

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РСВ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Бурлуцкая А.В., Фирсова В.Н., Шарова Е.В.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ГБУЗ ДККБ МЗ КК, г. Краснодар

### MODERN REPRESENTATIONS ABOUT ETIOPATHOGENIC ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RSV INFECTION IN NEWBORNS IN KRASNODAR REGION AS AN EXAMPLE

Burlutskaia A.V., Firsova V.N., Sharova E.V.

Kuban Medical University, Regional Clinical Hospital for Children

В статье представлен обзор современных представлений о респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у новорожденных детей: этиология, распространённость, клинические проявления, факторы риска, подходы к диагностике, лечению и профилактике. Показано влияние паливизумаба на организм ребёнка, как основного препарата в диагностике и возможности лечения респираторно-синцитиального вируса. Приведены конкретные данные эффективности данного препарата.

**Актуальность темы.** В структуре заболеваемости детей 1-го года жизни на протяжении последних 10 лет первое место занимают болезни органов дыхания, и их удельный вес возрастает с каждым годом. В 2014 году заболевания органов дыхания среди детей первого года жизни составили 57,8% от всех заболеваний [1]. По данным ВОЗ, основной причиной острых заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). В течение первых двух лет жизни 90% детей инфицируются РСВ, в 40% случаев – развивается инфекция нижних дыхательных путей [2,3].

Среди возбудителей респираторных инфекций у детей раннего возраста респираторно-синцитиальный вирус занимает первое место среди

причин бронхолитов, пневмонии, госпитализации детей первого года жизни, вирусных причин смерти детей раннего возраста [4].

По результатам эпидемиологического исследования этиологического фактора бронхолитов и пневмоний у детей младше 1 года, были госпитализированы в сезон 2009-2011 гг., что проводилось в странах Европы и Азии, в котором также принимала участие и Россия, положительный тест на РСВ был обнаружен в 1423 (42,4%) детей с 3354, у 57,1% детей был установлен диагноз бронхолит, в 34,1% – пневмония, в 8,9% – оба диагноза [5-7].

РСВ-инфекция является причиной развития бронхолита с необходимостью искусственной вентиляции лёгких в условиях отделений интенсивной терапии, повышает риск смерти ребёнка. РСВ – наиболее частая причина смерти детей 1-го года жизни [8]. По данным ВОЗ, число детей 1-го года, что умерли от РСВ инфекции, более чем в 9 раз превышает число детей, которые умерли от гриппа [9,10,11]. Перенесённая в раннем возрасте РСВ инфекция негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы, в частности, в 13 раз повышает риск заболевания бронхиальной астмой. Особенно тяжёлое течение РСВ инфекции наблюдается у недоношенных новоро-

жденных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и врожденными пороками сердца (ВПС) [12].

У детей группы риска высокая частота и большая продолжительность госпитализации, чаще развиваются осложнения, высокий риск летальности. Развитие бронхоолита у новорожденных, родившихся с очень малой массой тела, является одной из основных причин смертности детей первого года жизни [13,14]. По данным международных научных исследований, риск развития тяжелого заболевания при РСВ инфекции у недоношенных детей в 2 раза выше в сравнении с доношенными. В случае госпитализации недоношенным детям в 3 раза чаще требуется проведение искусственной вентиляции лёгких, чем доношенным. Летальность среди недоношенных детей, госпитализированных по поводу РСВ инфекции в 6 раз выше по сравнению с аналогичным показателем у доношенных младенцев [15-17].

У детей с БЛД вероятность тяжелого течения РСВ инфекции, что требует госпитализации, в сравнении со здоровыми детьми выше в 11 раз, а среди детей с ВПС – выше в 3 раза [18]. Для новорожденных с БЛД, тяжелая острая РСВ инфекция чревата возникновением гипоксемии и гиперкапнии, что обусловлено пониженной способностью лёгких, противостоять воспалению и уменьшению оксигенации лёгких [19].

РСВ относится к РНК содержащим вирусам, роду *Pneumovirus* семьи *Paramyxoviridae*. Вирус получил своё название в том, что клетки, в которых он размножается, сливаются друг с другом в многоядерные синцитии. Впервые вирус выделил г. Ченок у детей с ОРВИ (1957) [21]. Вирус диаметром 150-300 нм содержит спиральный капсид и одноцепочный РНК, кодирующей 10 специфических вирусных белков. Внешняя липидная оболочка несет 2 гликопротеида – G-белок, с помощью которого вирус прикрепляется к клетке, и F – белок, что облегчает проникновение вируса в клетку с помощью слияния оболочки вируса с клеточной мембраной. Ранее был известен один серотип вируса, но сейчас описаны два серотипа (А и В) и многочисленные штаммы. Эпидемиологическая и клиническая роль отдельных штаммов не выяснена [22-25].

РСВ передаётся при непосредственном контакте через загрязнённые руки или предметы на конъюнктиву и в переднюю часть слизистых носовых ходов. Распространение вируса происходит воздушно-капельным путём [26]. РСВ мало устойчив во внешней среде и склонен к самораспаду. Быстро инактивируется под действием высокой температуры и дезинфектантов [27].

РСВ – важный возбудитель госпитальных инфекций. Нозокомиальная РСВ инфекция у новорожденных имеет более тяжёлое течение. Осложнения после нозокомиальной РСВ инфекции чаще, чем при РСВ инфекции вне стационара [28].

Продолжительность госпитализации больше в 2 раза, летальность выше в 10 раз. В проспективном исследовании, в котором принимали участие 8 лечебных заведений Канады, за 4 месяца было зафиксировано 96 случаев нозокомиальной респираторной инфекции у детей менее 18 месяцев. Респираторные вирусы были этиологическим фактором в 71% случаев, РСВ был наиболее распространённым возбудителем (80%), 9% детей с нозокомиальной инфекцией погибли [29-33].

Клиника РСВ инфекции у новорожденных отличается очень широким диапазоном клинических проявлений: от лёгких и стёртых форм заболевания до тяжёлых, что имеют клинику с развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Начало заболевания постепенное, отличается незначительными начальными проявлениями инфекции со стороны дыхательных путей. Период разгара характеризуется внезапным и быстрым развитием симптомов дыхательной недостаточности вследствие вовлечения в патологический процесс нижних отделов респираторного тракта с преимущественным поражением мелких бронхов, бронхиол и альвеол. Развиваются бронхиты (обструктивные), бронхиолиты и пневмонии [31,32,33,34].

Для РСВ инфекции у новорожденных характерно несоответствие тяжести поражения нижних отделов дыхательных путей (выраженная дыхательная недостаточность) высоте лихорадки (субфебрильная  $t$  тела) и интоксикация (слабая или умеренная) [35]. Тяжесть состояния ребёнка с РСВ инфекцией обусловлена дыхательной недостаточностью: выраженная экспираторная

одышка с втягиванием межрёберных промежутков, западением грудины и эпигастрального участка, участием вспомогательной мускулатуры и раздуванием крыльев носа; бледность, мраморность кожи, периоральный или общий цианоз, нарушение двигательной активности или адинамия, тахикардия [36-39].

Развивается гипоксемия, в тяжёлых случаях и гиперкапния. Большое количество вязкой слизи нарушает дренажную функцию бронхов, способствует возникновению очагов ателектазы и эмфиземы [40].

При бронхиолите отмечается коробочный оттенок перкуторного звука. Аускультативно над лёгкими на фоне удлинённого выдоха выслушиваются обильные рассеянные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, иногда – сухие со свистом [41,42].

Диагностика базируется на данных клинического, инструментального, лабораторных (серологических и вирусологических) методов обследования.

При проведении рентгенологического исследования для бронхиолита характерно эмфизематозное вздутие грудной клетки. Информацию о характере заболевания может дать экспресс-диагностика с соответствующим вирусным антигеном. Для проведения анализа используются носоглоточные смывы, аспират, мазки со слизистой оболочки носа. Экспресс-анализ РСВ-сток (дипстик) представляет собой полоску нитроцеллюлозной мембраны с фиксированными специфическими моноклональными антителами, конъюгированные с коллоидными золотыми частицами. Другие неспецифические поликлональные антитела фиксированы в реагирующей зоне полоски мембраны. РСВ-антиген, который содержится в пробе, реагирует с моноклональными антителами, помеченными коллоидными золотыми частицами, формируя комплекс антиген-антитело [43-45]. Сформированный комплекс мигрирует вдоль полоски мембраны и образует в реагирующей зоне розовую полоску, что свидетельствует о положительном результате теста. Остаток конъюгата продолжает мигрировать дальше и образует аналогичную розовую полоску в контрольной зоне мембраны, на счёт реакции с поликлональными антителами. Это свидетель-

ствует о правильности выполнения теста [46].

Быстрая диагностика проводится путем иммунофлюоресцентного анализа наличия антигена РСВ в биологических материалах из дыхательных путей. Вирусологическая диагностика требует 3-7 дней. Визуально под электронным микроскопом можно обнаружить многоядерные клетки (синцитии) с цитоплазматическими включениями [47].

Специфической терапии для лечения РСВ-инфекции в мире не существует, а большинство симптоматических средств, которые применяются, не имеют доказательной базы и не являются рекомендованными международными клиническими рекомендациями [48].

Важным фактором в предотвращении РСВ-инфекции остаётся просветительская работа среди родителей и медицинских работников, что включает информирование о способах передачи вируса, факторы риска тяжёлого течения инфекции, важность соблюдения гигиены и важную роль грудного вскармливания [49].

Общие меры профилактики РСВ-инфекции включают: мытьё рук, особенно если члены семьи, проживающие вместе с ребёнком, болеют респираторной инфекцией (уровень доказательности А-III); ограничение пребывания ребёнка высокого риска среди больших групп детей в период сезона РСВ-инфекции; кормление грудью (уровень доказательности С); защиту ребёнка от сигаретного дыма (уровень доказательности В) [50].

Но основным мероприятием по предупреждению развития РСВ-инфекции является пассивная иммунизация, поскольку не существует вакцины против РСВ [51]. Единственное средство с доказанной эффективностью для специфической профилактики РСВ инфекции, широко применяется в мире с 1998 года, есть препарат паливизумаб.

Паливизумаб – препарат, содержащий моноклональные антитела к респираторно-синцитиальному вирусу. По данным рандомизированных контролируемых исследований, профилактическое назначение паливизумаба приводит к снижению частоты госпитализации детей, рождённых преждевременно, или с БЛД при РСВ инфекции на 55% и среди детей с гемодинамически значимыми ВПС на 45% [52].

Паливизумаб эффективно используется у пациентов групп риска тяжёлого течения РСВ-инфекции (недоношенность, БЛД, ВПС) много лет, фактически являясь средством сезонной пассивной иммунизации для этих детей.

Паливизумаб (Синагис) был одобрен для применения FDA (Food and Drug Administration) в США в 1998 г., а потом в 1999 г. был одобрен для применения ЕМЕА в странах ЕС, а в 2002 г. – в Японии и Канаде. Паливизумаб (Синагис) зарегистрирован более чем в 60 странах мира и включён в рекомендации и стандарты медицинской помощи недоношенным детям, рождённым до 35 недель гестации, детям с БЛД и ВВС [23].

Паливизумаб есть моноклональным антителом IgG1, взаимодействующим с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) РСВ. Белок F – поверхностный вирусный гликопротеид РСВ, что отличается высокой консервативностью у различных штаммов вируса подтипов А и В. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышинных (5%) последовательностей, относясь к III поколения препаратов моноклональных антител по классификации FDA [8]. Паливизумаб не несёт риска заражения другими инфекциями.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (MI CP018, IMract РСВ) (n=1502) сравнивали безопасность и эффективность паливизумаба в дозировке 15 мг/кг в сравнении с плацебо в снижении частоты госпитализации с РСВ – инфекцией у недоношенных детей и детей с БЛД при ежемесячном внутримышечном введении препарата [50]. Критериями выбора были дети разного пола до 24 месяцев с диагнозом БЛД, что требовали медицинских вмешательств в течение последних 6 месяцев или дети, рождённые раньше 35-й недели гестации, в возрасте до 6 месяцев. Детей распределили на группы, получавшие по 5 инъекций препарата или плацебо 1 раз в 30 дней.

Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба в дозе 15 мг/кг ассоциировались с 55% снижением частоты госпитализации среди детей из группы риска. 53 из 500 детей (10,6%) из группы плацебо были госпитализированы с РСВ-инфекцией, в отличие от 48 с 1002 детей (4,8%) в группе паливизумаба ( $p<0,001$ ).

Снижение числа РСВ – госпитализаций на-

блюдалось и у недоношенных новорожденных менее 35 недель гестации на 78% ( $p<0,001$ ), а также у детей с БЛД – на 38 % ( $p=0,038$ ).

Кроме того, в случае развития РСВ-инфекции, у пациентов группы паливизумаба регистрировали уменьшение количества дней РСВ – госпитализации на 42% ( $p<0,001$ ), общего количества дней РСВ – госпитализации с необходимостью дополнительного кислорода – на 40% ( $p<0,001$ ) и уменьшение частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии – на 57% ( $p=0,026$ ). Таким образом, по сравнению с плацебо, профилактика паливизумабом позволила снизить общую продолжительность на 100 детей за всеми тремя оцениваемыми факторами: продолжительность госпитализации по поводу РСВ инфекции, длительность кислородной поддержки и тяжёлого состояния в связи с инфекцией нижних дыхательных путей, оценённого по 5-балльной шкале оценки тяжести течения инфекции дыхательных путей.

Таким образом, эффективность паливизумаба у недоношенных детей, пациентов с БЛД подтверждена на основании мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (высокий уровень доказательности А).

В России введение паливизумаба для профилактики РСВ-инфекции рекомендовано:

- Детям с хроническими заболеваниями легких (БЛД), требующие лечения по поводу основного заболевания в течение 6 месяцев до начала сезона РСВ-инфекции в возрасте  $\leq 24$  месяцев на момент начала сезона РСВ-инфекции (уровень доказательности А-I).

- Детям с гемодинамически значимыми врождёнными заболеваниями сердца в возрасте  $\leq 24$  месяцев на момент начала сезона РСВ-инфекции (уровень доказательности А-I):

- решение о необходимости применения паливизумаба должно приниматься на основе степени нарушения функции сердечно-сосудистой системы;

- наиболее эффективное применение паливизумаба у детей, получающих медикаментозное лечение по поводу застойной сердечной недостаточности, с умеренной или тяжёлой легочной гипертензией и с «синими» пороками сердца.

• Детям, что родились в срок гестации  $\leq 28$  недель, в возрасте  $\leq 12$  месяцев на момент начала сезона РСВ-инфекции.

• Детям, что родились в срок гестации 28-31 неделе, в возрасте  $\leq 6$  месяцев на момент начала сезона РСВ-инфекции (уровень доказательности А-I).

• Детям, что родились в срок гестации 32-34 недели, в возрасте  $\leq 6$  месяцев на момент начала сезона РСВ-инфекции, при наличии 2 или более основных факторов риска 1 основного и 2 дополнительных факторов риска (основные факторы риска: возраст менее 10 недель на момент начала сезона РСВ-инфекции или рождение в сезон РСВ-инфекции, посещения центров по уходу за детьми или проживание вместе с детьми моложе 18 лет; дополнительные факторы риска: курение матери во время беременности, мужской пол ребёнка).

Как видим, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) занимает важное место в патологии органов дыхания, как у детей, так и у взрослых. Респираторно-синцитиальной вирус (РСВ) – наиболее частая причина поражения нижних дыхательных путей (НДП) у детей раннего возраста, причём заболевание может привести к летальному исходу. В наше время не существует вакцины для профилактики данного заболевания. Однако паливизумаб имеет положительную динамику в лечении РСВИ, что можно увидеть в результатах исследования. Вакцина от РСВИ для новорожденных находится только в разработках, потому паливизумаб применяют как профилактическое средство с положительной динамикой.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Богданова А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей / А.В. Богданова, С.В. Старевская, С.Д. Попов / Под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004: 263–285.

2. Бойцова Е.В. Облитерирующий бронхиолит у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей / Е.В. Бойцова / Под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004: 285–302.

3. Волков И.К. Эмфизема легких у детей / Волков И.К. / Под ред. А.В. Аверьянова // В кн.: Эмфизема легких (серия монографий Российского респираторного общества). – М.: Атмосфера, 2009: 92–97.

4. Геппе Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Ро-

зинова, И.К. Волков [и др.] // Доктор. Ру. 2009; 1: 7–13.

5. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.

6. Дементьева Г.М. Повторные и хронические бронхолегочные заболевания в раннем возрасте у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде / Г.М. Дементьева, Т.Б. Кузьмина, Л.С. Балева [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и пед. 1997; 1: 21–25.

7. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 2010.

8. Козлов И.Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Козлов, М.А. Тимаков // Педиатрия. 2009; 87 (4): 140–149. 190 Неонатология, хирургия та перинатальна медицина Т. II, № 4(6), 2012

9. Лесфилд С. Бронхолегочная дисплазия / С. Лесфилд // В кн.: Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Х.Б. Джонсон. Педиатрия по Нельсону: Пер. с англ. Т. 4. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009: 589–591.

10. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.

11. Пятеркина О.Г. Течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей в Республике Татарстан / О.Г. Пятеркина, Д.С. Шагиахметова, Л.В. Храмова [и др.] // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009: 95.

12. Рудакова А.В. Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом у недоношенных детей / А.В. Рудакова // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. - 2010, 1(3): 13-18.

13. Самсонова М.И. Результаты бактериологических исследований при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей в РС(Я) / М.И. Самсонова, О.Г. Чойдонова, Л.Е. Николаева // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009: 105.

14. Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей / Т.В. Спичак // М.: Научный мир, 2005: 80.

15. Шунько Я.Е. Информационное письмо о нововведениях в системе здравоохранения: Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп высокого риска / Е.Е. Шунько, А.Т. Лакша, В.А. Жовнир / №291 – 2011.

16. Allen J. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J Allen, R Zwerdling, R Ehrenkranz [ et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 356–396.

17. American Academy of pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. Pediatrics. 2002; 109 (2): 330–338.

18. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 1946–1955.

19. Behrman R. E. Textbook of pediatrics. 16 th edition / R. E. Behrman, R. M. Kliegman, W. E. Nelson // London: Elsevier Saunders; 2000.

20. Boyce TG. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid / TG Boyce, BG Mellen, EF Mitchel [et al.]// J. Pediatr. 2000;

137 (6): 865–870.

21. Christakis D. A. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis / D.A. Christakis, C. A. Cowan, M. M. Garrison [et al] // *Pediatrics*. 2005; 115: 878–884.

22. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria / Resch B., Gusenleitner W., Nuijten M.J.C. [et al.] // *Clin Ther*. 2008;30:749-760.

23. Eber E, Zach M S. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy) / E Eber, M S Zach // *Thorax*. 2001; 56: 317–323.

24. Fitzgerald D.A. Preventing PCB bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab / D.A. Fitzgerald // *Paediatric Respiratory Reviews*.-2009.-10.-P.143–147.

25. Hall C.B. Respiratory Syncytial Virus And Parainfluenza Virus / C.B. Hall // *N Engl J Med*, 2001, 344(25): 1917-1928.

26. Hyvarinen MK. Lung function and bronchial hyperresponsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis / MK. Hyvarinen // *Acta Paed*. 2007; 96: 1464–1469.

27. Jeng SF Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants / SF Jeng, CH Hsu, PN Tsao [et al] // *Dev. Med. Child Neurol*. 2008; 50 (1): 51–57.

28. Jones MH Postinfections bronchiolitis obliterans / MH Jones, PM Pitresz, RT Stein // *Pediatric Pulmonology*.-2004; 26: 64–65.

29. Nuijten M. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany / M. Nuijten, M. Lebmeier, W. Wittenberg // *Journal of Medical Economics*.- 2009; 12(4): 301–308

30. Rennie JM A Manual of Neonatal Intensive Care. Oxford University Press/ Rennie JM, Robertson// *NRS*.-2002: 204–214.

31. Robinson R. Addressing the burden of respiratory syncytial virus / *Am J Health-Syst Pharm*.-2008.-V.65(1), S8, S1-S24.

32. Schroeder A.R. Pulse oximetry in bronchiolitis patients / A. R. Schroeder, A. Marmor, T. B. Newman // *Pediatrics*. - 2003; 112 (6 Pt 1): 1463.

33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [Internet] Available from [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) [cited January 16, 2009].

34. Simon A. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective / A Simon, RA Ammann, A Wilkesmann [et al.] // German multicentre database. *Eur. J. Pediatr*. 2007; 166: 1273–1283.

35. Smyth R. L. Bronchiolitis / R. L. Smyth, P. J. Openshaw // *Lancet*. - 2006; 368: 312–322.

36. Wainwright C. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis / C. Wainwright, L. Altamirano, M. Cheney [et al.] // *N Engl J Med*. 2003; 349: 27–35

37. AAP Policy Statement Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections / *Pediatrics*.-2009.-V.124(6): p.1-8. 191

38. Acute Respiratory Infections (Update September 2009).

39. Bronchiolitis in children. A national clinical

guideline, SIGN, 2006.

40. Chang R.-K.R. Impact of Palivizumab on PCB Hospitalizations for Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease / R.-K.R. Chang / *Pediatr Cardiol*, 2010, 31:90–95.

41. Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease (Japan) / *Pediatrics International*.-2006.-48:190–193

42. Heikkinen T. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis / T. Heikkinen // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 90: F64-F68

43. Lo'pez C.M. Community-acquired Respiratory Infections in Young Children With Congenital Heart Diseases in the Palivizumab Era / C.M. Lo'pez / *Pediatr Infect Dis J*,2010; 29:1077–82

44. Mitchell J. CARESS: The Canadian Registry of Palivizumab / J. Mitchell / *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30

45. Mortality and morbidity among infants at high risk receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis / Checchia PA [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Dec 31. [Epub ahead of print]

46. Nuijten M. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria Bernhard Resch / M. Nuijten // *Journal of Medical Economics*, 2009; 12(4): 301–308.

47. Nuijten M.J.C. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children. A UK Analysis / M.J.C. Nuijten / *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (1): 55-71.

48. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry / Frogel M. [et al.] // *Journal of Perinatology*. - 2008, 1–7

49. Prevention of respiratory syncytial virus infection. Canadian Paediatric Society / *Paediatr Child Health* 2009; 14(8):521-6

50. Prevention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener, 2010

51. Recommendations for the use of palivizumab in the prevention of PCB infection in late preterm infants (32(1) to 35(0) weeks of gestation. / *Anales de pediatria*.-2010.-v.73(2): p. 98.e1–4.

52. Resch B. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria / B. Resch / *Clin Ther*. 2008; 30:749-760.

53. Simoes E.A.F. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience / E.A.F. Simoes / *Respir Res*, 2002, 3(s1):S26-S33.

54. Van de Steen O. Respiratory Syncytial Virus as Cause of Lower Respiratory Tract Infection in Young Children in Central and Eastern Europe / O. Van de Steen, M. Gunjaca, V. Klepac [at al.] / Poster presented at the 4th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (October 5-9, 2012, Istanbul).