

DOI: 10.15690/pf.v15i1.1842

К.А. Казакова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, И.В. Давыдова^{1, 2}, Ю.С. Акоев¹,
М.В. Федосеенко^{1, 2}, Н.Е. Ткаченко¹, Е.Г. Филянская¹, В.Н. Лубов¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b* у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование

Контактная информация:

Казакова Клавдия Александровна, врач отделения патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-15-89, e-mail: Kazakova.KA@nczd.ru

Статья поступила: 02.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

43

Обоснование. Первичный серологический статус детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в отношении респираторно значимых патогенов остается неизученным. При этом эффективность вакцинации детей с БЛД против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b* (*Hib*) изучалась в небольшом числе исследований, результаты которых противоречивы. **Цель исследования** — изучить довакцинальный серологический статус в отношении *S. pneumoniae* и *Hib* и иммунологическую эффективность вакцинации против этих инфекций у детей с БЛД. **Методы.** В исследование включали детей с БЛД, вне обострения. Иммунологическую эффективность конъюгированных вакцин — 13-валентной пневмококковой и против гемофильной инфекции типа *b* — оценивали по уровню IgG к *S. pneumoniae* и *Hib* методом ELISA. Уровень антител определяли до вакцинации и спустя 1 и 3–6 мес. **Результаты.** Включено 32 ребенка с БЛД средний возраст которых на момент определения первичного серологического статуса составил 13,3±1,3 мес, на момент вакцинации — 15,2±1,5 мес. Средний гестационный возраст — 28,7±0,8 нед, масса тела при рождении — 1225±180 г. У всех детей с БЛД до вакцинации отсутствовал защитный титр антител к *S. pneumoniae* и *Hib*, составив в среднем 0,2±0,034 и 0,13±0,0106 мг/л соответственно. Через 1 мес после вакцинации уровень антител к *S. pneumoniae* достигал 12,9±2,34 мг/л, к *Hib* — 3,34±0,769 мг/л. **Заключение.** После иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной и конъюгированной вакциной против гемофильной инфекции типа *b* концентрация IgG к *S. pneumoniae* превышала защитный уровень у всех обследованных пациентов (100%), концентрация к *Hib* — у 29 (90,6%).

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, вакцинация, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа *b*.

(Для цитирования: Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Акоев Ю.С., Федосеенко М.В., Ткаченко Н.Е., Филянская Е.Г., Лубов В.Н. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b* у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 43–49. doi: 10.15690/pf.v15i1.1842)

ОБОСНОВАНИЕ

По современным представлениям, дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) относятся к группе высокого риска по респираторным заболеваниям [1, 2]. Более того, респираторные инфекции способствуют возникновению обострений БЛД, определяя таким образом тяжесть течения и исход основного заболевания [3]. В связи с отсутствием этиопатогенетической терапии БЛД усилия ученых и клиницистов направлены на профилактику обострений, в том числе на предупреждение респираторно значимых инфекций.

Streptococcus pneumoniae и *Haemophilus influenzae* типа *b* (*Hib*) — наиболее частые возбудители как

острых, так и хронических воспалительных заболеваний легких [4, 5]. Около 40% детей в возрасте до 5 лет являются носителями *Hib*. Среди детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями *Hib* выделяется в монокультуре 41% пациентов, в ассоциации с *S. pneumoniae* — у 30% [4]. Заболевания, вызванные гемофильной инфекцией и пневмококком, имеют затяжной характер и склонны к хроническому течению, формируя необратимые морфологические изменения бронхолегочной системы [4]. У пациентов младшего возраста в пяти педиатрических стационарах г. Москвы в когортном исследовании 2011–12гг в 24% случаев в нозофарингеальных мазках был выделен *S. pneumoniae* [5, 6].

Инфицирование *Hib* ассоциировано не только с высокой частотой тяжелых заболеваний респираторного тракта, но и летальностью у детей в возрасте до 2 лет [6]. Факторами риска неблагоприятного исхода инфицирования являются хронические сердечно-легочные и нейромышечные заболевания, а также иммунокомпрометированные состояния [6]. Очевидно, что коморбидные состояния в том или ином сочетании присутствуют у детей с БЛД [7]. Около 80% случаев респираторной инфекции составляют пневмонии, преимущественно пневмококковой этиологии [2]. Дети с БЛД, особенно при хроническом течении респираторной инфекции, отличаются развитием тяжелых обострений основного заболевания, связанных с инфицированием пневмококком. По некоторым данным, исследования назофарингеальных мазков у детей с БЛД вне обострения заболевания микробиологическими методами и с помощью полимеразной цепной реакции демонстрируют инфицирование гемофильной палочкой в 10% случаях, пневмококком — в 11% [3].

Профилактические прививки против *S. pneumoniae* и *Hib* внесены в национальные календари многих стран, в том числе в Российской Федерации. В России зарегистрированы конъюгированные 10- и 13-валентные пневмококковые вакцины, две вакцины против гемофильной инфекции, а также две комбинированные вакцины, в состав которых входят антигены *Hib*. Профили безопасности пневмококковых вакцин и их эффективность изучены у недоношенных детей как с хроническими бронхолегочными заболеваниями, так и без таковых [6]. После введения вакцины против гемофильной инфекции недоношенным младенцам в течение года наблюдения отмечалось снижение частоты острых респираторных инфекций и обострений рецидивирующих бронхитов, хронической обструктивной болезни легких [8]. В ранее

проведенных исследованиях было также показано, что иммунизация недоношенных детей против гемофильной инфекции сопровождалась повышением уровня антител до протективного [6, 9–11]. Подтверждена безопасность и клиническая эффективность 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у пациентов групп риска — детей с БЛД и врожденными пороками сердца [12]. Иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины продемонстрирована у недоношенных детей 27–36 нед гестации и у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями [13]. Исследования иммунологической эффективности одномоментного введения 13-валентной пневмококковой и гемофильной вакцин детям с БЛД ранее не проводились.

Цель исследования — изучить довакцинальный серологический статус в отношении *S. pneumoniae* и *Hib* и оценить иммунологическую эффективность вакцинации против этих инфекций у детей с БЛД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное описательное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 2 лет (включительно) с БЛД вне обострения;
- отсутствие интеркуррентных заболеваний в течение последнего месяца.

Критерии невключения:

- врожденная патология легких.
- Согласно федеральным клиническим рекомендациям, в соответствии с которыми устанавливали диагноз

Klavdiia A. Kazakova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Irina V. Davidova^{1, 2}, Yrii S. Akoev¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Natalya E. Tkachenko¹, Elena G. Filyanskaya¹, Vasiliy N. Lubov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Primary Serological Status and Immunological Efficacy of Vaccination against *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae* Type *b* in Children with Bronchopulmonary Dysplasia: a Cohort Study

Background. The primary serological status of children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) with respect to respiratory significant pathogens remains unstudied. Wherein, the efficacy of vaccination of children with BPD against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type *b* (*Hib*) has been studied in a small number of studies which results are contradictory. **Objective.** Our aim was to study the pre-vaccinal serological status with regard to *S. pneumoniae* and *Hib* and the immunological efficacy of vaccination against these infections in children with BPD. **Methods.** The study included children with BPD without exacerbation. The immunological efficacy of conjugate vaccines — pneumococcal 13-valent and against *Haemophilus influenzae* type *b* — was assessed by the level of IgG against *S. pneumoniae* and *Hib* using the ELISA method. The level of antibodies was determined before vaccination and 1 or 3–6 months afterwards. **Results.** The study included 32 children with BPD, mean age at the time of determining primary serological status was 13.3±1.3 months, at the time of vaccination — 15.2±1.5 months. The mean gestational age was 28.7±0.8 weeks, the body weight at birth was 1225±180 g. Before vaccination, all children with BPD had no protective antibody titre against *S. pneumoniae* and *Hib* averaging 0.2±0.034 and 0.13±0.0106 mg/L, respectively. One month after vaccination, the level of antibodies to *S. pneumoniae* reached 12.9±2.34 mg/L to *Hib* — 3.34±0.769 mg/L. **Conclusion.** After immunization with a pneumococcal 13-valent conjugate vaccine and a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type *b*, the concentration of IgG against *S. pneumoniae* exceeded the protective level in all examined patients (100%), the concentration to *Hib* — in 29 (90.6%).

Key words: premature infants, bronchopulmonary dysplasia, vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type *b*.

(For citation: Klavdiia A. Kazakova, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Davidova, Yrii S. Akoev, Marina V. Fedoseenko, Natalya E. Tkachenko, Elena G. Filyanskaya, Vasiliy N. Lubov. Primary Serological Status and Immunological Efficacy of Vaccination against *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae* Type *b* in Children with Bronchopulmonary Dysplasia: a Cohort Study *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 43–49. doi: 10.15690/pf.v15i1.1842)

БЛД, бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии; протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка. Обострением считали возникновение или нарастание дыхательной недостаточности у пациента на фоне вирусного бронхопневмонита. Синонимом термина «новая» БЛД является «постсурфактантная». Следует учитывать, что после применения препаратов сурфактанта возможно развитие как новой, так и классической формы заболевания.

Условия проведения

Вакцинировались дети с БЛД, госпитализированные в период с 2014 по 2017 г. в круглосуточный стационар ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» и впоследствии наблюдавшиеся амбулаторно в течение 6 мес.

Описание медицинского вмешательства

Проводилась иммунизация вакцинами:

- ПКВ13 (Превенар 13, Pfizer, США) — 13-валентная пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная;
- АКТ-ХИБ (Sanofi Pasteur, Франция) — конъюгированная вакцина для профилактики *Hib*.

Схема вакцинации, подробно описанная в клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике пневмококковой и гемофильной инфекции у детей, зависела от возраста ребенка на момент начала иммунизации [14, 15].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность вакцинации оценивали по уровню антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* и *Hib* спустя 1, 3 и 6 мес, безопасность — по числу интеркуррентных заболеваний и госпитализаций, вызванных обострением бронхолегочной дисплазии, в течение 6 мес.

Дополнительные исходы исследования

Уровни антител к *S. pneumoniae* и *Hib* в зависимости от гестационного возраста детей с БЛД и массы тела при рождении.

Методы регистрации исходов

Определялся уровень специфических IgG к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* и *Hib* в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA). Защитным считали титр антител к антигенам *S. pneumoniae*, определяемый методом ELISA, $\geq 3,3$ мг/л. Согласно инструкции к применению тест-системы уровень специфических антител к полисахариду гемофильной палочки типа b ниже 0,15 мг/л должен считаться отрицательным, от 0,15 мг/л до 1 мг/л — сомнительным, выше 1 мг/л — положительным [16, 17].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НМИЦ здоровья детей (протокол № 11 от 23.12.2014). Информированное согласие законных представителей ребенка на участие в исследовании получено.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS v. 24.0 (IBM Corp., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием средней, стандартного отклонения, стандартной ошибки средней, при оценке различий средних использовался *t*-критерий Стьюдента, для категориальных переменных — критерий хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Первичный серологический статус в отношении *S. pneumoniae* и *Hib* исследован у 32 детей с БЛД (девочки — 3), которые в дальнейшем были вакцинированы против пневмококковой и гемофильной инфекции. Классическая форма БЛД диагностирована у 5 детей, новая — у 27. Легкое течение БЛД отмечалось у 5 пациентов, среднетяжелое — у 20, тяжелое — у 7. Гестационный возраст ≤ 28 нед был у 19 пациентов, > 28 нед — у 13. Средний возраст гестации составил $29 \pm 0,8$ нед. Масса тела при рождении ≤ 1000 г отмечена у 17 пациентов, > 1000 г — у 15. В среднем масса тела при рождении у наблюдаемых детей достигала 1225 ± 180 г. На первом году жизни до вакцинации у 12 детей отмечены пневмонии, у 5 — бронхиты, повторные острые респираторные инфекции переносили 20 пациентов. Вакцинация проводилась не ранее чем через 1 мес после перенесенного интеркуррентного заболевания. Средний возраст детей с БЛД на момент исследования первичного серологического статуса составил $13,3 \pm 1,3$ мес, на момент вакцинации — $15,2 \pm 1,5$ мес. Взятие крови для исследования уровня антител проводилось до вакцинации, через 1, 3 и 6 мес после вакцинации. В зависимости от вакцинального статуса ребенка выполнялась как моновакцинация, так и одновременная с другими препаратами, включенными в национальный календарь профилактических прививок [16, 17].

Основные результаты исследования

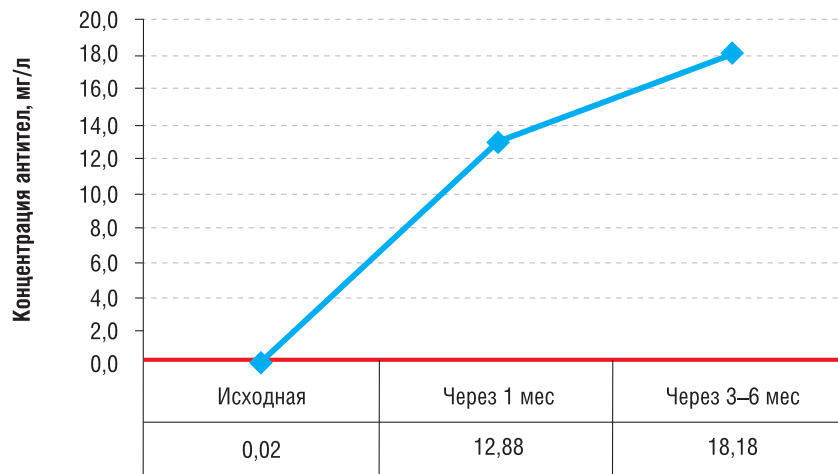
Оценка иммунологической эффективности вакцинации детей с БЛД против пневмококковой инфекции

Отрицательные титры антител к пневмококку до вакцинации были установлены у всех наблюдаемых детей ($n=32$), что свидетельствовало об отсутствии иммунного ответа к пневмококковой инфекции у пациентов с БЛД. Средний уровень IgG к капсульным пневмококковым полисахаридам до вакцинации составил $0,2 \pm 0,034$ мг/л ($\delta = 0,196$). Число исследований после вакцинации через 1 мес составило 22, через 3–6 мес — 20. Учитывая небольшое количество наблюдений, исследования через 3 и 6 мес объединены в одну группу.

Через 1 мес после вакцинации уровень противопневмококковых антител у 22 обследованных достиг прогективного, составив в среднем $12,9 \pm 2,34$ мг/л ($\delta = 10,98$; $p < 0,01$ к исходному уровню). Максимальный уровень защитных титров специфических антител через 3–6 мес после вакцинации достиг в среднем $18,2 \pm 4,7$ мг/л ($p = 0,002$ к исходному уровню) у 20 пациентов (рис. 1).

Рис. 1. Уровень IgG к *S. pneumoniae* у детей с бронхолегочной дисплазией

Fig. 1. The level of IgG to *S. pneumoniae* in children with bronchopulmonary dysplasia



Примечание. $p_{1:2} < 0,010$, $p_{1:3} < 0,002$, $p_{2:3} = 0,003$ [нижние индексы означают периоды наблюдения — до вакцинации (1) и спустя 1 (2) и 3–6 (3) мес].

Note. $p_{1:2} < 0,010$, $p_{1:3} < 0,002$, $p_{2:3} = 0,003$ [lower indices mean follow-up periods — before vaccination (1) and after 1 (2) and 3–6 (3) months].

Оценка иммунологической эффективности вакцинации детей с БЛД против гемофильной инфекции типа b

Уровень специфических IgG антител к капсульным полисахаридам *Hib* до вакцинации составил в среднем $0,13 \pm 0,0106$ мг/л ($\delta=0,06$), не достигая защитного. Через 1 мес после вакцинации средний уровень антител к *Hib* достиг $3,34 \pm 0,769$ мг/л ($\delta=3,61$) у 22 пациентов, превышая уровень, необходимый для долгосрочной защиты от инфекции. Высокий уровень антител против *Hib* сохраняется и через 3–6 мес после вакцинации и составляет $6,87 \pm 0,979$ мг/л ($p=0,010$ к исходному уровню) ($n=20$) ($\delta=4,26$) (рис. 2).

Дополнительные результаты исследования

Кроме оценки общей иммуногенности ПКВ13 у детей с БЛД, нас интересовал анализ зависимости уровня иммунного ответа от гестационного возраста недоношенного и его массы тела при рождении (табл. 1).

При анализе полученных данных не выявлено значимых различий в уровне специфических антител к капсульным полисахаридам пневмококка до вакцинации и после вакцинации как между детьми с БЛД с гестаци-

онным возрастом ≤ 28 и > 28 нед ($p=0,125$), так и между детьми с БЛД с массой тела ≤ 1000 и > 1000 г ($p=0,068$).

В табл. 2 представлены результаты исследования уровня специфических IgG к *Haemophilus influenzae* типа b у детей с БЛД в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении.

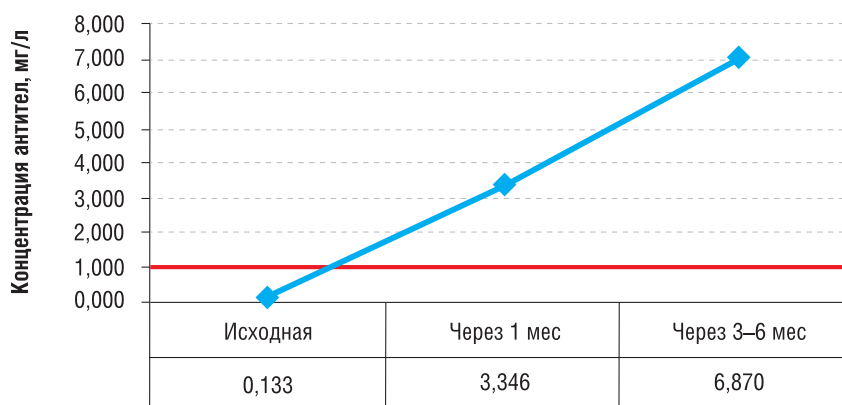
Значимых различий в уровне специфических IgG антител к *Hib* как до, так и после вакцинации не обнаружено ни между детьми с БЛД с гестационным возрастом меньше/больше 28 нед ($p=0,137$), ни между детьми с БЛД с массой тела меньше/больше 1000 г ($p=0,078$).

Оценка безопасности вакцинации

Ни у одного ребенка, иммунизированного против пневмококковой и гемофильной инфекции, не отмечено ни общих, ни местных реакций на введение вакцины. В течение 1 мес после вакцинации у пациентов с БЛД не зарегистрировано случаев обострения основной патологии на фоне присоединения острых интеркуррентных заболеваний. Частота ОРВИ в поствакцинальном периоде уменьшилась на 35%. Не было случаев госпитализаций по поводу острых респираторных эпизодов в течение 6 мес наблюдения.

Рис. 2. Уровень IgG к *Hib* у детей с бронхолегочной дисплазией

Fig. 2. The level of IgG to *Hib* in children with bronchopulmonary dysplasia



Примечание. $p_{1:2} < 0,011$, $p_{1:3} < 0,010$ [нижние индексы означают периоды наблюдения — до вакцинации (1) и спустя 1 (2) и 3–6 (3) мес].

Note. $p_{1:2} < 0,011$, $p_{1:3} < 0,010$ [lower indices mean follow-up periods — before vaccination (1) and after 1 (2) and 3–6 (3) months].

Таблица 1. Уровень специфических IgG к *S. pneumoniae* у пациентов с бронхолегочной дисплазией в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении

Table 1. The level of specific IgG to *S. pneumoniae* in patients with bronchopulmonary dysplasia, depending on gestational age and body weight at birth

До вакцинации (n=32)		Через 1 мес после вакцинации (n=22)		Через 3–6 мес после вакцинации (n=20)	
Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей с разными сроками гестации, мг/л					
<28 нед 0,03±0,01	>28 нед 0,022±0,00	<28 нед 13,92±3,74	>28 нед 11,72±5,24	<28 нед 13,50±3,39	>28 нед 14,86±4,03
Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей с разной массой тела при рождении, мг/л					
<1000 г 0,02±0,09	>1000 г 0,03±0,01	<1000 г 15,34±5,08	>1000 г 11,13±5,21	<1000 г 14,48±4,34	>1000 г 14,13±3,98

Таблица 2. Уровень специфических IgG к Hib у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении

Table 2. The level of specific IgG to Hib in children with bronchopulmonary dysplasia, depending on gestational age and body weight at birth

До вакцинации (n=32)		Через 1 мес после вакцинации (n=22)	
Уровень IgG к Hib у детей с разными сроками гестации, мг/л			
<28 нед 0,25±0,14	>28 нед 0,13±0,02	<28 нед 5,01±1,58	>28 нед 1,58±0,98
Уровень IgG к Hib у детей с разной массой тела при рождении, мг/л			
<1000 г 0,14±0,03	>1000 г 0,14±0,03	<1000 г 4,80±1,69	>1000 г 1,43±1,16

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Глубоконедоношенные дети с БЛД не имеют протективного уровня антител к *S. pneumoniae* и Hib. Вакцинация конъюгированными вакцинами — 13-валентной пневмококковой и гемофильной — сопровождается через 1 мес увеличением уровня специфических IgG антител к капсульным полисахаридам пневмококка и гемофильной палочки до превышающего протективный.

Обсуждение основного результата исследования

Недоношенные дети с БЛД относятся к группе риска высокой частоты инфицирования респираторными патогенами и тяжелого течения этих инфекций, нередко с летальным исходом [2, 18]. Учитывая, что этиопатогенетической терапии БЛД на современном этапе не существует, единственным способом сократить частоту и тяжесть обострений БЛД является вакцинация против респираторно значимых инфекций. Однако, практически вакцинация детей с БЛД является трудно решаемой проблемой. Несмотря на введение вакцинации против пневмококка в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации [19], а также включение недоношенных детей с БЛД в группу риска, подлежащую вакцинации против гемофильной инфекции, доля иммунизированных против этих возбудителей пациентов с БЛД крайне мала [19, 20]. Подавляющее большинство детей с БЛД имеют отводы от профилактических прививок до 1,5–2 лет. Отводы от профилактических прививок связаны, наиболее часто, с течением основного заболевания, комплексом коморбидной патологии, а также с частыми острыми респираторными заболеваниями, являющимися причиной обострений БЛД, что обуславливает наличие «порочного круга». Результатами наших более ранних исследований продемонстрировано, что дети с БЛД вакцинируются достоверно позже, чем недоношенные дети без БЛД. Более того, возраст начала вакцинации среди пациентов с БЛД зависит от гестаци-

онного срока при рождении ребенка: наиболее поздно вакцинируются дети с гестационным возрастом меньше 28 нед [21]. Публикации о безопасности и эффективности противопневмококковых вакцин и вакцин против гемофильной инфекции у детей с БЛД единичные [9, 12, 21, 22]. Сведения о состоянии иммунной защиты и полноценности антительного ответа на введение вакцин у детей с БЛД немногочисленны и противоречивы [12]. В связи с изложенной ситуацией, целью наших исследований были анализ первоначального серологического статуса у детей с БЛД в отношении пневмококковой и гемофильной инфекции, а также оценка иммунологической эффективности конъюгированных вакцин против пневмококковой и гемофильной инфекций в данной группе пациентов.

Результаты наших исследований доказывают, что дети с БЛД без вакцинального анамнеза не имеют защитного титра антител против обеих пневмотропных инфекций. Кроме того, нам также впервые удалось продемонстрировать иммунологическую эффективность конъюгированных вакцин против гемофильной и пневмококковой инфекции у пациентов с БЛД, несмотря на малый гестационный возраст и низкую массу тела детей при рождении. В течение 6 мес наблюдения уровень антител у всех детей сохранялся высоким и оценивался как долгосрочная защита против обоих типов инфекций.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

Не обнаружено зависимости уровня антител против пневмококковой и гемофильной инфекции ни от гестационного возраста, ни от массы тела при рождении. Данными ранее проведенных исследований было продемонстрировано, что у недоношенных детей вакцинация против гемофильной инфекции была протективной, однако ее эффективность зависела от схемы вакцинации, использованного белкового конъюгата в составе вакцины и от гестационного возраста [6, 9–11]. Полученные нами результаты об отсутствии зави-

симости уровня специфических пневмококковых антител от гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении можно объяснить возрастом вакцинируемых пациентов старше 1 года, а также ограничениями самого исследования — небольшой выборкой наблюдаемых детей. Однако, обращают на себя внимание более высокие поствакцинальные уровни антител (при вакцинации конъюгированной пневмококковой и против гемофильной инфекции) как у глубоко недоношенных детей (с гестационным возрастом менее 28 нед), так и с экстремально низкой массой тела при рождении (см. табл. 1, 2), что может статистически подтверждаться путем увеличения числа наблюдений в дальнейшем. В работе D'Angio и соавт. [22] такая возможность обнаружена: средний геометрический титр антител к *H. influenzae* типа *b* в поствакцинальном периоде у недоношенных с гестационным возрастом меньше 30 нед и экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) был выше по сравнению с титром антител у вакцинированных доношенных детей [23]. На наш взгляд, это может быть обусловлено ранее имевшимся контактом пациентов с пневмококковой и гемофильной инфекцией при длительных и повторных госпитализациях вследствие основной патологии или ранее и неоднократно перенесенной инфекции данного типа до исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной научной литературе имеются сведения об иммунологической эффективности пневмококковых 7- и 23-валентных вакцин, а также вакцин против гемофильной инфекции у недоношенных детей. Проведенное нами исследование у недоношенных детей с БЛД серологического статуса обнаружило отсутствие защитного титра специфических IgG антител против ведущих возбудителей респираторных инфекций — *S. pneumoniae* и *Hib*. Доказана высокая иммуногенность 13-валентной конъюгированной вакцины против пневмококка и вакцины против гемофильной инфекции у всех недоношен-

ных детей с БЛД при их одномоментном введении. Кроме того, была продемонстрирована хорошая переносимость вакцинации, отсутствие выраженных поствакцинальных реакций и присоединения острых респираторных инфекций после вакцинации у всех пациентов данной группы. Полученные результаты обосновывают необходимость и целесообразность своевременной вакцинации детей с БЛД против пневмококковой и гемофильной инфекции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра Зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc. / ООО «ППД Деवलупмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

М.В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi, Pfizer за чтение лекций.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

К.А. Казакова

<http://orcid.org/0000-0003-4657-7879>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И.В. Давыдова

<http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

М.В. Федосеенко

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Е.Г. Филянская

<http://orcid.org/0000-0002-8092-9324>

В.Н. Лубов

<https://orcid.org/0000-0001-6567-8638>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Турти Т.В., и др. Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т.8. — №4 — С. 92–100. [Namazova-Baranova LS, Davydova IV, Turti TV, et al. Modern potentialities of immunoprophylaxis of severe course of the respiratory syncytial viral infection in children with the consequences of perinatal pathology. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):92–100. (In Russ).]
2. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Давыдовой И.В. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 176 с. [Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkhologochnoi displazii. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. Moscow: Paediatrician Publishers; 2013. 176 p. (In Russ).]
3. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №2 — С. 34–40. [Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, et al. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.955.
4. Волков И.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // *Пульмонология и аллергология*. — 2006. — Т.21. — №2 — С. 2–5. [Volkov IK. Khronicheskaya obstruktivnaya

bolezni' legkikh: vzglyad peditra. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2006;(2):2–5. (In Russ).]

5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012гг // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayansky NA, et al. Role of Streptococcus pneumoniae in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.

6. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Маркелова Е.В., и др. Вакцинация детей с бронхолегочными заболеваниями. В кн.: *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья* / Под ред. Костинова М.П. — М.: Мнпресс; 2013. — С. 199–205. [Andreeva NP, Petrova TI, Markelova EV, et al. Vaksinatziya detei s bronkhologochnymi zabolovaniyami. In: *Vaksinatziya detei s narushennym sostoyaniem zdorov'ya*. Ed by Kostinov M.P. Moscow: Mpress; 2013. pp. 199–205. (In Russ).]

7. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Акоев Ю.С., и др. Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых 3 лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5 — С. 431–435. [Kazakova KA, Namazova-Baranova LS, Akoev YuS, et al. Extrapulmonary conditions, concomitant of bronchopulmonary dysplasia, in babies of

- the first 3 years of life: results of a retrospective cross-sectional study. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):431–435. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i5.1637.
8. Гайворонская А.Г., Намазова-Баранова Л.С., Галицкая М.Г., и др. Анализ эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с различными отклонениями в состоянии здоровья // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №2 — С. 10–14. [Gaivoronskaya AG, Namazova-Baranova LS, Galitskaya MG, et al. Analysis of pneumococcal vaccination efficacy and safety in children with various disabilities of health. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(2):10–14. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v9i2.238.
9. D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenza, and polio immunizations. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):18–22.
10. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to Haemophilus influenza type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(6):525–529. doi: 10.1097/00006454-199606000-00010.
11. Heath PT, Booy R, McVernon J, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):206–210. doi: 10.1136/ad.88.3.206.
12. Белецкая О.А., Горбатов Ю.Н., Шмаков А.Н., и др. Эффективность применения 7-валентной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковой инфекции у детей г. Новосибирска из групп риска // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т.12. — №2 — С. 123–126. [Beletskaya OA, Gorbatykh YuN, Shmakov AN, et al. Efficacy of usage of pneumococcal 7-valent vaccine in prophylaxis of pneumococcal infection in Novosibirsk children from risk groups. *Current pediatrics*. 2013;12(2):123–126. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v12i2.630.
13. Применение вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей / Под ред. Костинова М.П. — М.: Медицина для всех; 2004. — 48 с. [Primenenie vaktsin «PNEVMO 23» i «Akt-KhIB» v komplekse lechebno-profilakticheskikh meropriyatii pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkikh u detei. Posobie dlya vrachei. Ed by Kostinov M.P. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2004. 48 p. (In Russ.)]
14. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — С. 1–24. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoï infektsii u detei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Paediatrician Publishers; 2016. pp. 1–24. (In Russ.)]
15. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 32 с. [Vaktsinoprofilaktika gemofil'noi infektsii tipa b u detei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Paediatrician Publishers; 2016. 32 p. (In Russ.)]
16. Jódar L, Butler J, Carlone G, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine*. 2003;21(23):3265–3272. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00230-5.
17. Икоев В.Н., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., и др. Особенности изучения иммуногенности бактериальных вакцин в клинических исследованиях // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. — 2013. — №1 — С. 6–11. [Ikoev VN, Nikityuk NF, Obukhov Yul, et al. Highlights of studying bacterial vaccines immunogenicity in clinical trials. *Biopreparaty*. 2013;(1):6–11. (In Russ.)]
18. Welliver RC, Chechina PA, Bauman JH, et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2175–2181. doi: 10.1185/03007995.2010.505126.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 125n dated 21 March 2014 «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendar'ya profilakticheskikh privivok i kalendar'ya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158/>. Ссылка активна на 12.11.2017.
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 175н от 13 апреля 2017 г. «О внесении изменений в приложения № 1 и 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 175n dated 13 April 2017 «O vnesenii izmenenii v prilozheniya № 1 i 2 k prikazu Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii dated 21 March 2014. «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendar'ya profilakticheskikh privivok i kalendar'ya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ.)] Доступно по: <https://rg.ru/2017/05/18/minzdrav-prikaz175-site-dok.html>. Ссылка активна на 12.11.2017.
21. Казакова К.А. Особенности проведения вакцинации детей с бронхолегочной дисплазией // Педиатрические чтения. II Конференция студентов и молодых ученых. — М.; 2016. [Kazakova KA. Osobennosti provedeniya vaktsinatsii detei s bronkholegocnoi displaziei. *Pediatricheskie chteniya*. II Konferentsiya studentov i molodykh uchenykh. Moscow; 2016. (In Russ.)]
22. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Под ред. Костинова М.П. — М.: Мпресс; 2013. — 431 с. [Vaktsinatsiya detei s narushennym sostoyaniem zdorov'ya. Ed by Kostinov M.P. Moscow: Mpress; 2013. 431 p. (In Russ.)]
23. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely-low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):570–574. doi: 10.1097/INF0b013e31820ctfdf.