DOI: 10.15690/pf.v16i6.2075

В.В. Семериков[1], Е.С. Зубова[2], В.Н. Лошкарева[2], Л.В. Софронова[2], М.А. Пермякова[2]

[1] Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Российская Федерация
[2] Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и оценка профилактической эффективности и реактогенности применения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Контактная информация:
Зубова Елена Сергеевна, аспирант ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614066, Пермь, ул. Баумана, д. 22, **тел.**: +7 (342) 236-46-15, **e-mail**: zubovaes@mail.ru
Статья поступила: 13.11.19 г., **принята к печати**: 27.12.2019 г.

Обоснование. *Наиболее частой хронической патологией легких среди детей первого года жизни, особенно у детей, родившихся недоношенными с экстремально низкой и очень низкой массой тела, является бронхолегочная дисплазия (БЛД).* ***Цель исследования*** *— изучить распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и обосновать необходимость вакцинации против пневмококковой инфекции недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией.* ***Методы***. *Для оценки количества недоношенных детей, родившихся живыми на территории Пермского края в 2015–2017 гг., использовались данные официальной статистики (форма № 32) и данные годовых отчетных форм отделения катамнеза краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». Проведена оценка профилактической эффективности и реактогенности ПКВ13 при иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.* ***Результаты***. *В группу наблюдения вошли привитые недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией (n = 29), в группу сравнения — непривитые недоношенные дети с БЛД (n = 29) и 30 доношенных привитых детей. Введение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины недоношенным детям, страдающим бронхолегочной дисплазией, выявило высокую ее профилактическую эффективность (отсутствие случаев внебольничной пневмонии среди привитых в условиях проспективного наблюдения в течение 3 лет), хорошую переносимость (отсутствие клинических проявлений бронхообструктивного синдрома и негативного влияния на дыхательную систему в виде апное и десатурации среди привитых); отмечены слабая реактогенность (17,2 ± 0,57 %) и схожая переносимость вакцины с доношенными детьми (16,5 ± 0,55 %). Сочетание ПКВ13 с другими вакцинами календаря профилактических прививок в сравнении с введением только ПКВ13 не увеличивало количество поствакцинальных реакций.* ***Заключение***. *Доказана научная необходимость вакцинации недоношенных детей с бронхолегочной патологией против пневмококковой инфекции и установлены высокая профилактическая эффективность и слабая реактогенность иммунизации ПКВ13 среди этой группы детей на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи детям (отделение катамнеза перинатального центра) в рамках национального календаря профилактических прививок.*

Ключевые слова: *пневмококковая конъюгированная вакцина, пневмококковая инфекция, бронхолегочная дисплазия.*

(***Для цитирования***: Семериков В.В., Зубова Е.С., Лошкарева В.Н., Софронова Л.В., Пермякова М.А. Распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и оценка профилактической эффективности и реактогенности применения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (6): 372–378. doi: 10.15690/pf.v16i6.2075)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 15 млн детей рождается раньше срока [1]. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных детей привело к существенному увеличению выживаемости новорожденных, родившихся с очень низкой и экстремально

низкой массой тела. Реализация массовой стратегии вакцинации в национальной программе иммунизации против пневмококковой инфекции первого года жизни диктует необходимость обеспечения своевременности вакцинации и соблюдения комплаентности схемы иммунизации, что во многом определяет ее эффективность [2, 3]. Поскольку вакцины создавались для детей с нормальным сроком гестации, их использование среди недоношенных детей вызывает определенные трудности, как технического, так и психологического характера, не только у родителей, но и у медицинских работников. По данным различных авторов, недоношенные дети, в первую очередь маловесные, составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [4].

Особенно нуждаются в вакцинации против пневмококковой инфекции дети, родившиеся недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела, с бронхолегочной дисплазией, входящие в наиболее восприимчивую группу риска. Согласно результатам ряда исследований, подтверждено, что вакцинация этой особой группы риска против пневмококковой инфекции имеет первостепенное значение и является жизненно необходимой [5, 6]. Однако, в настоящее время в России отсутствуют данные о проведенных проспективных исследованиях по оценке профилактической эффективности применения вакцины ПКВ13 среди недоношенных детей. По сути, возникла необходимость научного обоснования целесообразности иммунизации означенной когорты лиц против пневмококковой инфекции, в том числе больных бронхолегочной дисплазией [1].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся главным образом у глубоконедоношенных детей в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии [7]. БЛД выявляется практически у всех новорожденных, родившихся со сроком гестации менее 28 нед, у 40 % — с гестационным возрастом 28–30 нед, у 4 % — более 30 нед [7]. Незрелость легких недоношенного ребенка, занимающая центральное место в патогенезе БЛД, предрасполагает к баротравме и токсическому действию кислорода при искусственной вентиляции легких, что приводит к системной воспалительной реакции, нарушающей процесс формирования альвеол. Наличие БЛД у ребенка нередко становится причиной ремоделирования стенки бронхов и развития легочной гипертензии [8, 9].

Цель исследования — изучить распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и обосновать необходимость вакцинации недоношенных детей, страдающих БЛД, против пневмококковой инфекции.

Vadislav V. Semerikov[1], Elena S. Zubova[2], Vera L. Loshkareva[2], Lyudmila V. Sofronova[2], Mariya A. Permyakova[2]

[1] Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation
[2] Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Bronchopulmonary Pathology Prevalence Among Premature Infants and Estimation of Prophylactic Efficacy and Reactogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia

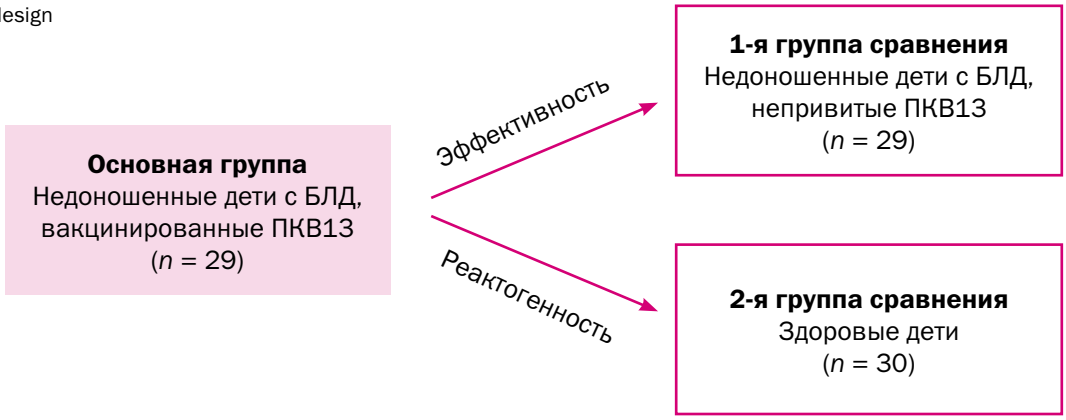
***Background**. The most frequent chronic lung pathology among infants and especially in premature children with extremely low and very low body weight is bronchopulmonary dysplasia (BPD). The aim of the study is to study the prevalence of bronchopulmonary pathology among premature children and justify the need to vaccinate against pneumococcal disease premature children suffering from BPD. **Methods**. The official statistics (Form №32) and data from annual reports of the catamnesis department of "the Honourary order" Perm Regional Clinical Hospital were used in order to measure the number of premature children born alive in Perm region in 2015-2017 yy. The estimation of prophylactic efficacy and reactogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) at immunization of premature children with BPD. **Results**. The study group included vaccinated premature children with BPD (n=29), the experimental group included non-vaccinated premature children with BPD (n=29) and 30 vaccinated term children. Administration of PCV13 in premature children suffering from BPD has revealed its high prophylactic efficacy (no cases of community-acquired pneumonia among vaccinated children during the prospective study for 3 years), high tolerability (no cases of broncho-obstructive syndrome or negative effects on respiratory system such as apnoea or desaturation among vaccinated children). Low reactogenicity (17.2 ± 0.57%) and similar vaccine tolerance with term children (16.5 ± 0.55%) has been revealed as well. The combination of PCV13 with other vaccines from immunisation schedule did not increase the number of vaccine-induced diseases in comparison with administration of PCV13 alone. **Conclusion**. The scientific necessity of vaccination of premature children with BPD against pneumococcal disease has been proved. The high prophylactic efficacy and low reactogenicity of PCV13 in this children group at tertiary neonatological care (catamnesis department of perinatal center) has been established within the national immunisation schedule.*

***Key words**: pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal disease, bronchopulmonary dysplasia.*

(***For citation**:* Semerikov Vadislav V., Zubova Elena S., Loshkareva Vera L., Sofronova Lyudmila V., Permyakova Mariya A. Bronchopulmonary Pathology Prevalence Among Premature Infants and Estimation of Prophylactic Efficacy and Reactogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2019; 16 (6): 372–378. doi: 10.15690/pf.v16i6.2075)

Рис. Дизайн исследования

Fig. Study design



Примечание. БЛД — бронхолегочная дисплазия, ПВК13 — вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная.

Note. BPD — bronchopulmonary dysplasia, PCV13 — 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

МЕТОДЫ

Первые результаты данного исследования были опубликованы Е. Зубовой и соавт. в 2018 г. [10].

Дизайн исследования (рис.)

I. Изучение распространенности бронхолегочной дисплазии среди недоношенных детей (по данным краевого перинатального центра).

II. Оценка профилактической эффективности и реактогенности вакцины ПКВ13 (проспективное контролируемое рандомизированное клиническое наблюдение).

Условия проведения исследования

Оценка профилактической эффективности и реактогенности вакцины ПКВ13 проведена в экспериментальных эпидемиологических исследованиях при иммунизации недоношенных детей с БЛД в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения, проведенного в 2015–2017 гг. в краевом перинатальном центре ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница».

Для иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией использовалась вакцина Превенар 13 с двухмесячного возраста по схеме «3 + 1».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- гестационный возраст менее 32 нед при рождении;
- отсутствие противопоказаний к введению ПКВ13, содержащей 13 серотипов пневмококка — 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, по схеме «3+1», предусмотренных инструкцией по применению;
- наличие письменного информированного согласия родителей на профилактическую прививку.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основными показателями исследования являлись изучение профилактической эффективности и реактогенности вакцины ПКВ13 среди недоношенных детей с БЛД.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительными показателями являлись оценка рождаемости на территории Пермского края в 2015–2017 гг. с определением количества недоношенных детей и анализ первичной заболеваемости детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, взятых под наблюдение в период 2015–2017 гг.

Методы измерения целевых показателей

ПКВ13 в дозе 0,5 мл вводили внутримышечно в область переднебоковой поверхности бедра согласно инструкции по применению препарата. Вакцинация осуществлялась в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации.

Профилактическую эффективность вакцины оценивали по количеству случаев заболевания внебольничной пневмонией в группе привитых и непривитых лиц за 12 мес и через 3 года после вакцинации.

Для характеристики профилактической эффективности рассчитывали индекс эффективности (ИЭ) по формуле:

ИЭ = Показатель заболеваемости на 100 непривитых / Показатель заболеваемости на 100 привитых исследуемым препаратом.

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 мин и на 28-е сут 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 местным проявлениям (величина гиперемии и отека в мм в месте введения препарата). Результаты наблюдения фиксировались в индивидуальных дневниках наблюдения за привитыми и сертификатах профилактических прививок ф. 157/у-93.

Оценка количества родившихся детей живыми проведена по официальным данным оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (форма № 32) и оценке первичной заболеваемости недоношенных детей, родившихся живыми с экстремально низкой (n = 214) и очень низкой массой тела (n = 406), по данным

годовых отчетных форм отделения катамнеза краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница».

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительно не производился.

Статистические методы

Статистический анализ данных выполнялся с использованием программы Microsoft Office Excel. Количественные данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и среднего стандартного отклонения (δ). Статистические различия между показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Разность результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 6 от 26.06.2015).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Методом случайной выборки (единица выборки — один ребенок) в клиническом наблюдении приняли участие 88 детей. В основную группу (n = 29) вошли недоношенные дети с БЛД, привитые вакциной против пневмококковой инфекции (первая группа). Контрольную группу (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 двухмесячного 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 двухмесячного возраста была сформирована вторая группа сравнения — привитые здоровые доношенные дети (n = 30).

Основные результаты исследования

Количество родившихся детей 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. Доля недоношенных детей составляла 6,0 ± 0,3 %; удельный вес детей с экстремально низкой массой тела, родившихся с массой от 500 до 999 г, и очень низкой массой тела, родившихся с массой от 1000 до 1499 г, составлял 6,7 ± 2,0 и 34,1 ± 1,7 % соответственно (табл. 1).

В структуре первичной заболеваемости детей с экстремально низкой массой тела уровень БЛД, по данным отделения катамнеза краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», был наибольшим (53,6 ± 3,4 %): среднемноголетний показатель составил 767,0 ± 13,2 на 1000 при общем показателе первичной заболеваемости 1429,3 ± 40,9; показатели заболеваемости ретинопатией (460,2 ± 68,8 на 1000), поражения центральной нервной системы тяжелой степени (158,5 ± 79,5 на 1000), нейросенсорной тугоухости (32,2 ± 19,8 на 1000) были наименьшими (табл. 2).

В структуре первичной заболеваемости детей с очень низкой массой тела уровень выявленной БЛД аналогично был наибольшим (41,1 ± 2,4 %): среднемноголетний показатель составил 157,3 ± 22,5 при общем показателе первичной заболеваемости 382,4 ± 56,5 на 1000. Показатели заболеваемости ретинопатией (94,6 ± 27,1 на 1000), поражения центральной нервной системы тяжелой степени (75,9 ± 59,4 на 1000) и нейросенсорной тугоухости и (21,1 ± 12,5 на 1000) аналогично были наименьшими (табл. 3).

Клиническая характеристика детей представлена в табл. 4.

Сопутствующее заболевание дыхательной системы (внутриутробные пневмонии в анамнезе) имели 21 % детей основной группы и 10 % группы сравнения.

Сравнительная оценка реактогенности ПКВ13 в группе привитых недоношенных детей с БЛД и в группе привитых доношенных детей не выявила достоверных различий в частоте поствакцинальных реакций. Общее суммарное число поствакцинальных системных реакций в группе привитых недоношенных детей с БЛД в течение 28 сут после первой иммунизации составило 17,2 % против 18,5 % в группе привитых доношенных детей ($p > 0,05$).

В группе привитых недоношенных детей с БЛД выявлены легкие общие реакции у 4 детей (13,8 ± 0,57 %),

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

Table 1. Data on the number of children born alive and the number of premature children in Perm region in 2015-2017 yy (abs., %, M ± m)

Годы наблюдения	Количество новорожденных детей, родившихся живыми, абс.	Количество недоношенных детей		Количество детей с ЭНМТ от всех недоношенных		Количество детей с ОНМТ от всех недоношенных	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2015	37 972	2351	6,2	161	6,8	783	33,3
2016	36 654	2165	5,9	156	7,2	765	35,3
2017	31 372	1916	6,1	116	6,1	646	33,7
M ± m	35 333	2144	6,0 ± 0,3	144	6,7 ± 2,0	731	34,1 ± 1,7

Примечание. ЭНМТ/ОНМТ — экстремально низкая / очень низкая масса тела.

Note. ELBW/VLBW — extremely low body weight / very low body weight.

Таблица 2. Структура первичной заболеваемости недоношенных детей, родившихся живыми с экстремально низкой массой тела, в г. Перми в 2015–2017 гг.*

Table 2. Structure of primary disease incidence in premature infants born alive with extremely low body weight in Perm in 2015-2017 yy*

Нозология	2015			2016			2017			M ± δ
	Абс.	на 1000	%	Абс.	на 1000	%	Абс.	на 1000	%	
БЛД	67	752,8	52,3	67	779,1	53,2	30	769,2	55,6	767,0 ± 13,2
Ретинопатия	34	382,0	26,5	44	511,6	34,9	19	487,2	35,2	460,2 ± 68,8
Поражение ЦНС тяжелой степени	21	235,9	16,4	14	162,8	11,1	3	76,9	5,6	158,5 ± 79,5
Тугоухость	3	33,7	4,8	1	11,6	0,7	2	51,3	3,6	32,2 ± 19,8
Итого	128	1438,2	100	126	1465,1	100	54	1384,6	100	1429,3 ±40,9

Примечание. * — по данным отделения катамнеза краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». БЛД — бронхолегочная дисплазия, ЦНС — центральная нервная система.

Note. * — according to the data of catamnesis department of perinatal center of «the Honourary order» Perm Regional Clinical Hospital. BPD — bronchopulmonary dysplasia, CNS — central nervous system.

Таблица 3. Структура первичной заболеваемости детей, родившихся живыми с очень низкой массой тела, в г. Перми в 2015–2017 гг.*

Table 3. Structure of primary disease incidence in premature infants born alive with very low body weight in Perm in 2015-2017 yy *

Нозология	2015			2016			2017			M ± δ
	Абс.	на 1000	%	Абс.	на 1000	%	Абс.	на 1000	%	
БЛД	30	180,7	41,6	25	174,8	54,3	21	216,5	55,3	157,3 ± 22,5
Ретинопатия	15	90,4	20,8	10	69,9	21,7	12	123,7	31,5	94,6 ± 27,1
Поражение ЦНС тяжелой степени	24	144,6	33,3	6	41,9	13,0	4	41,2	10,5	75,9 ± 59,4
Тугоухость	3	18,1	4,3	5	34,9	11,0	1	10,3	2,7	21,1 ± 12,5
Итого	72	433,7	100	46	321,7	100	38	391,8	100	382,4 ± 56,5

Примечание. * — по данным отделения катамнеза краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». БЛД — бронхолегочная дисплазия, ЦНС — центральная нервная система.

Note. * — according to the data of catamnesis department of perinatal center of «the Honourary order» Perm Regional Clinical Hospital. BPD — bronchopulmonary dysplasia, CNS — central nervous system.

Таблица 4. Клиническая характеристика привитых и непривитых детей, участвующих в исследовании (абс. число, M ± m, %)

Table 4. Clinical features of vaccinated and non-vaccinated children in the study (abs., M ± m, %)

Показатели	Привитые дети, *n* = 29	Группа сравнения, *n* = 29
Возраст детей, M ± m, мес	9,12 ± 1,09	11,29 ± 1,01
Количество мальчиков, *n*, %	8 (28 ± 0,85)	9 (31 ± 0,82)
Масса тела при рождении, г, Me (мин; макс)	1172,5 (690; 1780)	1510 (860; 1910)
Гестационный возраст при рождении, M ± m, нед	28 ± 1,46	31 ± 1,59
Количество детей с ЭНМТ при рождении, абс. число	15	10
Количество детей с ОНМТ при рождении, абс. число	13	11

Примечание. ЭНМТ/ОНМТ — экстремально низкая / очень низкая масса тела.

Note. ELBW/VLBW — extremely low body weight / very low body weight.

которые купировались самостоятельно. В 3,4 ± 0,57 % случаев (1 ребенок) выявлена сильная реакция с температурой тела 39,5 °С, которая после назначения жаропонижающего средства в возрастной дозировке нормализовалась в течение 2 дней. Местных и комбинированных реакций не отмечено. Поствакцинальные реакции характеризовались слабой и средней степенью выраженности, были 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 ± 0,57 %), реже с инактивированной полиомиелитной вакциной (3,5 ± 0,57 %) и вакциной для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточный компонент) и полиомиелита (Тетраксим) (3,5 % ± 0,57 %). Поствакцинальных реакций и поствакцинальных осложнений у детей при симультантной иммунизации не отмечалось.

Во 2-й группе сравнения здоровых доношенных младенцев по схеме «2 + 1» у 2 детей (6,6 ± 0,55 %) отмечены легкие общие реакции, которые купировались самостоятельно в течение 2 дней. В 3,3 ± 0,55 % случаев зарегистрирована сильная реакция с подъемом температуры 38,7 °С (1 ребенок), после назначения жаропонижающего средства в возрастной дозировке температура нормализовалась. Местная реакция в виде гиперемии в месте введения вакцины размером 2,5 см наблюдалась в 6,6 ± 0,55 % случаев (2 ребенка). Комбинированных реакций не отмечено. Поствакцинальные реакции характеризовались слабой и средней степенью интенсивности (16,5 ± 0,55 %), были быстропроходящими (в течение 3 дней), без использования лекарственных средств. Следовательно, сравнительная оценка реактогенности вакцины среди недоношенных детей, имеющих БЛД, и привитых доношенных детей выявила слабую реактогенность (17,2 ± 0,57 %) и схожую переносимость вакцины с доношенными детьми (16,5 ± 0,55 %). В группах привитых детей как основной, так и группы сравнения изменений со стороны дыхательной системы в виде апное, десатурации, бронхообструктивного синдрома не наблюдалось.

Проспективное наблюдение в течение 3 лет за привитыми недоношенными детьми с БЛД по схеме «3 + 1» и в группе сравнения позволило сделать следующее заключение.

Случаев внебольничной пневмонии, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, среди привитых недоношенных детей с БЛД основной группы не выявлено. В то же время в 1-й группе сравнения в течение 3 лет наблюдения уровень заболеваемости внебольничной пневмонией составил 33,3 на 1000, в дальнейшем дети этой группы путем однократной вакцинации были привиты против пневмококковой инфекции.

Полученные ранее результаты высокой профилактической эффективности в течение года после вакцинации и слабой реактогенности ПКВ13 у детей, родившихся недоношенными и/или имеющих БЛД, позволили внедрить в медицинскую деятельность отделения катамнеза краевого перинатального центра технологию вакцинации недоношенных детей с высоким риском (3-й уровень оказания неонатологической медицинской помощи). Охват вакцинацией недоношенных детей с БЛД в Перми в 2015–2017 гг. представлен в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Как демонстрируют настоящее и ранее проведенные исследования [5, 6], в определении приоритетных технологий управления эпидемическим процессом внебольничной пневмонии важно использовать вакцинацию в рамках национального календаря профилактических прививок в особой группе риска — детей, имеющих бронхолегочную патологию, в целях обеспечения нормативного охвата профилактическими прививками.

Между тем, несмотря на четырехлетний опыт осуществления плановой рутинной вакцинации среди детей раннего возраста в нашей стране, данных проспективных исследований по оценке профилактической эффективности применения вакцины ПКВ13 среди недоношенных детей нет. Именно поэтому представлялось наиболее важным оценить влияние массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей с этой патологией.

Наличие БЛД, по данным ряда авторов, обусловливает наиболее высокую восприимчивость к пневмококковой инфекции [11, 12]. При исследовании назофарингеальных мазков с помощью полимеразной цепной реакции у детей с БЛД вне обострения заболевания пневмококк обнаруживается в 12,6 % случаев [13]. Среди детей с БЛД, инфицированных пневмококком, чаще развиваются тяжелые обострения, сопровождаемые дыхательной недостаточностью [14].

Ограничения исследования

При совмещении иммунизации против пневмококковой инфекции недоношенным детям с бронхолегочной патологией при первом введении ПКВ13 и вакцины против вирусного гепатита В (34,5 ± 0,57 %) с инактивированной полиомиелитной вакциной (3,5 ± 0,57 %) и вакциной Тетраксим (3,5 % ± 0,57 %) поствакцинальных реакций у привитых в условиях клинического наблюдения ни в одном случае не отмечено, что позволяет шире использовать вакцину ПКВ13 в комбинации с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок, особенно у детей с индивидуальным графиком вакцинации.

Интерпретация результатов исследования

Высокая (53,6 ± 3,4 %) распространенность БЛД среди недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой (среднемноголетний уровень первичной заболеваемости 767,0 ± 13,2 при общем показателе 1429,3 ± 40,9 на 1000) и очень низкой (41,1 ± 2,4 %) массой тела (среднемноголетний уровень первичной заболеваемости 157,3 ± 22,5 при общем показателе 382,4 ± 56,5 на 1000), на фоне общего числа недоношенных детей (6,0 ± 0,3 %) диктует необходимость своевременной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди наиболее восприимчивой группы младенцев, имеющих бронхолегочную патологию.

Введение ПКВ 13 недоношенным детям, страдающим БЛД, продемонстрировало хорошую (отсутствие клинических проявлений бронхообструктивного синдрома

Таблица 5. Охват вакцинацией недоношенных детей, имеющих бронхолегочную дисплазию, в г. Перми в 2015–2017 гг. (абс. число, %)*

Table 5. Vaccination rate in premature children with BPD in Perm in 2015–2017 yy (abs., %)

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

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

Note. * — according to the data of perinatal center of «the Honourary order» Perm Regional Clinical Hospital.

и негативного влияния на дыхательную систему в виде апное и десатурации) и схожую (16,5 ± 0,55 %) переносимость вакцины с доношенными детьми, а также слабую реактогенность (17,2 ± 0,57 %) и высокую профилактическую эффективность (существенное снижение уровня заболеваемости отитами, отсутствие случаев внебольничной пневмонии среди привитых).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научно обоснованная необходимость вакцинации недоношенных детей с БЛД против пневмококковой инфекции и установленная высокая профилактическая эффективность применения ПКВ13 позволяют внедрить во всех субъектах Российской Федерации медицинскую технологию — вакцинацию недоношенных детей с БЛД против пневмококковой инфекции на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи детям (отделение катамнеза перинатальных центров) в рамках реализации национального календаря профилактических прививок.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

FINANCING SOURCE

Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.В. Семериков
https://orcid.org/0000-0002-5346-8104
Е.С. Зубова
https://orcid.org/0000-0002-9755-8929
В.Н. Лошкарева
http://orcid.org/0000-0002-5817-5167
Л.В. Софронова
https://orcid.org/0000-0001-5524-8191
М.А. Пермякова
http://orcid.org/0000-0003-2228-1889

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Partnership for Maternal, Newborn & Child Health [Internet]. Born too soon: the global action report on preterm birth. WHO: New York; 2019. [cited 2012 May 2] Available from: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index3.html.
2. Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5. — С. 443–447. [Kharit SM, Fridman IV, Pavlyukova AN, et al. Clinical efficacy of Pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):443–447. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1639.
3. Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Захарова Ю.А., и др. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т.17. — №5. — С. 111–116. [Feldblium IV, Bikmieva AV, Zakharova YA, et al. Analysis of the compliance of the vaccination schedule against Pneumococcal infection in young children. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2018;17(5):111–116. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116.
4. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4. — С. 30–36. [Tatochenko VK. Vaccination of premature low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):30–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
5. Martinón-Torres F, Czajka H, Center KJ, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015;135(4):876–886. doi: 10.1542/peds.2014-2941.
6. Ильина С.В., Лысанов Ю.И. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной недоношенных детей и детей с врожденными пороками сердца в Иркутске // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №3. — С. 12–16. [Il'ina SV, Lyisanov YuI. Vaccination of premature infants and children with congenital heart disease in Irkutsk using conjugated pneumococcal vaccines. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):12–16. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i3.692.
7. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко И.А., Игнатьева А.В. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы // *Забайкальский медицинский вестник*. — 2013. — №1. — С. 175–183. [Panchenko AS, Gaimolenko IN, Tichonenko OA, Ignatieva AV. Bronchopulmonary dysplasia: treatment, diagnostics, results. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2013;(1):175–183. (In Russ).] doi: 10.17750/KMJ2016-346.8.
8. Kair LR, Jodee A, Leonard DT. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics in Review*. 2012;33(6):255–265. doi: 10.1542/pir.33-6-255.
9. Холичев Д.А., Сенкевич О.А., Филонов В.А., и др. Бронхолегочная дисплазия у детей // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2014. — №1. — С. 122–126. [Kholichev DA, Senkevich OA, Filonov VA, et al. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014;(1):122–126. (In Russ).]
10. Зубова Е.С., Семериков В.В., Софронова Л.В., Костинов М.П. Оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар-13 у детей с бронхолегочной дисплазией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. —Т.17. — №2. — С. 65–69. [Zubova ES, Semerikov VV, Sofronova LV, Kostinov MP. Assessment of safety, immunogenicity and preventive efficacy of Prevenar-13 in children with bronchopulmonary dysplasia. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2018;17(2): 65–69. (In Russ).] doi: 10.24411/2073-3046-2018-10009.
11. Alvira CM. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:21. doi: 10.3389/fmed.2016.00021.
12. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Pathophysiology and management strategies. *Paediatr Drugs*. 2004;6(5):303–330. doi: 10.2165/00148581-200406050-00004.
13. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., и др. Иммунизация больных с бронхолегочной дисплазией против респираторных патогенов // *Российский педиатрический журнал*. — 2017. — Т.20. — №4. — С. 245–249. [Davidova IV, Namazova-Baranova LS, Kazakova KA, Fedoseenko MV, et al. Immunization of bronchopulmonary dysplasia patients against respiratory pathogens. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(4):245–249. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1842.
14. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. 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. — Т.15. — №1. — С. 43–49. [Kazakova KA, Namazova-Baranova LS, Davidova IV. Primary serological status and immunological efficacy of vaccination against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus type B in children with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):43–49. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1842.