

М.В. Федосеенко^{1, 2}, В.А. Петрова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Распространенность аллергических заболеваний у детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в раннем неонатальном периоде: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Петрова Вероника Александровна, врач-педиатр, заведующая учебной лабораторией кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **e-mail:** elveur@gmail.com

Обоснование. У внутриутробных и только появившихся на свет детей Т-клеточный ответ сдвинут в сторону преобладания Th_2 -типа. Это делает их особо уязвимыми к воздействию различных внешних патогенов, развитию тяжелых инфекций, а также является фактором риска аллергических заболеваний. В настоящее время исследуются механизмы переключения иммунного ответа новорожденных на Th_1 -тип, реализующегося в первые часы после рождения ребенка, одним из которых является вакцинация. **Цель исследования** — представить данные о распространенности аллергической патологии среди детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в первые 72 часа после рождения, а также о влиянии вакцинных препаратов на тип иммунного ответа. **Результаты.** Проанализированы данные как об увеличении, так и о снижении частоты развития атопических состояний у детей, вакцинированных BCG и против гепатита В: большинство из них нельзя считать достоверными. Результатами целого ряда крупных исследований не подтверждается какая-либо связь между вакцинацией и наличием аллергического заболевания у детей. Приведены данные о том, что вакцины BCG и против гепатита В сдвигают иммунный ответ в сторону активации Th_1 -типа. **Заключение.** Вакцинация в раннем неонатальном периоде действительно может иметь влияние на переключение иммунного ответа в сторону Th_1 -типа. Что, в свою очередь, способно отражаться на распространенности аллергической патологии у привитых детей. Тем не менее, необходимо проведение хорошо спланированных научных исследований, чтобы достоверно оценить возможный эффект вакцинации на вероятность манифестации атопических состояний в будущем. **Ключевые слова:** иммунный ответ, вакцинопрофилактика, аллергические заболевания, BCG, гепатит В

Для цитирования: Федосеенко М.В., Петрова В.А., Намазова-Баранова Л.С. Распространенность аллергических заболеваний у детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в раннем неонатальном периоде: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):392–397. doi: 10.15690/pf.v18i5.2332

ОБОСНОВАНИЕ

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней является одним из важнейших достижений современной науки, позволяющим предотвратить до 2,5–3 млн смертей ежегодно [1]. Противники вакцинации считают, что искусственное вмешательство в иммунную систему младенца может способствовать реализации различных форм аллергических болезней [2]. Тем самым их позиция поддерживает тревожность родителей и законных представителей детей, снижая приверженность иммунизации.

Мировое научное сообщество активно обсуждает эту проблему. С одной стороны, вакцины действительно могут лишать иммунную систему важных контактов с патогенами, необходимыми для ее правильного формирования [3]. С другой стороны, антигены и адъюванты, входящие в состав вакцинных препаратов, способны дополнительно стимулировать иммунные клетки, предотвращая развитие сенсibilизации [4].

Первыми вакцинными препаратами, с которыми сталкивается организм ребенка сразу после рож-

дения, являются вакцины против вируса гепатита В и BCG. Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) Российской Федерации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н предусматривает введение первой дозы вакцины против гепатита В в первые сутки жизни новорожденного, а против туберкулеза — на 3–7-й день, что совпадает с выпиской из родильного дома. Однако по современным оценкам, в среднем по России лишь 82,2% новорожденных привиты против гепатита В в учреждениях родовспоможения, а против туберкулеза — 85,1%, что существенно меньше рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 90% уровня охвата вакцинацией [5].

Для исправления ситуации необходимы дополнительные аргументы в поддержку проведения вакцинации — как для медицинских работников, так и для родителей. Исследовав неспецифические механизмы влияния вакцин против гепатита В и туберкулеза на иммунную систему детей первых дней жизни, а также взаимосвязь

между вакцинацией против этих болезней именно в ранний неонатальный период и развитием других заболеваний в будущем, возможно, получится найти пути решения этой проблемы.

Цель исследования

Представить данные о распространенности аллергической патологии среди детей, вакцинированных против туберкулеза и гепатита В в первые 72 часа жизни, а также о влиянии вакцинных препаратов на тип иммунного ответа.

Особенности иммунной системы в детском возрасте

Во время беременности иммунные системы матери и внутриутробного ребенка должны подстраиваться друг под друга, находясь в равновесии. Этот процесс контролируется работой Т-регуляторных иммунологических клеток. На 13-й нед беременности продуцируются первые зрелые нейтрофилы, число которых увеличивается вплоть до момента родов [6]. Однако врожденный клеточный иммунитет у новорожденного несовершенен: несмотря на высокую концентрацию, нейтрофилы и моноциты обладают слабой бактерицидной активностью и низкой способностью к фагоцитозу.

У младенцев Т-клеточный ответ сдвинут в сторону преобладания Th₂-типа [7] — неонатальная иммунная система имеет провоспалительный профиль, что являлось благоприятным для периода внутриутробной жизни. Тем не менее, это делает новорожденных детей особенно уязвимыми при воздействии различных внешних патогенов, приводя к развитию тяжелых форм инфекций. Также это является фактором риска развития аллергических заболеваний.

Среди барьеров, мешающих иммунной системе новорожденного ребенка переключиться на взрослый тип иммунного ответа, выделяют следующие [8, 9]:

1) эпигенетическая предрасположенность CD4+ Т-клеток к экспрессии генов цитокинов Th₂ и последующему развитию именно клеток Th₂-типа;

2) ограниченный костимулирующий потенциал неонатальных антигенпрезентирующих клеток;

3) большое количество и высокая активность Т-регуляторных клеток приводит к транзиторной иммуносупрессии.

В настоящее время исследуются различные способы переключения иммунного ответа на Th₁-тип, одним из которых является вакцинация [8].

Гигиеническая гипотеза в контексте развития аллергических заболеваний

Рост заболеваемости аллергическим ринитом среди детей впервые отметил Дэвид Страчан, который сформулировал в 1989 г. «гигиеническую гипотезу» [3]. Исследователь отметил, что поллиноз чаще встречается среди детей, у которых нет братьев или сестер, объясняя результат меньшим числом взаимодействий с инфекционными агентами.

«Гигиеническая гипотеза» также объясняет рост аллергологической патологии после принятия мер по ограничению распространения инфекций (обеззараживание питьевой воды, вакцинация, использование антибиотиков, дегельминтизация и др.) [10]. В странах, где удастся искоренить распространенные заболевания, увеличивается распространенность аллергического и аутоиммунного видов патологии.

Важная роль микробиома в развитии аллергической патологии подчеркивается многими учеными [11–13]. Внешними факторами, влияющими на его становление, также могут быть использование антибактериальной терапии в пре- или постнатальном периоде, рождение путем кесарева сечения, позднее прикладывание к груди матери, раннее искусственное вскармливание. В кон-

Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Veronika A. Petrova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Prevalence of Allergic Diseases in Children Vaccinated Against Tuberculosis and Hepatitis B in the Early Neonatal Period: Literature Review

Background. T-cell response is shifted towards Th₂-type predominance in newborns. This makes them particularly vulnerable to exposure of various external pathogens, development of severe infections, moreover, it is also a risk factor for allergic diseases development. Various methods of switching the immune response to Th₁-type are currently under research, and one of them is vaccination. **Objective.** The aim of the study is to provide data on the prevalence of allergic pathology among children vaccinated against tuberculosis and hepatitis B, as well as the effect of vaccines on immune response type. **Results.** Data on both increase and decrease in the prevalence of atopic conditions in children vaccinated with BCG and against hepatitis B were analyzed, thus, most of them cannot be considered reliable. The results of several large studies do not reveal any correlation between vaccination and the presence of allergic disease in children. There is data that BCG and hepatitis B vaccines shift the immune response towards Th₁-type activation. **Conclusion.** Vaccination in the early neonatal period may affect switching of the immune response towards Th₁-type. That, in turn, can affect the prevalence of allergic pathology in vaccinated children. However, the data available for now is not sufficient to reliably estimate the possible effect of vaccination on atopic conditions manifestation in the future.

Keywords: immune response, preventive vaccination, allergic diseases, BCG, hepatitis B

For citation: Fedoseenko Marina V., Petrova Veronika A., Namazova-Baranova Leyla S. Prevalence of Allergic Diseases in Children Vaccinated Against Tuberculosis and Hepatitis B in the Early Neonatal Period: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):392–397. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2332

тексте «гигиенической гипотезы» выдвигаются предположения о негативном воздействии вакцин на процесс созревания иммунитета у детей [14]. Якобы адъюванты на основе алюминия, входящие в состав инаktivированных вакцин, могут вызывать иммунный ответ по пути активации Th₂-типа с развитием эозинофилии, индукции провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток, что также может приводить к повышенной предрасположенности к аллергической патологии. Тем не менее, опубликован целый ряд исследований, призывающих к ранней иммунизации новорожденных именно по причине необходимости переключения иммунного ответа в сторону активации Th₁-типа в первые дни жизни ребенка [15].

Стоит отметить, что любая аллергическая патология является мультифакториальным заболеванием. Поэтому нельзя делать выводы об однозначной связи вакцинации с ее развитием. Необходимо дополнительно проанализировать различные причины, оказывающие воздействие на иммунную систему новорожденного в раннем неонатальном периоде. Это позволит точнее оценить возможную связь между вакцинацией и манифестацией аллергии. Благодаря учету семейного аллергоанамнеза, факта применения антибактериальной терапии матерью во время беременности или назначения антибиотиков новорожденному ребенку, срока прикладывания младенца к груди выводы будут более достоверными.

Неспецифическое воздействие вакцины BCG на иммунную систему

По данным ВОЗ, вакцинация против туберкулеза проводится более 85% новорожденных по всему миру [16], что защищает детей от диссеминированных и других тяжелых форм этого инфекционного заболевания. Со времени создания вакцины BCG в 1908 г. было введено более 4 млрд доз, что делает ее поистине наиболее часто применяемой прививкой в мире [17].

Помимо формирования специфического иммунитета против *M. tuberculosis*, ученые отмечают неспецифическое воздействие вакцины BCG на иммунную систему [18]. Благодаря перекрестной реактивности вакцина также защищает привитого и от лепры, вызываемой *M. leprae* [19]. Рандомизированные клинические исследования показали снижение общего уровня инфекционной заболеваемости у детей, вакцинированных против туберкулеза [20, 21]. Последние данные масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о более легком течении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в популяциях с массовой программой иммунизации против туберкулеза, проводимой на протяжении длительного времени [22].

Аналогично воздействию микобактерии туберкулеза вакцина BCG сдвигает иммунный ответ в сторону активации Th₁-типа, способствуя снижению предрасположенности к развитию аллергического заболевания [23, 24]. В работе С. Ponte и соавт. [25] отмечен высокий уровень активации синтеза цитокинов Th₁-типа мононуклеарными клетками после их заражения вакцинным штаммом BCG *Moreau* у людей, не инфицированных ВИЧ, и у здоровых новорожденных.

Частота развития аллергии у детей, вакцинированных против туберкулеза

Следует отметить, что в отечественной научной литературе эта проблема практически не освещена. Подобные исследования в отношении штамма *M. bovis* BCG-1, применяемого для рутинной вакцинации в Российской Федерации, ранее не проводились, а также крайне мало

информации о частоте распространенности аллергических заболеваний у детей, привитых против гепатита В.

В японском исследовании [26] было показано снижение уровня общего IgE в сыворотке крови и уменьшение распространенности бронхиальной астмы у детей, вакцинированных BCG.

Обзорные исследования предполагают, что неспецифическое воздействие BCG на созревающую иммунную систему может снижать риск манифестации аллергических заболеваний у детей [27]. Однако систематический обзор 17 статей и метаанализ не подтверждают защитного влияния BCG на развитие сенсibilизации [28]. После анализа уровня общего IgE и результатов кожных прик-тестов не было подтверждено снижение частоты atopического дерматита и аллергического риноконъюнктивита. Было отмечено небольшое снижение частоты развития бронхиальной астмы, однако из-за малой выборки полученный результат нельзя считать достоверным.

Напротив, не было отмечено и большего числа аллергических заболеваний среди привитых. В Дании с 2012 по 2015 г. проводилось рандомизированное исследование, включившее 2052 ребенка, привитых BCG в возрасте 7 дней, и 1952 ребенка, не получивших вакцину от туберкулеза [29]. Сравнительная оценка клинического состояния проводилась в возрасте 13 мес. Среди вакцинированных детей atopический дерматит был диагностирован у 22,7%, среди невакцинированных — у 25,4%. Наибольший протективный эффект вакцинации наблюдался у детей сотягощенным аллергоанамнезом.

В исследовании, выполненном в Берлине, было показано слабое защитное действие BCG-вакцины в отношении развития бронхиальной астмы у дошкольников [30]. Причем более выраженный эффект наблюдался у детей из этнических меньшинств. Достоверной связи с манифестацией atopического дерматита и аллергического ринита получено не было.

В другом исследовании [31] изучалось влияние возраста начала вакцинации BCG на развитие аллергической патологии в будущем. Предрасположенность к аллергии оценивалась по уровню специфических IgE в сыворотке крови. В исследовании приняли участие 2000 человек. Не было получено статистически значимых отличий между возрастом проведения вакцинации и риском atopии в будущем.

В исследовании [32], проводимом в Австралии, продемонстрировано отдаленное переключение иммунного ответа в сторону Th₁-типа, которое происходило благодаря BCG-вакцинации в раннем неонатальном периоде. Это следствие вакцинации может продолжаться от 7 до 14 лет, оказывая положительный клинический эффект у лиц сотягощенным аллергоанамнезом, влияя на проявления бронхиальной астмы.

В исследовании на мышах [33], сенсibilизированных овальбумином, в последующем проводилась оценка реактивности дыхательных путей до и после вакцинации BCG. Было показано снижение гиперреактивности бронхов после введения вакцины; противоастматический эффект ученые объяснили снижением уровня интерлейкина IL-7 и увеличением синтеза интерферона-гамма. В другом подобном исследовании [34] была показана миграция клеток Th₁-типа у мышей, привитых при рождении, из паховых лимфатических узлов в легочную ткань, вследствие чего в последующем после контакта с аллергеном подавлялось воспаление в дыхательных путях. В еще одном исследовании на мышах [35] было показано, что введение BCG-штамма *Moreau* предотвращает ремоделирование бронхов и снижает гиперреак-

тивность дыхательных путей независимо от пути введения (интраназально или подкожно) и возраста, в котором выполнялась вакцинация.

Японскими исследователями была показана сильная обратная связь между гиперчувствительностью замедленного типа к микобактерии туберкулеза и развитием атопии [26]. У детей с положительными туберкулиновыми пробами обнаруживались более низкие уровни сывороточного IgE и смещение продукции цитокинов в сторону Th₁-типа, что снижало риск манифестации аллергии. А у части детей в возрасте от 7 до 12 лет, все-таки реализовавших бронхиальную астму, ремиссия была в 9 раз более вероятной при положительной туберкулиновой пробе.

В исследовании S.S. da Cunha и соавт. [36] было показано, что неонатальная BCG-вакцинация не была связана с распространенностью бронхиальной астмы среди детей в возрасте 12–16 лет. Риск развития астмы оказался на 37% ниже у детей с аллергическим ринитом, имевших поствакцинальный рубец, в сравнении с не вакцинированными BCG детьми.

В свою очередь, исследователи не обнаружили связи между заболеваемостью бронхиальной астмой, ассоциированной и не ассоциированной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, и ревакцинацией BCG среди 2213 детей в возрасте 12–13 лет [37].

В систематическом обзоре и метаанализе 23 исследований, выполненном в 2009 г., были представлены эпидемиологические данные о влиянии вакцинации BCG на развитие бронхиальной астмы. Полученные данные свидетельствуют о протективном воздействии BCG на возникновение астмы у детей [38].

В недавнем исследовании, проведенном в Индии [39] с участием более 10 тыс. детей, продемонстрирована сравнительно меньшая распространенность аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы, у вакцинированных BCG. Кроме того, в настоящее время рядом исследователей проводится поиск способов лечения бронхиальной астмы с помощью определенных белковых антигенов микобактерий [40].

Все вышеперечисленные исследования подтверждают гипотезу о том, что вакцинация BCG может предотвращать развитие аллергических заболеваний у детей путем модуляции иммунного ответа в сторону активации Th₁-типа. Тем не менее, в систематическом обзоре и метаанализе 4 исследований, проведенном в 2014 г., не наблюдалось защитного эффекта BCG в отношении развития бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита [41].

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование [42], в котором 1438 новорожденных будут разделены случайным образом на получивших и не получивших BCG-вакцину в первые 10 дней жизни. Наблюдение за развитием аллергических заболеваний планируется проводить до достижения ими возраста 5 лет. Предполагается, что результаты этого исследования продемонстрируют существование возможного протективного влияния BCG по отношению к развитию аллергических болезней.

Опубликованы данные, свидетельствующие о важности разработки терапии на основе штамма *M. bovis* для лечения зоонофилии дыхательных путей [43].

В недавно выполненном систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований, включившем 260 029 пациентов из США, Европы и Азии, было показано, что применение вакцины BCG в раннем возрасте может снижать риск развития аллергических заболеваний, в особенности бронхиальной астмы [44]. К такому же

результату пришли S. Navaratna и соавт., проводившие систематический обзор и метаанализ 35 когортных исследований и 7 рандомизированных клинических испытаний [45].

Частота развития аллергопатологии у детей, вакцинированных против гепатита В

В ряде исследований, имевших целью установить частоту распространения аллергопатологии у детей, привитых против гепатита В, также не сформировано единой точки зрения. В частности, в работе отечественных исследователей проводилась оценка уровня сывороточного IgE после вакцинации против гепатита В. Вакцинированных разделили на 3 группы: без аллергической патологии, с IgE-зависимой патологией и с не-IgE-зависимой аллергопатологией. Во всех группах не было показано усиления синтеза сывороточного IgE после проведения вакцинации [46]. В результате вакцинации у здоровых привитых иммунный ответ активировался по Th₁-типу, у людей с IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями регистрировалась активация как Th₁-, так и Th₂-типа.

В другом исследовании [47] было показано, что более позднее первое введение вакцины против гепатита В — в возрасте 2 мес (в отличие от введения в первые сутки жизни) — способствовало защите от рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, но не предотвращало развитие атопии. В аналогичном исследовании [48] не было показано связи между вакцинацией против гепатита В и риском развития аллергии. В свою очередь, результаты работы M. Schlaud и соавт. [49] указывают, что вакцинация комбинированной вакциной против гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа *b* на первом году жизни ребенка может даже несколько снижать риск атопии в более старшем возрасте.

Противоположные результаты были продемонстрированы у детей в возрасте 12 лет, получивших законченный курс вакцинации против гепатита В в возрасте 6 мес, у которых оказалась значительно более высокой частота бронхиальной астмы и аллергического ринита, но не было получено никакой связи с заболеваемостью атопическим дерматитом [50]. K. Yamamoto-Hanada и соавт. [51] также считают, что инактивированные вакцины, введенные в возрасте до 6 мес, увеличивают частоту возникновения астмы, обструктивного бронхита и экземы у детей к первому году жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система детей младшего возраста склонна к реакциям по Th₂-типу активации, что является predisposing фактором к развитию как тяжелых форм инфекционных болезней, так и аллергических состояний.

Ранее в литературе встречались сведения как об увеличении, так и о снижении частоты развития атопических состояний у детей, вакцинированных BCG и против гепатита В. Тем не менее, нельзя считать эти данные достоверными. Результатами целого ряда крупных исследований не подтверждается какая-либо связь между вакцинацией и наличием аллергического заболевания у детей. Кроме того, для получения достоверных сведений необходимо учитывать воздействие других факторов в раннем неонатальном возрасте: сроки прикладывания новорожденного к груди матери, семейный аллергоанамнез, а также применение антибактериальной терапии — как во время беременности, так и после рождения ребенка.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы.

В.А. Петрова — сбор данных.

М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — анализ и интерпретация данных:

М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — составление статьи.

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — итоговая переработка статьи.

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, В.А. Петрова — окончательное утверждение версии для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko — article concept and design.

Veronika A. Petrova — data collection.

Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — data analysis and interpretation.

Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — article composition.

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — final article processing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Ozawa S, Clark S, Portnoy A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001–2020. *Bull World Health Organ.* 2017;95(9):629–638. doi: 10.2471/BLT.16.178475
- Heininger U. An internet-based survey on parental attitudes towards immunization. *Vaccine.* 2006;24(37–39):6351–6355. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.029
- Villeneuve C, KouHN, Eckermann H, et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* 2018;20(3):147–155. doi: 10.1016/j.micinf.2017.11.001
- Sakala IG, Eichinger KM, Petrovsky N. Neonatal vaccine effectiveness and the role of adjuvants. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):869–878. doi: 10.1080/1744666X.2019.1642748
- Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Алыева М.Х. Своевременная иммунизация новорожденных как показатель качества оказания медицинской помощи в учреждениях родовспоможения // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 48–55. [Feldblum IV, Devyatkov MYu, Alyeva MH. Vaccination of Newborns in Obstetric Institutions as an Indicator of the Quality of Medical Care for Babies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(2):48–55. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-48-55
- Зайцева О.В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2014. — № 2. — С. 12–22. [Zaytseva OV. Immunity formation: topical issues of pediatrics. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2014;(2):12–22. (In Russ).]
- Debock I, Flamand V. Unbalanced Neonatal CD4(+) T-Cell Immunity. *Front Immunol.* 2014;5:393. doi: 10.3389/fimmu.2014.00393
- Uebelhoer LS, Lancioni CL. CD4+ T Cell Activation During the Newborn Period: Barriers Against and Pathways Toward Th1 Immunity. *Crit Rev Immunol.* 2018;38(1):1–15. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025016
- Pagel J, Twisselmann N, Rausch TK, et al. Increased Regulatory T Cells Precede the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Front Immunol.* 2020;11:565257. doi: 10.3389/fimmu.2020.565257
- Villeneuve C, Kou HN, Eckermann H, et al. The hygiene hypothesis at a glance: Early exposures, immune mechanism and novel therapies. *Acta Trop.* 2018;188:16–26. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.08.032
- Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy.* 2018;73(7):1515–1524. doi: 10.1111/all.13389
- Bunyavanich S. Food allergy: could the gut microbiota hold the key? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(4):201–202. doi: 10.1038/s41575-019-0123-0

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Veronika A. Petrova — approval of the final version for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

М.В. Федосеенко

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

В.А. Петрова

<https://orcid.org/0000-0002-7100-6026>

Л.С. Намазова-Баранова

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

- Kumari M, Kozyrskyj AL. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017;18(1):18–31. doi: 10.1111/obr.12484
- Terhune TD, Deth RC. Aluminum Adjuvant-Containing Vaccines in the Context of the Hygiene Hypothesis: A Risk Factor for Eosinophilia and Allergy in a Genetically Susceptible Subpopulation? *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):901. doi: 10.3390/ijerph15050901
- Whittaker E, Goldblatt D, McIntyre P, Levy O. Neonatal Immunization: Rationale, Current State, and Future Prospects. *Front Immunol.* 2018;9:532. doi: 10.3389/fimmu.2018.00532
- World Health Organization. *Immunization coverage estimates by who region: BCG, 2018.* <http://apps.who.int/gho/data/view.main.81500?lang=en>
- Boman G. The ongoing story of the Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Acta Paediatr.* 2016;105(12):1417–20. doi: 10.1111/apa.13585
- Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Berenise Gámez-González L, et al. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(8):1841–1850. doi: 10.1080/21645515.2019.1706930
- Gomes RR, Antunes DE, Dos Santos DF, et al. BCG vaccine and leprosy household contacts: protective effect and probability to becoming sick during follow-up. *Vaccine.* 2019;37(43):6510–17. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.067
- Zimmermann P, Finn N, Curtis N. Does BCG vaccination protect against nontuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2018;218:679–687. doi: 10.1093/infdis/jiy207
- Prentice S, Nassanga B, Webb EL, et al. BCG-induced non-specific effects on heterologous infectious disease in Ugandan neonates: an investigator-blind randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):993–1003. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30653-8
- Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(30):17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(44):27741–27742. doi: 10.1073/pnas.2019438117
- Еремеев В.В., Шепелькова Г.С., Эрешова А.Э. Неспецифическая составляющая вакцинации BCG // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 1015–1022. [Yeremeev VV, Shepelkova GS, Ergeshov AE. A nonspecific component of BCG vaccination. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2019;21(6):1015–1022. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022
- Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(7):1–10. doi: 10.1080/14760584.2017.1333906

25. Ponte C, Hacker M, Moraes M, et al. The patterns of in vitro cell-death and inflammatory cytokines induced by distinct BCG vaccine strains are differentially induced in human mononuclear cells. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(1):28–35. doi: 10.1080/21645515.2017.1382788. Erratum in: *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(3):927. doi: 10.1080/21645515.2019.1658996
26. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science.* 1997;275(5296):77–79. doi: 10.1126/science.275.5296.77
27. Freyne B, Curtis N. Does neonatal BCG vaccination prevent allergic disease in later life? *Arch Dis Child.* 2014;99(2):182–184. doi: 10.1136/archdischild-2013-305655
28. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):246–253. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.039
29. Thøstesen LM, Kjaergaard J, Pihl GT, et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy.* 2018;73(2):498–504. doi: 10.1111/all.13314
30. Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, et al. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):177–181. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01006.x
31. Bager P, Rostgaard K, Nielsen NM, et al. Age at bacille Calmette-Guérin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(11):1512–1517. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01796.x
32. Marks GB, Ng K, Zhou J, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):541–549. doi: 10.1067/mai.2003.171
33. Deng Y, Chen W, Zang N, et al. The antiasthma effect of neonatal BCG vaccination does not depend on the Th17/Th1 but IL-17/IFN- γ balance in a BALB/c mouse asthma model. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):419–429. doi: 10.1007/s10875-010-9503-5
34. Zhang G, Wang P, Qiu Z, et al. Distant lymph nodes serve as pools of Th1 cells induced by neonatal BCG vaccination for the prevention of asthma in mice. *Allergy.* 2013;68(3):330–338. doi: 10.1111/all.12099
35. Samary Cdos S, Antunes MA, Silva JD, et al. Impact of Bacillus Calmette-Guérin Moreau vaccine on lung remodeling in experimental asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(3):614–623. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.025
36. da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, et al. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy.* 2004;59(8):857–862. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00517.x
37. de Andrade CR, da Cunha SS, Alvim CG, et al. Does BCG revaccination protect against the development of asthma? *Respir Med.* 2013;107(2):317–319. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.009
38. El-Zein M, Parent ME, Benedetti A, Rousseau MC. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):469–486. doi: 10.1093/ije/dyp307
39. Singh M, Das RR, Kumar L, Kumar R. Bacille Calmette-Guérin vaccination is associated with lower prevalence of allergic diseases in Indian children. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(4):107–112. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3940
40. Hanif SN, Al-Attiah R, Mustafa AS. Molecular cloning, expression, purification and immunological characterization of three low-molecular weight proteins encoded by genes in genomic regions of difference of mycobacterium tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2010;71(5):353–361. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02388.x
41. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, et al. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):688–695. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.00
42. Messina NL, Gardiner K, Donath S, et al. Study protocol for the Melbourne Infant Study: BCG for Allergy and Infection Reduction (MIS BAIR), a randomised controlled trial to determine the non-specific effects of neonatal BCG vaccination in a low-mortality setting. *BMJ Open.* 2019;9(12):e032844. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032844
43. Scanga CB, Le Gros G. Development of an asthma vaccine: research into BCG. *Drugs.* 2000;59(6):1217–1221. doi: 10.2165/00003495-200059060-00002
44. Zhao K, Miles P, Hubbard R, et al. Bacille Calmette Guérin Vaccination in Early Childhood and Risk of Allergic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of data from 13 large scale studies. *Authorea.* 2020. doi: 10.22541/au.159492914.49775650
45. Navaratna S, Estcourt M J, Burgess J, et al. Childhood vaccination and allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2021;76(7):2135–2152. doi: 10.1111/all.14771
46. Шурмипа И.А., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В. Роль системы цитокинов у пациентов с аллергопатологией, привитых рекомбинантными вакцинами против гепатита В // Мир вирусных гепатитов. — 2005. — № 11. — С. 5–6. [Shurmipa IA, Meshkova RYa, Sazonenkova LV. Rol'sistemytsitokinov u patsientov s allergopatologiei, privitykh rekombinantnymi vaktsinami protiv gepatita B. *Mir virusnykh hepatitov.* 2005;(11):5–6. (In Russ).]
47. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y. Do different vaccination regimens for BCG and hepatitis B affect the development of allergic disorders in early childhood? *J Asthma.* 2008;45(2):155–159. doi: 10.1080/02770900701840279
48. Benke G, Abramson M, Raven J, et al. Asthma and vaccination history in a young adult cohort. *Aust N Z J Public Health.* 2004;28(4):336–338. doi: 10.1111/j.1467-842X.2004.tb00440.x
49. Schlaud M, Schmitz R, Poethko-Müller C, Kuhnert R. Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease — Results from the KiGGS study. *Vaccine.* 2017;35(38):5156–5162. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.111
50. Yon DK, Ha EK, Lee SY, et al. Hepatitis B immunogenicity after a primary vaccination course associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):221–224. doi: 10.1111/pai.12850
51. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Cumulative inactivated vaccine exposure and allergy development among children: a birth cohort from Japan. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):27. doi: 10.1186/s12199-020-00864-7

Статья поступила: 15.09.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 15.09.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyov Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Петрова Вероника Александровна [Veronika A. Petrova, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyov Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** elveur@gmail.com

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyov Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147