детей до 5 лет и 3,3 % младенческой смертности детей до года [2].

Приблизительно у 50–70 % детей группы риска заражение РСВ происходит в первый год жизни [3]. По литературным данным установлено, что от 30 до 70 % детей с респираторными расстройствами при рождении нуждаются в пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и примерно 20–30 % формируют бронхолегочную дисплазию (БЛД): у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении частота формирования БЛД достигает 50 % и является основной причиной смертности [4]. Интенсивные реанимационные мероприятия с жесткими параметрами ИВЛ, сохраняя жизнь недоношенному ребенку, приводят к гипоксическому поражению ЦНС и вызывают тяжелое поражение дыхательной системы [5; 6]. Среди нарушения систем клеточного гомеостаза и ангиогенеза на уровне внеклеточного матрикса при развитии дыхательных расстройств у детей групп риска большое значение имеют изменения содержания матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9), их тканевого ингибитора (ТИММР-2) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-D) [3; 16].

Мировой опыт иммунопрофилактики тяжелых заболеваний, связанных с РСВИ, насчитывает более 15 лет [7]. Наблюдательные исследования (регистры), проведенные в Дании, Германии, Франции, США и Канаде [8–12], показали низкую частоту заболеваемости РСВ-бронхиолитами среди детей раннего возраста из групп высокого риска, которым проводилась иммунопрофилактика моноклональными антителами, направленная на эпитоп F-белка РСВ [14]. Основным механизмом действия моноклональных антител заключается в блокаде процесса слияния вируса с клеткой респираторного тракта и подавлении репликации вируса. Однако в настоящее время является актуальным изучение вопросов влияния иммунопрофилактики РСВИ на бронхолегочную заболеваемость

и характер изменений маркеров ремоделирования легочной ткани в отдаленном периоде у детей раннего возраста.

Цель исследования – оценить клиническое значение иммунопрофилактики РСВ-инфекции у недоношенных детей групп высокого риска в периоде раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 216 детей, рожденных в условиях областного перинатального центра в г. Екатеринбурге (201 ребенок основной группы и 15 – контрольной). Основная группа ($n = 201$) подразделялась на группу 1/ иммунизация «+» ($n = 104$) и группу 2/ иммунизация «-» ($n = 97$).

Критериями включения в основную группу 1 являлись: 1) получение курса иммунопрофилактики в группах риска – дети, рожденные в сроке гестации ≤ 35 недель, выписанные из Областного перинатального центра в эпидемический сезон с октября по март включительно; дети в возрасте до года, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних шести месяцев перед началом эпидемического периода; дети в возрасте до года до оперативного вмешательства по поводу гемодинамически значимых ВПС и сосудов – согласно государственной программе Свердловской области¹ (СО); 2) получение добровольного информированного согласия законных представителей (родителей).

Схема применения препарата паливизумаба включала пять инъекций с интервалом в один месяц, вводили внутримышечно из расчета 15 мг/кг массы тела (согласно инструк-

¹ Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г. (Постановление Правительства СО от 21.10.2013 № 1267-ПП, Приказы № 1382-н от 24.12.2012, № 514н от 10.08.2017, № 2277-п от 09.12.2020, № 2929-п от 18.12.2022).

ции). Первая инъекция проводилась в условиях стационара за 7–10 дней до выписки из отделения второго этапа выхаживания новорожденных; 2–5-ю инъекции дети получали после выписки из стационара на амбулаторном этапе – в иммунологическом центре ГАУЗ СО «ОДКБ» /дневной стационар и/или межмуниципальных центрах СО.

В основную группу 2 были включены: 1) дети, не получившие курс пассивной иммунопрофилактики (неэпидемический сезон у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВИ с апреля по сентябрь; неуточненная тромбоцитопения); 2) отказ законных представителей от проведения пассивной иммунизации.

В контрольную группу входили 15 доношенных детей с I и II группой здоровья.

В возрасте 1–3 лет у всех исследуемых детей проводилась оценка частоты и структуры перенесенных острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Определялись биомаркеры ремоделирования легочной ткани (ММР-2, ММР-9, ТММР-2 у 77 детей и VEGF-D у 92 детей) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Инструментальное исследование – эхокардиография (ЭхоКГ) была выполнена на аппарате PHILIPS Affiniti 50 для определения признаков ЛГ. Проведена оценка систолической и диастолической функций ПЖ, которая включала исследование: размера выносящего тракта ПЖ над клапаном ЛА (ВТПЖ, мм), скорости движения кольца трикуспидального клапана ПЖ (ЛА/APULM, V_{max} , м/с) и диаметра ствола ЛА (ЛА /APULM, ствол, мм) для прогнозирования исхода сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. В основу были взяты нормативные значения, принятые Американской ассоциацией эхокардиографии (2020) [13].

Статистический анализ исследуемых данных производился с использованием программного обеспечения Statistica Professional 10.

Количественные показатели оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка. Среднее значение и стандартное отклонение – $M(SD)$ рассчитывали для данных с нормальным распределением; для сравнения двух независимых выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. Медиану – $Me [Q_1; Q_3]$ – рассчитывали для данных, отличных от нормального распределения, для их сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, их сравнение проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона и Спирмена. Статистическая значимость рассматривалась для значений $p < 0,05$. Рассчитывались показатели атрибутивного риска (АР, %), отношения шансов (ОШ) с 95%-ным ДИ, атрибутивной пропорции (АП %) по формуле $АП = (ОШ-1) / ОШ \cdot 100 \%$, применимой для исследований «случай – контроль» [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находился 201 ребенок раннего возраста с высоким риском развития тяжелой РСВИ. Во время беременности матери исследуемых детей были в среднем возрасте – 25,6 (12,6) года, среднее количество беременностей составило – 2,7 (1,8), количество родов – 1,8 (1,2). Отягощенный акушерский анамнез был отмечен у 82,5 % ($n = 166$) матерей. Осложненное течение беременности имели 100 % матерей (46,3 % – преэклампсия, 41,3 % – анемия, 31 % – гестационный сахарный диабет, 53 % – синдром задержки развития плода). Более половины детей (55,7 %, $n = 112$) были рождены путем кесарева сечения. Гестационный возраст варьировался от 24 до 34 недель. Средний гестационный возраст составил 27,91 (2,40) недели, в группе 1 этот показатель был значимо меньше, чем в группе 2:

26,0 [24,0–30,0] и 28,0 [24,0–33,0] недель, $p < 0,001$. Более половины детей имели ЭНМТ (82 %, $n = 165$), в 18 % ($n = 36$) – ОНМТ. Анализ распределения по массе тела показал значимое превалирование детей с массой менее 999 г в группе 1 (88,5 %) в сравнении с группой 2 (75,3 %), $p (\chi^2) = 0,015$.

В связи с развитием синдрома дыхательных расстройств в 75 % ($n = 150$) случаев дети требовали перевода на ИВЛ и перевода в ОРИТН. Средняя продолжительность ИВЛ составила 22,5 (3,4) сут. Дети группы 1 значимо чаще (83,6 %, $n = 87$) переводились на ИВЛ в сравнении с группой 2 (65 %, $n = 63$), $p (\chi^2) = 0,003$.

В структуре диагнозов у детей превалировали синдром дыхательных расстройств – 97 % ($n = 195$), гемодинамически значимый ВПС – 31 % ($n = 62$), ишемически-гипоксическое нарушение ЦНС – 97,4 % ($n = 75$), анемия – 82 % ($n = 185$), ретинопатия – 87,6 % ($n = 176$). Анализ структуры диагнозов у детей из группы 1 показал значимое преобладание анемии тяжелой степени и внутрижелудочковых кровоизлияний в сравнении с соответствующими данными группы 2: соответственно 98 и 85,6 %, $p (\chi^2) = 0,002$; 21,2 и 10,3 %, $p (\chi^2) = 0,036$. С 28-го дня жизни диагноз БЛД был выставлен 67,2 % ($n = 135$): в группе 1 – 66,3 % ($n = 69$), в группе 2 – 68 % ($n = 66$), $p (\chi^2) = 0,799$.

На проспективном этапе наблюдения – средний возраст наблюдаемых детей ($n = 201$) составил 2,4 (0,97) года. Анализ структуры заболеваний в раннем возрасте выявил наиболее высокую частоту встречаемости резидуальной церебральной недостаточности – 197/201/ (98) и БЛД (у детей с 28-го дня до двух лет) – 105/201/ (52,2).

Среднее количество случаев ОРЗ за один год у всех детей ($n = 201$) составило 2,3 (0,4); в группе 1 – 1,4 (0,4) случая, что было значимо меньше, чем в группе 2 – 2,5 (0,5), $p = 0,001$. Частота инфекций верхних дыха-

тельных путей из всех ОРЗ в группах наблюдения составила 83,6 % ($n = 168$), нижних дыхательных путей: эпизодов бронхиальной обструкции – 57,2 % ($n = 115$), пневмоний – 16 % ($n = 32$) и только у 10,4 % ($n = 21$) обследованных детей не было зарегистрировано случаев заболеваний дыхательной системы. При сравнительном анализе частота заболеваемости ОРИ, эпизодов бронхиальной обструкции у детей группы 2 была значимо более высокой, чем у детей группы 1: 90 и 78 %, $p = 0,024$; 65 и 50 %, $p = 0,033$. Установлена тенденция к более частой заболеваемости пневмониями в группе 2: 21 и 11,5 %, $p = 0,079$. Прослеживалась тенденция к большему количеству детей с отсутствием случаев ОРЗ в группе 1: 14,4 и 6,2 %, $p = 0,057$ (табл. 1).

Установлено, что отсутствие иммунопрофилактики РСВИ на первом году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития эпизодов бронхиальной обструкции в возрасте 1–3 лет в 1,85 раза (ОШ = 1,85 [1,05–3,26], АП = 46 %). Выявлена тенденция к увеличению риска развития пневмоний в раннем возрасте почти в 2 раза (ОШ = 1,99 [0,91–4,30], АП = 49,7 %) у детей группы 2 (табл. 2).

Содержание маркеров ремоделирования легочной ткани – MMP-2, MMP-9, TIMMP-2 – у детей раннего возраста ($n = 77$) не имело различий в группах 1 ($n = 44$) и 2 ($n = 33$): соответственно MMP-2 – 276,0 и 256,0 ng/ml, $p = 0,198$; MMP-9 – 1090,2 (682,5) и 970,3 (550,2) ng/ml, $p = 0,421$; TIMMP-2 – 450,2 (57,3) и 428,5 (50,7) ng/ml, $p = 0,207$.

Ранее в проведенном нами исследовании [16] была оценена связь между уровнем MMP и частотой развития эпизодов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. У детей с эпизодами бронхиальной обструкции, не получивших иммунопрофилактику на первом году жизни, было продемонстрировано значимое увеличение MMP-9 и снижение TIMMP-2

Таблица 1

**Частота острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста
в группах сравнения, абс. (%)**

Признак (МКБ-10)	Всего, <i>n</i> = 201	Группа 1, <i>n</i> = 104	Группа 2, <i>n</i> = 97	<i>p</i> (χ^2)
ОРИ (J 06)	168 (83,6)	81 (78)	87 (90)	0,024
Эпизоды бронхиальной обструкции (J 40)	115 (57,2)	52 (50)	63 (65)	0,033
Пневмония (J 18)	32 (16)	12 (11,5)	20 (21)	0,079
Дети, не имевшие ни одного случая ОРЗ за 1, 2-й и 3-й годы жизни	21 (10,4)	15 (14,4)	6 (6,2)	0,057

Таблица 2

**Связь между пассивной иммунизацией и частотой развития острых
респираторных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста**

Фактор	Признак, No/total/ %		<i>p</i> (χ^2)	АР, % 95 % ДИ	ОШ 95 % ДИ	АП %
	Эпизоды бронхиальной обструкции, <i>n</i> = 115					
Пассивная иммунизация: не проведена – 97 проведена – 104	Группа 2	Группа 1	0,033	15	1,85	46
	63/97/65	52/104/50		6,2–27,41	1,05–3,26	
	Пневмония, <i>n</i> = 32		0,079	9,1	1,99	49,7
	20/97/20,6	12/104/11,5		1,5–29,3	0,91–4,30	

Таблица 3

**Содержание MMP в сыворотке крови у детей с эпизодами бронхиальной
обструкции (J 40), абс. (%)**

Показатель	<i>M</i> (<i>SD</i>)			<i>p</i>
	Всего, <i>n</i> = 35	Группа 1, <i>n</i> = 17	Группа 2, <i>n</i> = 18	
MMP 2, ng/ml	261,1 (55,9)	275,2 (56,7)	247,1 (53,3)	0,151
MMP 9, ng/ml	652,1 (461,5)	341,4 (204,0)	945,3 (421,5)	0,000
TIMMP 2, ng/ml	455,2 (52,8)	483,9 (49,5)	428,0 (40,8)	0,000

в сравнении с соответствующими данными детей группы 1 (табл. 3).

Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой статистически значимой связи между уровнем MMP-9, TIMMP-2 и частотой развития эпизодов бронхиальной обструкции (соответственно $r^2 = 0,283$, $p = 0,000$ и $r = 0,172$, $p = 0,000$) в периоде раннего возраста.

Среднее значение VEGF-D в основной группе у детей в возрасте 1–3 лет составило 342,11 (127,4) pg/ml. Было установлено значи-

мо более высокое содержание VEGF-D в группах 1 и 2 в сравнении с таковыми у детей контрольной группы: соответственно группа 1 – 223,25 (107,3), и контрольная – 50,2 (25,8) pg/ml, $p = 0,000$; группа 2 – 495,94 (209,1), и контрольная – 50,2 (25,8) pg/ml, $p = 0,000$. При этом среднее значение VEGF-D у детей иммунизация «-» были значимо более высоким, чем у детей иммунизация «+»: соответственно 495,94 (209,1) и 223,25 (107,3) pg/ml, $p = 0,000$.

Содержание VEGF-D у детей с эпизодами бронхиальной обструкции в зависимости от

Таблица 4

Содержание VEGF-D в сыворотке крови у детей 1–3 лет с эпизодами бронхиальной обструкции (J 40)

Показатель	M (SD)			p
	Всего, n = 35, абс. (%)	Группа 1, n = 17, абс. (%)	Группа 2, n = 18, абс. (%)	
VEGF-D, pg/ml	415,2 (327,8)	158,5 (71,1)	687,1 (425,3)	0,000

Таблица 5

Некоторые показатели ЭхоКГ* у детей групп сравнения

Показатель ЭхоКГ	Всего, n = 77, абс. (%)	Группа 1, n = 44, абс. (%)	Группа 2, n = 33, абс. (%)	p	Норма
	M (SD)				
ПЖ: ВТПЖ, мм	15,7 (2,6)	15,8 (3,08)	15,6 (2,3)	0,798	9,0–23,0
ЛА (APULM), V _{max} , м/с	1,13 (0,3)	1,05 (0,2)	1,26 (0,5)	0,015	0,9–3,0
ЛА (APULM), ствол, мм	8,6 (5,9)	12,2 (3,6)	6,3 (5,2)	0,000	12,7–23,0

Примечание: *ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование; ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка; V_{max} – максимальная скорость кровотока по градиенту давления.

наличия иммунизации выявило значимо более высокий уровень данного маркера у детей без иммунопрофилактики в сравнении с группой иммунизация «+»: соответственно 687,1 (425,3) и 158,5 (71,1) pg/ml, p = 0,000 (табл. 4).

Корреляционный анализ между VEGF-D и частотой эпизодов бронхиальной обструкции обнаружил достоверную положительную связь у детей раннего возраста, являвшихся группой риска по развитию тяжелой РСВ на первом году жизни (r^s = 0,408; p = 0,000).

Взаимосвязь уровня VEGF-D и MMP-9 у детей основной группы имела положительный статистически значимый характер (r^s = 0,273; p = 0,000), что позволяет рассматривать эту взаимосвязь как отражение интенсивного взаимодействия процессов ремоделирования и ангиогенеза легочной ткани у детей, родившихся недоношенными, в возрасте 1–3 лет.

Дополнительная оценка систолической функции ПЖ – ВТПЖ, скорости движения кольца трикуспидального клапана

ПЖ (V_{max}, м/с) и диаметра ствола ЛА (ствол, мм) – выявила, что эти показатели ЭхоКГ укладывались в нормативные значения (табл. 5).

Однако корреляционный анализ продемонстрировал достоверную связь между уровнем VEGF-D и диаметром ствола ЛА (r = 0,362; p = 0,000), но данный факт можно связать, с одной стороны, с анатомическими особенностями у исследуемых детей их органов кровообращения, а с другой стороны, с активацией ангиогенеза вследствие гипоксических состояний в младенческом возрасте.

Выводы

1. У детей группы риска тяжелого течения РСВИ отмечена высокая частота ОРИ (83,6 %) в периоде раннего детства. Установлено значимо более высокое среднее ежегодное количество случаев ОРЗ у детей, не получивших иммунопрофилактику РСВ-инфекции на первом году жизни.

2. Иммунопрофилактика у детей групп риска тяжелого течения РСВ ассоциируется со снижением частоты эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ = 1,85 (1,05–3,26)) и пневмоний в возрасте 1–3 лет (ОШ = 1,99 (0,91–4,30)).

3. Различий показателей маркеров ремоделирования легочной ткани (ММР и ТММР) в зависимости от иммунопрофилактики у детей раннего возраста (в возрасте 1–3 лет) не было установлено, но была выявлена прямая связь между частотой эпизодов бронхиальной обструкции и уровнями ММР-9, ТММР-2 в сыворотке крови.

4. Маркер ангиогенеза (VEGF-D) у детей без курса иммунопрофилактики был значимо более высоким, чем таковой у детей, получивших иммунопрофилактику: 495,94 (209,1) и 223,25 (107,3) pg/ml, $p = 0,000$, и у детей с эпизодами бронхи-

альной обструкции без иммунопрофилактики, что может служить предиктором формирования фиброза легочной интерстициальной ткани у данной категории пациентов.

5. У детей раннего возраста, родившихся недоношенными, определена связь между уровнями VEGF-D и диаметром ствола ЛА ($r = 0,362$; $p = 0,000$) по данным ЭхоКГ.

Таким образом, в проведенном исследовании клиническая эффективность иммунопрофилактики против РСВИ у детей групп риска тяжелого течения РСВ-бронхиолитов на первом году жизни заключается в значимом снижении частоты ОРЗ, снижении вероятности развития эпизодов бронхиальной обструкции и пневмоний, положительной связи уровней маркера ангиогенеза с параметрами ЛА по данным ЭхоКГ-исследования (в возрасте 1–3 лет).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Кришминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2 (12): 67–80. / *Krsheminskaya I.V., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Degtyareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in neonoshennykh children and predictors of its severe course. Neonatology: news, opinions, training 2016; 2 (12): 67–80 (in Russian).*

2. Игнатьева В.И., Овсянников Д.Ю., Цыганков А.Е., Ягненкова Е.Е., Амирова В.Р., Маранян М.М., Мокрова А.С. Социально-экономическое бремя респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нижних дыхательных путей у детей в возрасте от рождения до 5 лет в Российской Федерации: результаты моделирования. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2023; 16 (4): 517–525. / *Ignatieva V.I., Ovsyannikov D.Yu., Tsygankov A.E., Yaghenkova E.E., Amirova V.R., Maranyan M.M., Mokrova A.S. Socio-economic burden of respiratory syncytial viral infection of the lower respiratory tract in children aged from birth to 5 years in the Russian Federation: simulation results. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology 2023; 16 (4): 517–525. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.217*

3. Konstantinos Karampatsas, Jonathan Kong. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *British Journal of Hospital Medicine* 2019; 5: 278–284. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.5.278

4. Tavares V.B., E Souza J.S., Affonso M.V.G. et al. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: a case-control study. *BMC Pediatr* 2022; 22 (1): 560. DOI: 10.1186/s12887-022-03592-9

5. Wang X.-Y., Wang B., Wen Y.-M. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines. *nprj Vaccines*. 2019; 4 (1): 2. DOI: 10.1038/s41541-018-0095-z

6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12 (5): 543–549. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456 / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection in children. *Pediatric Pharmacology* 2015; 12 (5): 543–549. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456 (in Russian).

7. Межинский С.С., Мостовой А.В., Карпова А.Л., Горев В.В., Овсянников Д.Ю., Заплатников А.Л. Стратегии респираторной терапии с тяжелой бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2024; 103: 146–152. / Mezhbinsky S.S., Mostovoy A.V., Karpova A.L., Gorev V.V., Ovsyannikov D. Yu., Patnikov A.L. Respiratory therapy strategies with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatriya n.a. G.N. Speransky* 2024; 103: 146–152 (in Russian).

8. Yeob D.K., Foley D.A., Minney-Smith C.A., Martin A.C., Mace A.O., Sikazwe C.T., 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. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (12): 2199–2202. DOI: 10.1093/cid/ciaa1475

9. Adel S. Albarbi, Mobamed Alzabrani. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19. *Clinical Practice Guidelines*, February 2021. *Saudi Med J* 2021; 42 (4): 355–362. DOI: 10.15537/smj.2021.42.4.20200769

10. Simões E.A.F. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infect Dis Ther*. 2018; 7 (1): 87–120. DOI: 10.1007/s40121-018-0188-z

11. Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinases and extracellular matrix in the central nervous system. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. 2017; 291–295. DOI: 10.1016/b978-0-12-803058-5.00061-8

12. Checchia P.A., NaLysnyk L., Fernandes A.W. et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr. Crit Care Med. J*. 2011; 12 (5): 580–588. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070990

13. Tissot C., Singh Y., Younoszai A.K., Phelps C.M. Echocardiography. *Critical Care of Children with Heart Disease*. Eds. R. Munoz, V. Morell, E. da Cruz, C. Vetterly, J. da Silva. Springer, Cham 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-21870-6_6

14. Кришеминская И.В., Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болобок А.М., Павлова Е.С., Ларина В.Н. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99 (2): 63–68. / Krsbheminskaya I.V., Kravchuk D.A., Ovsyannikov D. Yu., Bolibok A.M., Pavlova E.S., Larina V.N. 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 Russian).

15. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. Санкт-Петербург: Фолиант, 2004; 240. / Keltmanson I.A. Principles of evidence-based pediatrics. Sankt-Peterburg: Foliant 2004; 240 (in Russian).

16. Ибрагимова Ю.Н., Вахлова И.В., Криволапова И.М. Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов

у детей 1–3 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2024; 69 (6): 66–72. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–66–72 / Ibragimova Yu.N., Vakhlova I.V., Krivolapova I.M. 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. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–66–72 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, утвердили ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Ограничение исследования. Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации (2013) и одобрено решением локального этического комитета при ГАУЗ СО «ОДКБ». Информированное согласие было получено от законных представителей (родителей) пациентов в возрасте 1–3 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан».

Благодарность. Авторы выражают признательность руководству ГАУЗ СО «ОДКБ» и лично главному врачу О.Ю. Аверьянову за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Авторы выражают особую благодарность И.А. Пашниной, А.Н. Морозову, М.Р. Мелиховой за их опыт и помощь во всех аспектах исследования.

Поступила: 28.12.2024

Одобрена: 17.02.2025

Принята к публикации: 15.03.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клиническое значение иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей в периоде раннего возраста / Ю.Н. Ибрагимова, И.В. Вахлова, Е.В. Власова, И.М. Криволапова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 2. – С. 94–103. DOI: 10.17816/pmj42294-103

Please cite this article in English as: Ibragimova Yu.N., Vakhlova I.V., Vlasova Ye.V., Krivolapova I.M. Clinical significance of immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection in premature children at early age. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 2, pp. 94-103. DOI: 10.17816/pmj42294-103