



К ВОПРОСУ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Владислав СЕМЕРИКОВ¹, Елена ЗУБОВА², Вера ЛОШКАРЕВА², Людмила СОФРОНОВА², Мария ПЕРМЯКОВА²

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, Пермь, Россия

²ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

Контактная информация: Елена Зубова, e-mail: zubovaes@mail.ru

DOI: 10.5281/zenodo.3700973

УДК: 053.32-022.7-007.17-24./614.47:616.233

Key words: PCV13 vaccine, pneumococcal infection, bronchopulmonary dysplasia.

VACCINE PROPHYLAXIS OF PNEUMOCOCCAL INFECTION AMONG PREMATURE INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic lung disease among children of the first year of life, especially children born prematurely with extremely low and very low body weight.

Material and methods. To estimate the number of children born alive in Perm Territory between 2015 and 2017, official statistics data were used. Experimental epidemiological studies were used to assess safety, reactogenicity, immunogenic activity and preventive efficacy of the Prevnar 13 vaccine when immunizing preterm infants with bronchopulmonary dysplasia under prospective controlled randomized clinical observation.

Results. There were 29 premature infants with bronchopulmonary dysplasia under observation, the control group comprised 29 unvaccinated premature infants with BPD and 30 full-term infants. The PCV 13 vaccination of preterm infants with BPD established good tolerance, poor reactogenicity (17.2±0.57%) and vaccine tolerance like full-term infants (16.5±0.55%), high safety profile, high immunogenic properties (seroconversion – 93.1%, seroconversion factor – 5.5). Evaluation of immunogenic activity among children with BPD vaccinated with the PCV 13 vaccine revealed high immunological efficacy compared to unvaccinated healthy children.

Conclusion. The need for vaccination of premature babies with BDL against pneumococcal infection has been scientifically substantiated. The study has confirmed safety, poor reactogenicity, high immunogenic activity and preventive efficacy of the Prevnar 13 vaccine among premature babies with BDL under the conditions of the catamnesis department of the perinatal center within the follow-up monitoring of vaccinated infants over three years.

Cuvinte cheie: vaccin VPC13, infecție pneumococică, displazie bronhopulmonară.

VACCINOPROFILAXIA INFECȚIEI PNEUMOCOCICE LA SUGARI NĂSCUȚI PREMATUR, DIAGNOSTICAȚI CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

Introducere. Cea mai frecventă boală pulmonară cronică la copii în primul an de viață, în special la sugarii născuți prematur, cu o greutate corporală foarte mică, este displazia bronhopulmonară (DBP).

Material și metode. Pentru a estima numărul copiilor născuți vii în perioada 2015-2017, în regiunea Permi, Rusia au fost utilizate datele statistice oficiale. Au fost proiectate studii epidemiologice experimentale pentru evaluarea eficacității profilactice și a reactivității, demonstrarea siguranței și activității imunogene a vaccinului pneumococic conjugat (VPC 13) la imunizarea sugariilor născuți prematur cu DBP.

Rezultate. Au fost investigați 29 de copii născuți prematur, diagnosticați cu DBP și pentru comparație – 29 de copii născuți prematur, nevaccinați cu DBP și, respectiv, 30 de copii născuți la termen. Vaccinul VPC 13 administrat la sugarii născuți prematur care suferă de DBP a stabilit o toleranță bună, reactivitate scăzută (17,2±0,57%) și toleranță similară la vaccin ca și la copiii născuți la termen (16,5±0,55%), siguranță înaltă, proprietăți imunogene crescute (seroconversia – 93,1%, factorul seroconversiei – 5,5). Evaluarea activității imunogene la copiii cu DBP, vaccinați cu VPC 13 a evidențiat o eficacitate imunologică ridicată la copiii născuți prematur cu DBP, în comparație cu copii sănătoși vaccinați.

Concluzii. Astfel, a fost dovedită științific necesitatea vaccinării copiilor născuți prematur cu DBP împotriva infecției pneumococice și a fost confirmată siguranța vaccinului, reactivitatea scăzută, activitatea imunogenă ridicată și eficacitatea profilactică.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достаточно велико глобальное бремя пневмококковой инфекции среди детей до 5 лет. Наиболее частой хронической патологией легких среди детей первого года жизни, особенно среди детей, родившихся недоношенными с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела, является бронхолегочная дисплазия (БЛД)(1).

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 (1). Бронхолегочная дисплазия выявляется практически у всех новорожденных, родившихся со сроком гестации менее 28 недель, у 40% – с гестационным возрастом 28-30 недель, у 4% – более 30 недель (1). Доказано, что обострение БЛД связано с присоединением вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций. Наличие бронхолегочной дисплазии обуславливает наиболее высокую восприимчивость к пневмококковой инфекции (2, 3). Центральное место в патогенезе БЛД занимает незрелость легких недоношенного ребенка, что предрасполагает к баротравме и токсическому действию кислорода при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), приводящие к системной воспалительной реакции легких, нарушая процесс формирования альвеол. Наличие БЛД у ребенка нередко приводит к ремоделированию стенки бронхов и развитию легочной гипертензии (4, 5). Среди детей с БЛД вне обострения заболевания при исследовании назофарингеальных мазков с помощью полимеразной цепной реакции инфицирование пневмококком достигает 12,6% (6). При инфицировании пневмококком дети с БЛД развивают тяжелые обострения основного заболевания (7).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью настоящего исследования определить распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и установить влияние вакцинации недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, против пневмококковой инфекции на состояние их здоровья.

Оценка количества детей, родившихся живыми, на территории Пермского края в 2015-2017 гг., проведена по официальным данным оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (форма №32) и данных годовых отчетных форм отделения катамнеза краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». Экспериментальные эпидемиологические исследования применяли для оценки безопасности, реактогенности, иммуногенной активности и профилактической эффективности вакцины ПКВ 13 при иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения, проведенного в 2015-2017 гг. Для иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией использовалась вакцина ПКВ 13 с 2-х месячного возраста по схеме «3+1». Критериями включения детей явились: гестационный возраст менее 32 недель; отсутствие противопоказаний к введению вакцины Превенар 13, содержащей 13 серотипов пневмококка – 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, по схеме «3+1», предусмотренных инструкцией по применению; наличие письменного информированного согласия родителей на профилактическую прививку. Вакцину ПКВ 13 в дозе 0,5 мл вводили внутримышечно в область переднебоковой поверхности бедра в соответствии с инструкцией по применению препарата.

Безопасность вакцины оценивалась врачом иммунологом-аллергологом в ходе клинического наблюдения за недоношенными детьми с БЛД, привитыми и не привитыми против пневмококковой инфекции, на основании данных лабораторных исследований привитых и не привитых в динамике: до и после иммунизации (на 28-й день) с оценкой общего анализа крови (общего гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула), уровня общего содержания IgE в сыворотке крови, а также результатов биохимического анализа сыворотки крови с определением общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего белка и креатинина, общего анализа мочи (реакция мочи, плотность, число плоского эпителия и лейкоцитов), выполненных стандартными унифицированными методами.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию системных и местных поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности на основе активного клинического наблюдения за привитыми детьми по специальной программе – через 30 минут и на 28 сутки после иммунизации, а также по результатам ежедневных записей родителей в дневниках самонаблюдения. Системные реакции оценивали по степени повышения температуры тела (температурные реакции были дифференцированы на слабые – 37,1-37,5°C, средние – 37,6-38,5°C и сильные – 38,6°C и выше) и местные – по величине гиперемии и отека (в мм) в месте введения препарата. Результаты наблюдения фиксировались в индивидуальных «Дневниках наблюдения за привитым» и сертификатах профилактических прививок Ф.157/у-93.

Иммуногенную активность вакцины оценивали на основании определения в парных сыворотках крови (до и через 28 дней после вакцинации) общего уровня специфических IgG – антител (IgG-АТ) к смеси полисахаридов (СП) *Streptococcus pneumoniae*, входящих в состав вакцины методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе с расчетом средней геометрической титров (СГТ) специфических антител, уровня сероконверсии (процент лиц, у которых наблюдался 4-кратный прирост специфических антител после введения вакцины) и фактора сероконверсии (кратность прироста специфических антител после вакцинации).

Профилактическую эффективность вакцины оценивали в группе привитых и не привитых лиц по количеству случаев заболеваний острыми респираторными инфекциями, внебольничной пневмонии, синуситов, бронхитов на 1000 детей за 12 месяцев (6 месяцев до и 6 месяцев после вакцинации) и при проспективном наблюдении через 3 года после проведенной вакцинации с расчетом индекса эффективности.

Статистический анализ результатов проведен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и среднего стандартного отклонения (δ). Достоверность различий между явлениями оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Разность результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для иммуни-

зации недоношенных детей с БЛД использовалась вакцина ПКВ13.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом случайной выборки (единица выборки – один ребенок) были сформированы 2 группы наблюдения. Дети основной группы ($n=29$) имели БЛД и привиты вакциной против пневмококковой инфекции (первая группа). Группу сравнения ($n=29$) составили непривитые недоношенные дети с БЛД (вторая группа), находящиеся на диспансерном наблюдении в краевом перинатальном центре ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница» с 2-х месячного возраста. Группы наблюдения были равноценны и однородны по возрасту, половому признаку, срокам иммунизации и состоянию здоровья. Для сравнительной оценки переносимости вакцинации недоношенными детьми с БЛД с 2-х месячного возраста была сформирована вторая группа сравнения – здоровые доношенные дети ($n=30$).

Первые результаты данного исследования были опубликованы авторами в журнале «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2018, №17/2 (8).

Количество детей, родившихся живыми, на изучаемой территории в 2015-2017 гг. по официальным данным оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (форма №32) колеблется от 31 372 до 37 972 детей. Доля недоношенных детей составляла $6,0 \pm 0,3\%$, удельный вес детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), родившихся с массой от 500 до 999 гр., и очень низкой массой тела (ОНМТ), родившихся с массой от 1 000 до 1 499 гр., составлял $6,7 \pm 2,0$ и $34,1 \pm 1,7\%$ соответственно (табл. 1).

В структуре первичной заболеваемости детей с ЭНМТ уровень бронхолегочной дисплазии среди недоношенных детей с ЭНМТ (рожденные с массой до 1 000 гр.) был наибольшим ($53,6 \pm 2,0\%$): среднемноголетний показатель составил $767,0 \pm 3,9$ на 1000 при общем показателе первичной заболеваемости 1 429,3 \pm 4,1; показатели заболеваемости ретинопатией ($462,3 \pm 3,0$ на 1 000), поражения ЦНС тяжелой степени ($158,5 \pm 2,6$ на 1 000), нейросенсорной тугоухости ($32,2 \pm 2,3$ на 1 000) – наименьшими ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Данные о численности новорожденных детей, родившихся живыми и количество недоношенных детей в Пермском крае, в 2015-2017 гг. (абс. число, %, М±m).

Годы наблюдения	Количество новорожденных детей, родившихся живыми, абс.	Количество недоношенных детей		Количество детей с ЭНМТ		Количество детей с ОНМТ	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
2015	37 972	2 351	6,2	161	6,8	783	33,3
2016	36 654	2 165	5,9	156	7,2	765	35,3
2017	31 372	1 916	6,1	116	6,1	646	33,7
М±m	35 333	2 144	6,0±0,3	144	6,7±2,0	731	34,1±1,7

Таблица 2. Структура первичной заболеваемости недоношенных детей, родившихся живыми с ЭНМТ, в г. Перми в 2015-2017 гг. (абс. число, показатель на 1000 детей, М±m, %).

Нозологические формы	2015			2016			2017			М±m
	абс. ч.	на 1000	%	абс. ч.	на 1000	%	абс. ч.	на 1000	%	
БЛД	67	752,8	52,3	67	779,1	53,2	30	769,2	55,6	767,0±3,9
Ретинопатия	34	382,0	26,5	44	511,6	34,9	19	487,2	35,2	462,3±3,0
Поражение ЦНС тяжелой степени	21	235,9	16,4	14	162,8	11,1	3	76,9	5,6	158,5±2,6
Тугоухость	3	33,7	4,8	1	11,6	0,7	2	51,3	3,6	32,2±2,3
Итого:	128	1438,2	100	126	1465,1	100	54	1384,6	100	1429,3±4,1

В структуре первичной заболеваемости детей с ОНМТ уровень выявленной бронхолегочной дисплазии среди недоношенных детей с ОНМТ (дети, рожденные с массой от 1001 до 1500 г) аналогично был наибольшим (41,1±1,8%): среднемноголетний показатель

составил 157,3±2,3 при общем показателе первичной заболеваемости 382,4±3,2 на 1000. Показатель заболеваемости ретинопатией (94,6±1,9 на 1000), поражения ЦНС тяжелой степени (75,9±1,8 на 1000) и нейросенсорной тугоухостью – аналогично наименьшим – 21,1±1,6 на 1000 (p<0,05) (табл. 3).

Таблица 3. Структура первичной заболеваемости детей, родившихся живыми с ОНМТ, в г. Перми в 2015-2017 гг. (абс. число, показатель на 1000 детей, М±m, %).

Нозологические формы	2015			2016			2017			М±m
	абс. ч.	на 1000	%	абс. ч.	на 1000	%	абс. ч.	на 1000	%	
БЛД	30	180,7	41,6	25	174,8	54,3	21	216,5	55,3	157,3±2,3
Ретинопатия	15	90,4	20,8	10	69,9	21,7	12	123,7	31,5	94,6±1,9
Поражение ЦНС тяжелой степени	24	144,6	33,3	6	41,9	13,0	4	41,2	10,5	75,9±1,8
Тугоухость	3	18,1	4,3	5	34,9	11,0	1	10,3	2,7	21,1±1,6
Итого:	72	433,7	100	46	321,7	100	38	391,8	100	382,4±3,2

Фоновая клиническая характеристика детей представлена в Таблице 4. Средний возраст детей на момент вакцинации против пневмококковой инфекции составил в основной группе 9,12±4,29 мес., в группе сравнения – 11,29±4,58 мес. Средний гестационный возраст – 28±1,46 и 31±1,59 недель соответственно. В основной группе 15 детей родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 граммов), 13 детей с очень низкой массой тела (от 1000

до 1500 граммов). В группе сравнения детей с очень низкой массой тела при рождении было 11, с экстремально низкой массой – 10 детей. В кислородной поддержке не нуждался ни один ребенок с БЛД. Дети в обеих группах имели последствия перинатального поражения центральной нервной системы.

Сопутствующее заболевание дыхательной системы (внутриутробные пневмонии в анамне-

зе) имели $21,0 \pm 1,02$ детей основной группы и $10 \pm 0,9\%$ в группе сравнения.

Сравнительная оценка реактогенности конъюгированной пневмококковой вакцины ПКВ13 в группе привитых недоношенных детей с БЛД и в группе привитых доношенных детей в условиях проспективного контролируемого ран-

домизированного клинического наблюдения не выявила достоверных различий в частоте поствакцинальных реакций. Общее суммарное число поствакцинальных системных реакций в группе привитых недоношенных детей с БЛД в течение 28 дней после первой иммунизации составило $17,2 \pm 0,57$ против $18,5 \pm 0,55\%$ в группе привитых доношенных детей ($p > 0,05$).

Таблица 4. Фоновая клиническая характеристика привитых и непривитых детей, участвующих в клиническом исследовании (абс. число, $M \pm m$, %).

Показатели (единицы измерения)	Привитые дети, n=29	Группа сравнения, n=29
Возраст детей, $M \pm m$ (мес.)	$9,12 \pm 1,09$	$11,29 \pm 1,01$
Количество мальчиков, n (%)	8 ($28 \pm 0,85$)	9 ($31 \pm 0,82$)
Масса тела при рождении, г, Me (мин; макс)	1172,5 (690; 1780)	1510 (860; 1910)
Гестационный возраст при рождении, $M \pm m$, неделя	$28 \pm 1,46$	$31 \pm 1,59$
Количество детей с экстремально низкой массой тела при рождении, абс. число	15	10
Количество детей с очень низкой массой тела при рождении, абс.	13	11
Количество детей, перенесших внутриутробную пневмонию, n (%)	6 ($21 \pm 1,02$)	3 ($10 \pm 0,9$)

В группе привитых недоношенных детей с БЛД выявлены легкие общие реакции у 4 детей ($13,8 \pm 0,57\%$), которые купировались без назначения лекарственных средств. У одного ребенка ($3,4 \pm 0,57\%$) отмечена сильная реакция в виде подъема температуры тела до $39,5^\circ\text{C}$, потребовавшее назначения жаропонижающих лекарственных средств в возрастной дозировке. Местных реакций зарегистрировано не было. В основном все поствакцинальные реакции были слабой и средней степени выраженности, быстропроходящими в течение 2 дней и не требовали медикаментозного лечения.

Наиболее часто первая иммунизация против пневмококковой инфекции совмещалась с введением вакцины против вирусного гепатита В ($34,5 \pm 0,57\%$), реже с инактивированной полиомиелитной вакциной ($3,5 \pm 0,57\%$) и тетраксимом ($3,5\% \pm 0,57\%$). Поствакцинальных реакций и поствакцинальных осложнений у детей при симультанной иммунизации в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения не отмечалось.

В группе привитых здоровых доношенных детей по схеме «2+1» отмечены легкие общие реакции у 2 детей ($6,6 \pm 0,55\%$), которые

купировались самостоятельно без назначения лекарственных средств. У одного ребенка ($3,3 \pm 0,55\%$) отмечена сильная реакция с подъемом температуры до $38,7^\circ\text{C}$, которому однократно назначено жаропонижающее средство в возрастной дозировке. Местная реакция (гиперемия в месте введения вакцины в размере до 2,5 см) наблюдалась у 2 детей ($6,6 \pm 0,55\%$). Комбинированных реакций зарегистрировано не было. В структуре поствакцинальных реакций ($16,5 \pm 0,55\%$) преобладали реакции слабой и средней степени интенсивности и все клинические проявления были быстро проходящими (в течение 3 дней) и не требовали лекарственного лечения.

Следовательно, сравнительная оценка реактогенности вакцины среди недоношенных детей, имеющих бронхолегочную дисплазию, и привитых доношенных детей выявила слабую реактогенность ($17,2 \pm 0,57\%$), и схожую переносимость вакцины с доношенными детьми ($16,5 \pm 0,55\%$). В группах привитых детей как основной, так и в группе сравнения изменений со стороны дыхательной системы (апноэ, десатурация, бронхообструктивный синдром) не наблюдались.

В ходе мониторинга за показателями общего анализа крови у привитых детей в динамике не отмечено существенных отклонений от нормы ($p>0,05$). Лейкоцитарная формула соответствовала возрастной норме. Результаты клинических исследований крови у привитых

и не привитых детей в динамике представлены в Таблице 5.

Результаты исследований биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей в динамике представлены в Таблице 6.

Таблица 5. Показатели общего анализа крови детей привитых и непривитых – до вакцинации и через 28 суток после вакцинации ($M\pm m$).

Показатели (единицы измерения)	Привитые дети, n=29		Группа сравнения, n=29	
	до вакцинации, ($M\pm m$)	28 суток после вакцинации, ($M\pm m$)	до вакцинации, ($M\pm m$)	28 суток после вакцинации, ($M\pm m$)
Гемоглобин (г/л)	117,78±1,83	119±2,25	126±7,0	118±0,6
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,13±0,37	4,05±0,21	4,46±0,28	4,25±0,11
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,53±1,03	9,5±1,22	8,11±1,1	7,13±0,48
Палочкоядерные (%)	2,75±1,02	2,33±1,01	1,0±0,48	1,0±0,51
Сегментоядерные (%)	31,5±3,37	38,5±3,5	32,0±2,00	32,0±2,33
Эозинофилы (%)	2,6 ±0,75	2,33±0,44	4,8±1,27	3,4±1,29
Лимфоциты (%)	57,63±3,37	51±9,5	53,16±3,18	62,6±2,44
Моноциты (%)	9,13±2,16	6,75±1,63	6,8±2,44	6,0±2,0
СОЭ (мм/ч)	4,86±2,41	5,33±3,11	4,2±1,04	4,0±1,41

Таблица 6. Показатели биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей – до вакцинации и через 28 суток после вакцинации ($M\pm m$).

Показатели (единицы измерения)	Привитые дети, n=29		Группа сравнения, n=29	
	до вакцинации, ($M\pm m$)	28 суток после вакцинации, ($M\pm m$)	до вакцинации, ($M\pm m$)	28 суток после вакцинации, ($M\pm m$)
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,33±1,51	7,25±0,43	8,36±1,51	7,2±0,24
АЛТ (Ед/л)	27,03±1,63	25,73±2,45	27,2±1,63	31,5±5,16
АСТ (Ед/л)	42,13±2,95	44,4±2,34	40,8±2,95	45,33±4,0
Общий белок (г/л)	59,28±3,46	58,3±1,31	57,03±4,04	57,14±1,19
Креатинин (мкмоль/л)	45,89±1,9	38,4±3,52	41,3±1,9	35,5±2,75

Оценка показателей биохимического анализа сывороток крови привитых детей не выявил существенных изменений. Основные показатели биохимического анализа крови соответствовали норме в обеих группах, также не было обнаружено статистически достоверных различий между фоновыми показателями и показателями, полученными через 28 дней после вакцинации ($p>0,05$). Содержание

общего белка в сыворотке крови до вакцинации (59,28±3,46%) и после (58,3±1,31%) свидетельствовало об отсутствии влияния вакцины на белоксинтезирующую функцию печени.

Динамика содержания общего иммуноглобулина класса Е в сыворотках крови привитых и не привитых детей представлена в Таблице 7.

Таблица 7. Содержание общего уровня IgE в сыворотках крови привитых и непривитых детей – до вакцинации и через 28 суток после вакцинации (M±m).

Показатели (норма)	Привитые дети n=29		Группа сравнения n=29	
	до вакцинации	28 суток после вакцинации,	до вакцинации	28 суток после вакцинации,
Общий уровень IgE (до 130МЕ/мл)	37,46±3,12	33,65±2,27	15,55±3,72	14,48±3,59

В основной группе детей уровень общего IgE изначально был выше, чем у детей группы сравнения и на 28 суток существенно не изменился (p>0,05) в обеих группах.

Результаты общего анализа мочи у привитых находились в пределах нормальных физиологических величин, что свидетельствовало об отсутствии токсического воздействия вакцины на мочевыделительные органы привитых детей.

Оценка содержания специфических антител к полисахаридам пневмококка в сыворотке крови на 28 суток после иммунизации детей,

страдающих бронхолегочной дисплазией, выявило увеличение суммарных IgG в 5,5 раза, в сравнении с 29 ребенком группы сравнения. Среднегеометрическое титров (СГТ) антител в основной группе детей до вакцинации составила 25,46 у.е. Через 28 дней после вакцинации уровень суммарных антител IgG возрос и составил 142 у.е. (p<0,05). Во второй группе сравнения у детей уровень IgG к полисахаридам пневмококка через 28 дней остался на исходном уровне и не изменился (35,24 у. е. и 35,39 у.е. соответственно, p>0,05) (рис. 1).

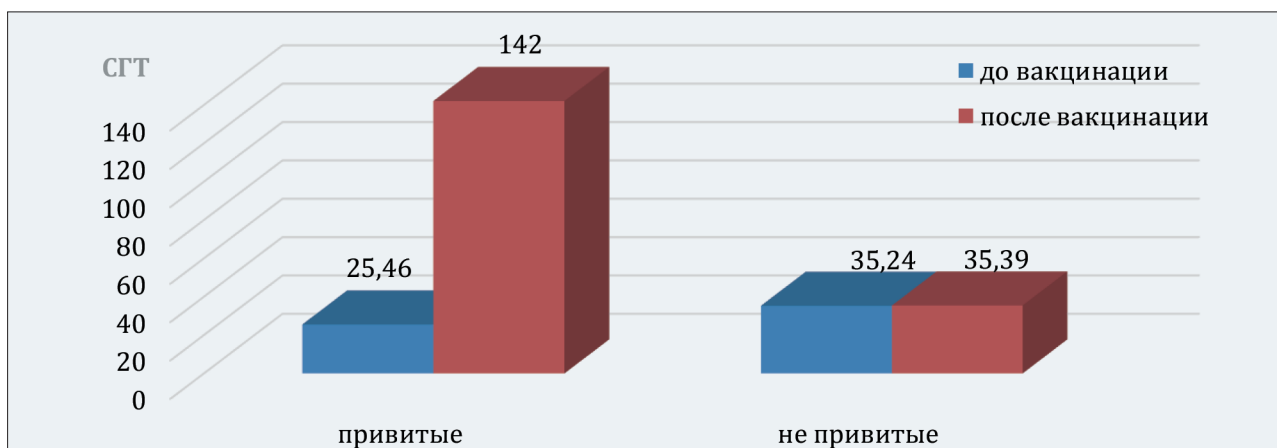


Рисунок 1. Уровень специфических антител (IgG) к полисахаридам пневмококка у привитых недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (n=29), и непривитых (n=29) в динамике (до вакцинации и через 28 дней после вакцинации) в у. е.

Проспективное наблюдение в течение 3 лет за привитыми недоношенными детьми с бронхолегочной дисплазией по схеме «3+1» и в группе сравнения позволило выявить определенный

уровень заболеваемости внебольничными пневмониями и отитами среди привитых и непривитых (табл. 8).

Таблица 8. Уровень заболеваемости внебольничными пневмониями и отитами среди привитых и непривитых (показатели на 1000 детей).

Нозологические формы	Привитые дети, n=29	Группа сравнения, n=29
Заболеваемость внебольничными пневмониями	0	33,3
Заболеваемость отитами	66,7	241,4

В группе привитых недоношенных детей с БЛД показатель заболеваемости отитами (66,7 на 1000 детей) был ниже в 3,5 раза чем среди не привитых детей (241,4 на 1000 детей), а заболевших внебольничной пневмонией среди привитых не зарегистрировано ($p < 0,05$). В группе сравнения у заболевшего ребенка с внебольничной пневмонией (33,3 на 1000) в посеве мокроты выделился *Streptococcus pneumoniae*.

Проспективное наблюдение за привитыми недоношенными детьми с бронхолегочной дисплазией в течение трех лет позволило установить 4 случая заболевания внебольничной пневмонией (показатель составил 137,9 на 1000 детей), вызванных респираторно-синцитиальным вирусом. Случаев внебольничной пневмонии среди привитых детей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, в ходе проспективного наблюдения в течение 3 лет не отмечено.

В группе сравнения уровень заболеваемости внебольничной пневмонией не изменился до возраста 24 месяцев, в дальнейшем дети этой группы были привиты против пневмококковой инфекции путем проведения однократной вакцинации.

Полученные результаты высокого профиля безопасности, умеренной реактогенности, высокой иммуногенной активности и профилактической эффективности вакцины ПКВ 13 у детей, родившихся недоношенными, и имеющих бронхолегочную дисплазию, позволили внедрить в медицинскую деятельность отделения катамнеза краевого перинатального центра технологию вакцинации недоношенных детей с высоким риском (3-й уровень оказания неонатологической медицинской помощи). Охваты вакцинацией недоношенных детей, имеющих бронхолегочную дисплазию, в г. Перми в 2015-2017 гг. представлены в таблице 9.

Таблица 9. Охват вакцинацией недоношенных детей, имеющих бронхолегочную дисплазию, в г. Перми в 2015-2017 гг. (абс. число, %)*

Годы	Количество недоношенных детей с БЛД, абс.	Количество привитых, абс.	%
2015	107	80	74,7
2016	92	76	82,6
2017	51	49	96,0

*по данным реестра краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница».

ДИСКУССИИ

Выявленная высокая частота ($53,6 \pm 2,0\%$) распространения бронхолегочной дисплазии среди родившихся недоношенных детей с экстремально низкой массой тела – среднелетний уровень первичной заболеваемости составил $767,0 \pm 3,9$ при общем показателе $1429,3 \pm 4,1$ на 1000 и среди детей с очень низкой массой тела ($41,1 \pm 1,8\%$) среднелетний уровень первичной заболеваемости – $157,3 \pm 2,3$ при общем показателе $382,4 \pm 3,2$ на 1000 на фоне неснижаемого количества недоношенных детей ($6,0 \pm 0,3\%$) диктует необходимость своевременной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди наиболее восприимчивых детей, имеющих бронхолегочную патологию.

Введение вакцины ПКВ 13 недоношенным детям, страдающих бронхолегочной дисплазией, выявило хорошую переносимость (отсутствие

клинических проявлений бронхообструктивного синдрома и негативного влияния на дыхательную систему – не наблюдалось апное и десатурации среди привитых), слабую реактогенность ($17,2 \pm 0,57\%$) и схожую переносимость вакцины с доношенными детьми ($16,5 \pm 0,55\%$), высокий профиль безопасности (отсутствие каких-либо патологических отклонений в показателях общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и содержания общего IgE в динамике), высокие иммуногенные свойства (сероконверсия – $93,1\%$, фактор сероконверсии – $5,5$) и ее высокую профилактическую эффективность (наблюдалось существенное снижение уровня заболеваемости отитами и не регистрировались случаи внебольничной пневмонии среди привитых).

При совмещении иммунизации против пневмококковой инфекции недоношенным детям

с бронхолегочной патологией при первом введении вакцины Превенар 13 и вакцины против вирусного гепатита В ($34,5 \pm 0,57\%$), с инактивированной полиомиелитной вакциной ($3,5 \pm 0,57\%$) и тетраксимом ($3,5\% \pm 0,57\%$)

поствакцинальных реакций у привитых, в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения, ни в одном случае поствакцинальных реакций не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Научно обоснована необходимость вакцинации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции и подтвержден высокий профиль безопасности и высокая профилактическая эффективность применения вакцины ПКВ 13 позволяют внедрить во всех регионах Российской Федерации новую медицинскую технологию – вакцинацию недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи детям в условиях отделения катамнеза перинатальных центров в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13(1).
- Esteves SC, Zini A, Aziz N, Alvarez JG, Sabanegh ES, Agarwal A. Critical appraisal of world health organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. *Urology.* 2012; 79(1):16-22.
- Huyghe E, Izard V, Rigot JM, Pariente JL, Tostain J. Évaluation de l'homme infertile: recommandations AFU 2007. *Prog en Urol.* 2008; 18(2):95-101.
- Gill K, Jakubik J, Rosiak-Gill A, Kups M, Lukaszuk M, Kurpisz M, et al. Utility and predictive value of human standard semen parameters and sperm dna dispersion for fertility potential. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(11).
- World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010; 1:287.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2009; 16(3):231-45.
- Niang L, Ndoeye M, Labou I, Jalloh M, Kane R, Diaw JJ, et al. Profil épidémiologique et clinique de l'infertilité masculine à l'hôpital général de Grand-Yoff, Sénégal: à propos de 492 cas. *Andrologie.* 2009; 19(2):103-7.
- Owolabi AT, Fasubaa OB, Ogunniyi SO. Semen quality of male partners of infertile couples in Ile-Ife, Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2013; 16(1):37-40.
- Basnet P, Hansen SA, Olaussen IK, Hentemann MA, Acharya G. Changes in the semen quality among 5739 men seeking infertility treatment in Northern Norway over past 20 years (1993–2012). *Journal of Reproductive Biotechnology and Fertility.* 2016; 5:1-7.
- Geoffroy-Siraudin C, Dieudonné Loundou A, Romain F, Achard V, Courbière B, Perrard MH, et al. Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France. *Asian J Androl.* 2012; 14(4):584-90.
- Louis JF, Thoma ME, Sorensen DN, Mclain AC, King RB, Sundaram R, et al. The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: Evidence from a nationally representative sample. *Andrology.* 2013; 1(5):741-8.
- Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: Systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril.* 2011; 95(1):116-23.
- Gupta Sanjay, Swapnil S. Singhai. Management of oligoasthenozoospermia: an observational clinical study. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research,* 2016; 3(6):387-90.
- Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9 – year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017; 32(1):18-31.
- Lee JY, Dada R, Sabanegh E, Carpi A, Agarwal A. Role of genetics in azoospermia. *Urology.* 2011; 77(3):598-60.
- Hamada AJ, Esteves SC, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *Clinics.* 2013; 68 (SUPPL.1):39-60ф.

Дата получения рукописи: 27/12/2019

Дата принятия к публикации: 15/02/2020

Владислав СЕМЕРИРКОВ, ORCID 0000-0002-9755-8929