

О.О. Магаршак¹, М.П. Костинов^{1,2}, А.В. Краковская³, В.К. Козлов³, Д.А. Благовидов¹,
В.Б. Полищук¹, А.А. Рыжов¹, А.М. Костинов⁴

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ТИПА b И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва;
²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет); ³ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии органов дыхания»
– Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск; ⁴ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, РФ



Материалы и методы исследования: изучены безопасность и клиническая эффективность комбинированного применения вакцинных препаратов против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b – ведущих патогенов в развитии обострений бронхолегочных заболеваний – у ранее невакцинированных 38 детей в возрасте от 2 до 17 лет с хроническими бронхолегочными заболеваниями: 19 с пороками развития бронхов и легких (ПРЛ); 10 с пороками развития бронхов и легких в сочетании с бронхиальной астмой (ПРЛ+БА); 9 с бронхиальной астмой (БА). Контрольную группу составили 19 невакцинированных детей с аналогичной патологией того же возраста. Комбинированная вакцинация против указанных инфекций, как и их отдельное введение, не вызывали развития нежелательных явлений. Результаты: за год после введения вакцины Пневмо-23 частота острых респираторных инфекций (ОРИ) и обострений основного заболевания снизилась в 2,3 раза; Акт-хлеб – в 2,3 и в 2,1 раза соответственно; в 1,7 и в 1,5 раза соответственно при одномоментном введении указанных препаратов. У детей с БА длительность одного обострения сократилась в 3,4 раза, средняя продолжительность температурной реакции – в 1,9 раза и системной антибиотикотерапии одного эпизода обострения – в 2,4 раза. В группе детей с ПРЛ+БА эти показатели сократились в 2,1, 1,8 и 1,6 раз соответственно, а у пациентов с ПРЛ – в 1,6, 1,5 и 1,4 раз соответственно. Заключение: вакцинация против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций с использованием одного или обоих препаратов у пациентов с ПРЛ и с ПРЛ+БА безопасна и положительно влияет на клиническое течение основного заболевания.

Ключевые слова: дети, пороки развития легких, бронхиальная астма, пневмококк, гемофильная палочка, вакцинопрофилактика.

Цит.: О.О. Магаршак, М.П. Костинов, А.В. Краковская, В.К. Козлов, Д.А. Благовидов, В.Б. Полищук, А.А. Рыжов, А.М. Костинов. Клиническая эффективность вакцинации против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций у детей с хронической патологией органов дыхания. Педиатрия. 2018; 97 (2): 122–129.

Контактная информация:

Магаршак Ольга Олеговна – к.м.н.,
старший научный сотрудник лаборатории
вакцинопрофилактики и иммунотерапии
аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и
сывороток им. И.И. Мечникова
Адрес: Россия, 105064, г. Москва,
пер. Малый Казенный, 5
Тел.: (495) 917-41-49, E-mail: omagarshak@mail.ru
Статья поступила 18.05.17,
принята к печати 30.01.18.

Contact Information:

Magarshak Olga Olegovna – Ph.D., senior researcher
of the Laboratory of Vaccination and Immunotherapy
of Allergic Diseases, I.I. Mechnikov Research
Institute for Vaccines and Sera
Address: Russia, 105064, Moscow,
Malyy Kazennyy per., 5
Tel.: (495) 917-41-49, E-mail: omagarshak@mail.ru
Received on May 18, 2017,
submitted for publication on Jan. 30, 2018.

CLINICAL EFFICACY OF VACCINATION AGAINST HEMOPHILIC TYPE b AND PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN CHILDREN WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

¹I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ³Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Motherhood and Childhood Protection, Khabarovsk; ⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Materials and methods: the study assessed safety and clinical efficacy of combined use of vaccine preparations against *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b, leading pathogens in bronchopulmonary diseases exacerbations development, in previously unvaccinated 38 children aged 2–17 years with chronic bronchopulmonary diseases: 19 with malformations of the bronchi and lungs (MBL); 10 with malformations of bronchi and lungs in combination with bronchial asthma (MBL+BA); 9 with bronchial asthma (BA). The control group consisted of 19 unvaccinated children of the same age with a similar pathology. Combined vaccination against these infections, as well as their separate administration, did not cause adverse effects. Results: a year after the introduction of Pneumo-23 vaccine, the incidence of acute respiratory infections (ARI) and exacerbations of the main disease decreased by 2,3 times; Act-HIB by 2,3 and 2,1 times respectively; by 1,7 and 1,5 times respectively with simultaneous administration of these preparations. In children with BA the duration of one exacerbation decreased by 3,4 times, the average duration of temperature reaction by 1,9 times and the systemic antibiotic therapy of one exacerbation episode by 2,4 times. In the group of children with MBL+BA these indicators decreased by 2,1, 1,8 and 1,6 times, respectively, and in patients with MBL by 1,6, 1,5 and 1,4 times, respectively. Conclusion: vaccination against pneumococcal and hemophilic type b infections using one or both vaccines in patients with MBL and with MBL+BA is safe and positively affects the clinical course of the main disease.

Keywords: children, lungs malformations, bronchial asthma, pneumococcus, haemophilus influenza, vaccine prophylaxis.

Quote: O.O. Magarshak, M.P. Kostinov, A.V. Krakovskaya, V.K. Kozlov, D.A. Blagovidov, V.B. Polishchuk, A.A. Ryzhov, A.M. Kostinov. Clinical efficacy of vaccination against hemophilic type b and pneumococcal infections in children with chronic respiratory diseases. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 122–129.

Болезни органов дыхания у детей являются одними из ведущих в детской патологии, которые приводят к развитию хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний в старшем возрасте и играют определенную роль в увеличении показателя смертности при респираторных инфекциях, а поэтому требуют к себе пристального внимания. Несмотря на то, что хронические бронхолегочные процессы встречаются реже, чем острые и рецидивирующие, по тяжести течения, необходимости длительного наблюдения, сложности дифференциальной диагностики и лечения эти заболевания представляют собой серьезную проблему педиатрии [1–3].

Ведущими патогенами в развитии обострения хронических бронхолегочных заболеваний являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [4–6]. В этиологии бронхитов и внебольничных пневмоний преобладающую роль (до 40–50%) играют пневмококки, до 10–15% – гемофильная палочка [7, 8]. Большое количество серотипов пневмококка (более 90), капсульных и бескапсульных форм гемофильной палочки, а также высокая частота носительства данных патогенов при измененном

иммунологическом статусе детей с хронической бронхолегочной патологией приводят к частым обострениям основного заболевания [9–11]. Эти микроорганизмы чаще встречаются и превалируют как причинно-значимые в инфекционной патологии среди населения в странах, где не проводится массовая вакцинация детей первых лет жизни против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b. Кстати, в России вакцинация против гемофильной инфекции типа b до настоящего времени проводится только группам риска, а против пневмококковой инфекции – с середины 2014 г. для детей с 2 месяцев до 2 лет. Соответственно распространение и носительство указанных возбудителей достаточно часто встречается, а вакцинация пока не обеспечивает необходимый популяционный эффект в профилактике этих инфекционных заболеваний.

Антибактериальная терапия является основным и ведущим методом лечения хронических воспалительных заболеваний легких у детей [6]. Нерациональное использование антибактериальных препаратов, в т.ч. и частое их назначение при обострениях основного заболевания, ведет к увеличению штаммов возбудителей с рези-

стентными свойствами. В связи с недостаточной эффективностью антибактериальной, противовоспалительной и другой симптоматической терапии воспалительных заболеваний органов дыхания в последние годы возрос интерес к использованию иммунобиологических препаратов для профилактики обострений этих заболеваний [12–16]. При этом вакцинация против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций больных с хроническими заболеваниями легких и бронхиальной астмой (БА) в других странах давно применяется на практике [17–24].

В связи с невозможностью осуществления в стране универсальной вакцинации детей и взрослых против пневмококковой (до 2014 г.) и гемофильной типа b инфекций она была рекомендована лицам с хронической патологией [25–34]. Однако в существующих методических рекомендациях приводится тактика вакцинации с использованием монопрепаратов против конкретных инфекций. Существующие международные рекомендации по вакцинации против пневмококковой инфекции лиц из групп риска также указывают на моновакцинацию с использованием различных схем и вакцинных препаратов против *S. pneumoniae* и лишь в комбинации с вакциной против вируса гриппа. Данных по оценке переносимости и клинической эффективности при одновременном введении вакцин против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b нам не удалось найти в литературе. Это можно объяснить тем, что вакцинация против гемофильной инфекции в большинстве стран мира проводится всем детям первых лет жизни с конца 90-х годов и не возникает потребность в ее введении детям старшего возраста из-за значительного снижения носительства этого патогена (до 98–100%) и частоты инвазивных и неинвазивных форм заболеваний [27, 35–41]. Из-за возникшей потребности в индивидуальной защите лиц с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы в РФ против данных инфекций определялась цель настоящего исследования: изучить безопасность и клиническую эффективность комбинированного применения вакцинных препаратов против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b у детей с пороками развития легких и бронхов и/или в сочетании с БА.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках НИР и одобрена этическим комитетом Хабаровского филиала ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии органов дыхания» СО РАМН НИИ охраны материнства и детства и ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН. Исследование было завершено в 2009 г.

Основную группу составили 38 детей в возрасте от 2 до 17 лет с хроническими бронхолегочными заболеваниями, которым проводилась вакцинация против бактериальных инфекций. Пациенты состояли на диспансерном учете у

пульмонолога и в соответствии с диагнозом были распределены в 3 клинические группы: дети с пороками развития бронхов и легких (ПРЛ) – 19 чел., с пороками развития бронхов и легких в сочетании с БА (ПРЛ+БА) – 10 чел., с БА – 9 человек. Контрольную группу составили 19 невакцинированных детей с аналогичной патологией того же возраста. Пациентам основной и контрольной групп ранее не проводилась вакцинация против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b, поскольку они не входили в перечень бесплатных препаратов для вакцинации групп риска. В работе использованы критерии диагностики, изложенные в рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [42].

Все исследования осуществляли с письменного информированного согласия родителей. Они были ознакомлены с результатами исследований, полученными в ходе наблюдения и обследования детей.

Перед началом вакцинации детям проводили микробиологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и/или мокроты, при котором были выделены в 79,3% случаев *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в виде монокультур или в ассоциации [8]. Выбор вакцинных препаратов для иммунизации пациентов осуществляли с учетом видового состава микрофлоры БАЛЖ и/или мокроты. При обнаружении монокультуры вакцинацию проводили одним препаратом и двумя одновременно – при ассоциации микроорганизмов.

Активная иммунизация против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций была проведена в периоде ремиссии основного заболевания. Вакцины вводили однократно, внутримышечно, при комбинированной иммунизации в разные участки тела в соответствии с инструкцией и методическими рекомендациями, после получения информированного согласия от родителей, а также по согласованию с заведующим отделением, куратором и лечащим врачом [11, 30, 43, 44].

Клинический эффект вакцинации оценивали на основании данных амбулаторных карт по частоте обострений основного заболевания, присоединения острых респираторных инфекций (ОРИ), длительности одного обострения, температурной реакции, частоте и длительности применения антибактериальных препаратов в течение 12 месяцев до и 12 месяцев после вакцинации. В группе привитых детей изучали все виды реакций, возникающих после введения вакцин, в т.ч. и реакции, предусмотренные инструкцией по применению препаратов с оценкой их тяжести по общепринятой методике.

Использованы вакцинные препараты: полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23), каждая доза (0,5 мл) которой содержит очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов; конъюгированная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *H. influenzae* типа b (ХИБ), каждая доза (0,5 мл) вакцины содержит 10 мкг очищенного капсульного

полисахарида *Haemophilus influenzae* типа b, конъюгированного с 30 мкг столбнячного анатоксина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» версия 2010, «Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010 с использованием непараметрических критериев. Для описания среднего использовали среднее арифметическое с учетом ошибки среднего $M \pm m$. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Моно- и комбинированная вакцинация против бактериальных респираторных инфекций у наблюдаемых детей с хронической патологией органов дыхания не сопровождалась развитием необычных поствакцинальных явлений, в связи с чем их детальное описание не представлено. Следует отметить, что местные реакции фиксировались в 2,63% случаев, общие при моно-вакцинации – в 2,63% и 7,89% – при комбинированном введении вакцин, что укладывается в диапазон, указанный в аннотации к препарату, и не различались среди наблюдаемых групп детей. Также не было выявлено взаимосвязи между проведенной вакцинацией и случаями ухудшения тяжести течения основного заболевания.

Одним из критериев оценки эффективности вакцинации без идентификации возбудителя являлась регистрация частоты присоединения ОРИ, как пускового механизма в обострении основного заболевания. По результатам исследования установлено, что введение пневмококковой вакцины у детей с хронической бронхолегочной патологией приводит к снижению частоты ОРИ и обострений основного заболевания в течение года в 2,3 раза (табл. 1). При вакцинации против гемофильной типа b инфекции наблюдалось уменьшение данных показателей в 2,3 и в 2,1 раза соответственно. Комбинированное введение вышеуказанных вакцин сопровождалось снижением частоты ОРИ в 1,7 раза и обострений основного заболевания – в 1,5 раза. В группе

сравнения значимого снижения частоты присоединения ОРИ и обострений основного заболевания зарегистрировано не было.

В среднем за 12 месяцев в группе детей с БА частота ОРИ снизилась в 2 раза ($5,8 \pm 0,34$ до $2,9 \pm 0,39$, $p < 0,001$) и длительность одного обострения основного заболевания – в 3,4 раза ($14,55 \pm 0,58$ до $4,31 \pm 0,33$ дней, $p < 0,001$). В группе детей с ПРЛ вышеуказанные показатели сократились в 1,8 ($6 \pm 0,28$ до $3,42 \pm 0,21$, $p < 0,001$) и в 1,6 раза ($18,51 \pm 0,39$ до $11,25 \pm 1,42$ дней, $p < 0,001$) соответственно, а в группе детей с сочетанной патологией (ПРЛ+БА) – в 1,8 ($6,1 \pm 0,45$ до $3,4 \pm 0,47$, $p < 0,02$) и в 2,1 раза ($16,51 \pm 0,37$ до $8,01 \pm 1,37$ дней, $p < 0,001$) соответственно. В группе непривитых детей не отмечено значимого снижения по сравнению с исходными данными частоты ОРИ ($6,23 \pm 0,21$ и $5,78 \pm 0,13$ соответственно) и длительности обострений основного заболевания ($18,15 \pm 0,65$ и $15,77 \pm 1,08$ дней соответственно).

Наблюдение за детьми в течение года после вакцинации с оценкой клинической картины каждого эпизода обострения заболевания вследствие присоединения ОРИ показало уменьшение длительности периода лихорадки, как по сравнению с данными за предшествующий год, так и с результатами непривитых детей (табл. 2). Так, у пациентов с БА, ПРЛ и ПРЛ+БА длительность температурной реакции снизилась в 1,9, 1,5 и 1,8 раза соответственно.

Положительная динамика была выявлена у вакцинированных в отношении средней продолжительности применения системных антибиотиков при терапии одного эпизода обострения основного заболевания, которая сократилась в 2,4 раза в группе детей с БА, в 1,4 раза – в группе детей с ПРЛ и в 1,6 раза при сочетанной патологии (табл. 2).

При анализе историй болезней детей с хронической бронхолегочной патологией было отмечено, что исходно для купирования обострения основного заболевания довольно часто применялась комбинированная схема антибактериаль-

Таблица 1

Частота ОРИ и обострений основного заболевания у детей с хронической бронхолегочной патологией до и после вакцинации препаратами ППВ23 и ХИБ

Частота в течение года		Группы детей			
		привитые ППВ23 n=10	привитые ХИБ n=12	привитые ХИБ+ППВ23 n=16	непривитые (сравнения) n=19
ОРИ	До V	$6,1 \pm 0,35$	$7 \pm 0,37$	$5,68 \pm 0,12$	$6,23 \pm 0,21$
	После V	$2,7 \pm 0,24^*$	$3 \pm 0,31^*$	$3,37 \pm 0,12^*$	$5,78 \pm 0,13$
		Снижение в 2,3 раза	Снижение в 2,3 раза	Снижение в 1,7 раза	Снижение в 1,1 раза
Обострений основного заболевания	До V	$3,9 \pm 0,17$	$4,75 \pm 0,35$	$4,56 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,18$
	После V	$1,7 \pm 0,2^*$	$2,25 \pm 0,17^*$	$3,12 \pm 0,23^*$	$3,52 \pm 0,11$
		Снижение в 2,3 раза	Снижение в 2,1 раза	Снижение в 1,5 раза	Снижение в 1,2 раза

V – вакцинация; *различие с исходным уровнем показателя ($p < 0,001$).

Длительность температурной реакции и антибиотикотерапии одного обострения основного заболевания до и после вакцинации наблюдаемых пациентов

Показатели		Группы детей			
		привитые дети с БА n=9	привитые дети с ПРЛ n=19	привитые дети с ПРЛ+БА n=10	непривитые пациенты группы сравнения n=19
Длительность температурной реакции, дни в течение года наблюдения	До V	13,07±0,43	9,85±1,15	14,76±0,35	12,57±0,95
	После V	6,80±0,89***	6,58±0,76*	8,05±0,62***	11,40±0,85
Длительность АБТ одного обострения основного заболевания, дни в течение года наблюдения	До V	8,21±1,06	10,61±0,70	10,89 ± 0,93	9,62±0,86
	После V	3,4±0,98**	7,68±0,56***	6,99±1,19*	9,09±0,80
		снижение в 1,9 раза	снижение в 1,5 раза	снижение в 1,8 раза	снижение в 1,1 раза
		снижение в 2,4 раза	снижение в 1,4 раза	снижение в 1,6 раза	снижение в 1,1 раза

V – вакцинация; АБТ – антибактериальная терапия; различие с исходным значением: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

ных препаратов, по-видимому, из-за недостаточной эффективности монотерапии, вызванной довольно высокой резистентностью выделенных штаммов микроорганизмов. Следует подчеркнуть, что в поствакцинальном периоде резко сократились не только длительность курсов терапии, но и частота применения комбинированных схем антибиотикотерапии, включающих 2 или 3 препарата. Так, в период обострения основного заболевания до начала вакцинации применение двух и более групп антибактериальных препаратов регистрировалось у 17 (44,73%) пациентов. После вакцинации применение антибактериальных препаратов в двух группах снизилось в 3 раза и было отмечено только у 6 (15,78%) человек, случаев применения комбинации из 3 антибактериальных средств зафиксировано не было.

Обсуждение

Вакцинация против респираторных инфекций является приоритетным направлением как в снижении заболеваемости, так и обусловленных ими осложнений, особенно у пациентов с патологией дыхательных путей. На современном этапе при наличии различных препаратов для профилактики пневмококковых инфекций рекомендуются определенные схемы вакцинации [33, 45–49]. Тем не менее остаются неизученными механизмы формирования поствакцинального иммунитета, длительность сохранения специфического иммунитета, влияние сочетанного введения конъюгированных и неконъюгированных полисахаридных препаратов, особенно среди малочисленных групп детей с такими редкими заболеваниями, как, например, с пороками развития бронхов и легких в сочетании с БА. Несмотря на существование значительного количества публикаций по изучению вакцинации против респираторных инфекций пациентов с БА, хроническими заболеваниями легких, переносимость и эффективность этих вакцин у детей с врожденными пороками бронхолегочной системы не описаны или их объединяют в

одну общую группу с другими нозологиями. Это и послужило предметом настоящего исследования. Принимая во внимание то, что на современном этапе вакцинация против пневмококковой инфекции проводится с 2 месяцев, а против гемофильной типа b для детей групп риска – с 3 месяцев, складывается впечатление, что проведенное исследование является нецелесообразным. Однако следует отметить то, что данная работа проводилась до этапа государственного обеспечения вакцинными препаратами против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b инфекций и в отсутствии в стране конъюгированных вакцин против пневмококка. Кроме того, часто вызывает споры ограничение возраста применения вакцины против гемофильной инфекции в соответствии с инструкцией к препарату. Следует отметить, что данная вакцина рекомендована для всех иммунокомпromетированных пациентов вне зависимости от возраста и входит в стандартные протоколы введения таких пациентов, в т.ч. и в РФ [34, 47, 50].

Анализ полученных результатов показал, что как моно-, так и комбинированная вакцинация с использованием пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины и конъюгированной вакцины против гемофильной типа b инфекции безопасны. Однако создается впечатление, что комбинированная вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций уступает моновакцинации по частоте развития ОРИ и эпизодов обострения хронического воспалительного процесса. На самом деле степень достоверности (p<0,001) полученных нами результатов внутри каждой группы одинакова – показано снижение этих показателей в поствакцинальном периоде. При этом важное значение имеет тот факт, что комбинированная вакцинация обеспечивает элиминацию и/или контаминацию указанных возбудителей в последующие годы, что может отражаться на длительности клинического эффекта у больных с хронической бронхолегочной патологией [8, 51].

Известно, что любое присоединение инфекции верхних дыхательных путей у детей с БА сопровождается обострением основного заболевания с развитием приступов астмы. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинопрофилактика против наиболее частых респираторных патогенов (пневмококка и гемофильной палочки типа b) приводит к значимому снижению частоты обострений у детей с БА и/или при сочетанной патологии (БА и ПРЛ).

Одним из критериев клинической оценки эффективности проведенной вакцинации против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций в отношении тяжести обострения основного заболевания в связи с присоединением ОРИ и оптимизации восстановительного периода явилось уменьшение длительности температурной реакции и антибактериальной терапии (АБТ) в течение 12 месяцев после введения вакцин. При этом наилучший эффект достигался у детей с БА по сравнению с пациентами с пороками развития бронхов и легких, воспалительный процесс бронхолегочной системы у которых характеризуется большей выраженностью и тяжестью.

Полученные результаты соответствуют данным других авторов. Так, А.А. Рыжовым было показано снижение частоты обострений у детей с хроническими заболеваниями легких и случаев ОРИ в 1,6–2 раза в течение 12 месяцев после вакцинации препаратами ППВ23 или Акт-хиб [52–54]. Также ранее было изучено влияние активной иммунизации против пневмококковой и гемофильной инфекций у детей с БА [26, 54, 55]. За год наблюдения у 60% детей, привитых вакциной ППВ23, отмечено снижение тяжести заболевания и у 37% – частоты присоединения ОРИ. После вакцинации препаратом Акт-хиб эти показатели составили 38,9 и 27,8% соответственно. Аналогичные результаты получены у пациентов с рецидивирующими бронхитами после применения пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины [56]. Необходимо отметить, что снижение частоты и тяжести рецидивов заболевания у вакцинированных детей также может быть связано с уменьшением воспалительного процесса на слизистой оболочке полости носа, носоглотки и глоточных миндалин, которые вовлекаются при присоединении респираторных инфекций. Показано, что комбинированная вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций у детей с частыми респираторными инфекциями и патологией

ЛОР-органов приводит к исчезновению в 86% случаев слизисто-гнойного отделяемого в полости носа и носоглотки. При эндоскопическом исследовании носоглотки у детей гипертрофия аденоидных вегетаций III степени уменьшилась с 80,7 до 19,3% [57, 58]. То есть комбинированная вакцинация сопровождается уменьшением отека глоточных миндалин и патологического слизеобразования, приводящим к нормализации физиологических защитных свойств верхних дыхательных путей.

Таким образом, данная работа продолжила ряд исследований, посвященных изучению терапевтического действия бактериальных вакцин у детей с патологией органов дыхания. При этом наибольший интерес представляют данные о возможности и эффективности комбинированной вакцинации вышеуказанными препаратами детей с такими тяжелыми и редкими заболеваниями, как пороки развития бронхов и легких без/в сочетании с БА. Кроме того, показана клиническая эффективность вакцинации против бактериальных респираторных инфекций указанных групп детей, что позволит повысить качество реабилитационных мероприятий этого контингента больных.

Заключение

Вакцинация против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций с использованием одного или обоих препаратов у пациентов с пороками развития бронхов и легких, а также в сочетании с БА безопасна и положительно влияет на течение основного заболевания. Следует рекомендовать проведение вакцинации против наиболее значимых респираторных патогенов этой категории больных, поскольку представлены доказательства ее клинической эффективности в виде уменьшения тяжести течения основного заболевания, количества обострений и частоты присоединения ОРИ, длительности температурной реакции и эпизодов обострения, а также длительности и кратности применения антибактериальной терапии при обострении основного заболевания.

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР вышеуказанных учреждений, дополнительные источники финансирования отсутствовали; авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Коганов С.Ю. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986.
2. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г., Балаболкин И.И., Бомбардирова Е.П., Дурнов Л.А., Капранов Н.И., Катосова Л.К., Курмашев В.И., Лекманов А.У., Михайлова Э.М., Середа Е.В., Споров О.А., Ширяева И.С. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1987: 416–469.
3. Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К., Катосова Л.К., Лукина О.Ф. Лечение пороков развития легких и бронхитов у детей. Русский медицинский журнал. 2001; 9 (16–17): 706–709.
4. Катосова Л.К. Особенности носительства *H. influenzae* и *S. pneumoniae* и сравнительная характеристика штаммов, выделенных от здоровых и больных острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. Приложение. 1994: 55–60.

5. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000; 45 (6): 6–11.
6. Волков И.К., Катосова Л.К., Рачинский С.В., Сорокина Т.Е. Роль антибактериальной терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей. Лечащий врач. 2002; 9: 54–56.
7. Самсыгина Г.А. Авторские лекции по педиатрии. Демин В.Ф., Ключников С.О., Зайцева О.В., ред. М.: РГМУ, 2011.
8. Краковская А.В., Холодок Г.Н., Костинов М.П., Козлов В.К. Характеристика микроорганизмов, выделенных у детей с хронической бронхолегочной патологией. Вестник Уральского медицинского академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии, Екатеринбург. 2010; 2/1 (29): 152–153.
9. Рачинский С.В. Хроническая пневмония. В кн.: Практическая пульмонология детского возраста. В.К. Таточенко, ред. М.: б/и, 2001: 159–167.
10. Боронина Л.Г. Особенности биологических свойств *Haemophilus influenzae* типа b. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* тип b: Сб. материалов научно-практической конференции. М., 1998: 12–13.
11. Намазова Л.С., Костинов М.П., Волкова О.Н., Таточенко В.К., Галицкая М.Г., Извольская З.А., Федосеев М.В., Тарасова А.А., Сулоева С.В. Профилактика гриппа, ОРВИ, пневмококковой, менингококковой и Ниб-инфекции у часто болеющих детей: Руководство для врачей. М.: НИЦЗД, 2006: 43.
12. Иммунотерапия бронхолегочных заболеваний у детей. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей. М.П. Костинова, ред. М.: Медицина, 2001: 64–77.
13. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. 4-е изд. М.: 4Мпресс, 2013.
14. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.П. Костинов, Н.А. Озерецковский, ред. М.: Миклош, 2004.
15. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех, 1997.
16. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач. 2010; 4: 9.
17. Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 18 (2): CD006316.
18. Fletcher MA, Laufer DS, McIntosh EDG, Cimino C, Malinowski FJ. Controlling invasive pneumococcal disease: is vaccination of at-risk groups sufficient? Int. J. Clin. Pract. 2006; 60 (4): 450–456.
19. Gaillat J. Should patients with chronic obstructive pulmonary disease be vaccinated against pneumococcal diseases? Expert Rev. Respir. Med. 2009; 3 (6): 585–596.
20. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, Weaver AL, Wollan P, Jacobson RM. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 122 (4): 719–723.
21. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Asthma as a risk for invasive pneumococcal disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (20): 2082–2090.
22. Karakas U, Sahiner UM, Soyer OU, Civelek E, Cokugras H, Sekerel BE. Paediatric perspectives on the use pneumococcal vaccine in healthy and asthmatic children. Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2010; 38 (5): 241–245. doi: 10.1016/j.aller. 2009.12.005.
23. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. J. Gen. Intern. Med. 2007; 22 (1): 62–67.
24. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Ansa X, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, de Diego C, Raga X, Gomez F, Valdivieso E, Fuentes C, Palacios L. Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study. Vaccine. 2008; 26 (16): 1955–1962.
25. Костинов М.П., Мазаршак О.О., Петрова Т.И., Маркелова Е.В., Дубинина В.В., Рыжов А.А., Лукачев И.В., Андреева Н.П., Голубцова О.И., Гуцина Я.С., Карпачева С.В., Краковская А.В. Вакцинация против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций, как один из способов предотвращения рецидивов болезней органов дыхания. Вакцинация. 2008; 1–2 (52): 7–9.
26. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Гервазиева В.В., Жирова С.Н. Клинический эффект вакцинации препаратами PNEUMO 23 и АСТ-Н1В детей, страдающих бронхиальной астмой. Педиатрия. 2005; 3: 74–77.
27. Костинов М.П., Малеев В.В. Ниб-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998.
28. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А., Волков И.К. Способ профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких у детей. Патент на изобретение № 2252784. 2005: 8.
29. Костинов М.П., Гервазиева В.В., Лукачев И.В. Способ профилактики обострений бронхиальной астмы. Патент на изобретение № 2252785. 2005: 6.
30. Чучалин А.Г., Билченко Т.Н., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Таточенко В.К., Учайкин В.Ф., Аксенова В.А., Игнатова Г.Л. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Методические рекомендации. М.: б/и, 2008.
31. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Королева И.С., Белошинский Г.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Сидоренко С.В., Брико Н.И., Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11. М.: б/и, 2011.
32. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., Жирова С.Н., Козлов Р.С., Муравьев А.А. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: Учебно-методическое пособие. Н.И. Брико, ред. М.: б/и, 2013.
33. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: руководство для врачей. М.П. Костинов, ред. М.: Арт студия «Созвездие», 2013.
34. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Платонов А.Е., Николаев М.К., Королева И.С., Платонова О.В., Озерецковский Н.А., Горбунов М.А., Немировская Т.И., Дружинина Т.А. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b: Методические рекомендации МР 3.3.1.0001-10. М., 2010.
35. Centers for Control and Prevention. Progress Toward Elimination of *Haemophilus influenzae* Type b Disease Among Infants and Children-United States. – 1987–1995. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1998; 47 (46): 993–998.
36. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* Type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates. Clinical Microbiology Reviews. 2000; 13 (2): 302–317.
37. Centers for Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children – in the United States, 1998–2000. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2002; 51 (11): 234–237.
38. von Gottberg A, de Gouveia L, Madhi SA, Du Plessis M, Quan V, Soma K, Huebner R, Flannery B, Schuchat A, Klugman K. Impact of conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine introduction in South Africa. Bulletin of the WHO. 2006; 84: 811–816.
39. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloy-Evans N, Njie A, Usen S, Oluwalana C, Obaro S, Weber M, Corrah T, Mulholland K, McAdam K, Greenwood B, Milligan PJ. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from the gambia after the introduction of routine immunization with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. Lancet. 2005; 366: 144–150.
40. Аксакая Н, Камчиоглу Y, Белбек S. The prevalence of *Haemophilus influenzae* type b colonization in children in Turkey. Abstract of the 23rd international Congress of Pediatrics Beijing. 2001: 411.
41. American Academy of Pediatrics: *Haemophilus influenzae* infection. In: Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Pickering L, ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 293–301.
42. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Трудный пациент. 2009; 7 (1–2): 35–40.
43. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 1-е изд. М.: Медицина для всех, 1996.
44. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина для всех, 2000.
45. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд. М.: МДВ, 2010.

46. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонова Е.Г., Федосеенко М.В. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Междисциплинарное учебное пособие для врачей. Брико Н.И., ред. М., 2017.

47. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Костинов М.П., Королева И.С., Козлов Р.С. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей. В кн.: Болезни детского возраста от А до Я: Руководство для врачей. Вып. 12. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, ред. М.: ПедиатрЪ, 2016.

48. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции, 2015 г. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-ro-vaktsinoprofilaktike-pnevmonokkovoy-infektsii> (дата обращения: 4.11.2017).

49. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report, Dec 2011, available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Recommended_Adult_Immunization_Schedule_United_States_-_February_4_2016.

50. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Королева И.С., Виноградова М.А., Комарова О.В., Костинов М.П., Кулагин А.Д., Маргиева Т.В., Платонов А.Е., Таточенко В.К., Федосеенко М.В., Харит С.М., Цыгин А.Н., Эмирова Х.М. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16 (1(92)): 51–54.

51. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011; 4: 80–84.

52. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П., Волков И.К., Магаршак О.О. Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «АСТ-Н1В» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005; 3: 84–87.

53. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24–27.

54. Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с атопической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005; 2: 83–85.

55. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Магаршак О.О., Жирова С.Н. Вакцина «PNEUMO-23» в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 3 (16): 41–44.

56. Голубцова О.И., Андреева Н.П., Костинов М.П., Костинов А.М. Результаты вакцинации против пневмококковой инфекции детей с рецидивирующим бронхитом. Педиатрия. 2017; 96 (4): 146–150.

57. Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В., Кытько О.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (4): 27–30.

58. Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., Кытько О.В., Гаращенко М.В., Фошина Е.П., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (5): 24–28.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-129-133
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-129-133>

Е.П. Фошина, М.П. Костинов, А.В. Погдубиков

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВАКЦИН НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА НОСОГЛОТКИ И ОЦЕНКА ИХ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ РИНОСИНУСИТАМИ И ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТАМИ

ФГБНУ «Научный исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, РФ



Представлены результаты сравнительного изучения влияния применения бактериальных вакцин в различных схемах на состояние микрофлоры носоглотки у 230 детей в возрасте 3–14 лет с очаговой хронической ЛОР-патологией (153 с риносинуситами и 77 с тонзиллофарингитами). Показан saniрующий эффект в отношении основных этиологически значимых бактериальных патогенов риносинуситов и тонзиллофарингитов, который сохранялся через 3 месяца после вакцинотерапии (23-валентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина и полисахаридная конъюгированная вакцина против гемофильной типа b инфекции – у 129, бактериальные лизаты OM 85 – у 51, вакцины+OM 85 – 53). Были выявлены различия разных типов вакцин в воздействии на микробиocenоз носоглотки, обусловленные их составом, что

Контактная информация:

Фошина Елена Петровна – к.м.н., зав. лаб. иммунологических методов исследования ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
Адрес: Россия, 105064, г. Москва, пер. Малый Казенный, 5а
Тел.: (495) 916-31-28, E-mail: kite6@yandex.ru
Статья поступила 20.04.17, принята к печати 10.01.18.

Contact Information:

Foshina Elena Petrovna – Ph.D., head of Immunological Research Methods Laboratory, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
Address: Russia, 105064, Moscow, Malyy Kazenny per., 5a
Tel.: (495) 916-31-28, E-mail: kite6@yandex.ru
Received on Apr. 20, 2017, submitted for publication on Jan. 10, 2018.