

<http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/DOC041.pdf> (дата обращения 26.08.2020).

25. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. bioRxiv: the preprint server for biology, 2020.05.13. 093195. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>

26. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020; 396: 467–478.

27. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang LY, Jiang T, Hou LH. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020; 396: 479–488.

28. Drugs.com. Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector) Received Military Specially-needed Drug Approval. Hong Kong Stock Exchange Filing. June 25, 2020. URL: [https://www.drugs.com/clinical\\_trials/recombinant-novel-coronavirus-vaccine-adenovirus-type-5-vector-received-military-specially-needed-18681.html](https://www.drugs.com/clinical_trials/recombinant-novel-coronavirus-vaccine-adenovirus-type-5-vector-received-military-specially-needed-18681.html) (дата обращения 26.08.2020)

29. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. Nat. Rev. Drug Discov. 2018; 17: 261–279.

30. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. Nat. Commun. 2020; 11 (1): 2601.

31. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D., Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. Expert. Rev. Vaccines. 2017; 16: 871–881.

32. Zeng C, Hou X, Yan J, Zhang C, Li W, Zhao W, Du S, Dong Y. Leveraging mRNAs sequences to express SARS-CoV-2 antigens in vivo. 2020. URL: <http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.019877v1> (дата обращения 27.08.2020);

33. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4> (дата обращения 27.08.2020)

34. INOVIO. Announces Positive Interim Phase 1 Data For INO-4800 Vaccine for COVID-19. Press Release. June 30, 2020. URL: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx> (дата обращения 26.08.2020).

35. Bhatnager R, Bhasin M, Arora J, Amita S. Dang. Epitope based peptide vaccine against SARS-COV2: an immune-informatics approach. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. J. Transl. Med. 17, 362 (2019). URL: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2116-8> (дата обращения 28.08.2020).

36. Li W, Joshi MD, Singhania S, Ramsey KH, Murthy AK. PeptideVaccine: Progress and challenges. Vaccines. 204; 2: 515–536.

37. Bezu L, Kepp O, Cerrato G, Pol J, Fucikova J, Spisek R. Trial watch: Peptide-based vaccines in anticancer therapy. Oncoimmunology. 2018; 7: e1511506.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-177-183  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-177-183>

М.П. Костинов<sup>1,2</sup>, А.А. Джумагазиев<sup>3</sup>, Д.А. Безрукова<sup>3</sup>, Д.В. Райский<sup>3</sup>,  
О.В. Усаева<sup>3</sup>, А.Е. Власенко<sup>4</sup>

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ К КАПСУЛЬНЫМ ПОЛИСАХАРИДАМ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ПРИВИТЫХ 13-ВАЛЕНТНОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва, <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Астрахань, <sup>4</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ



Цель исследования – определение уровней IgG антител (АТ) к серотипам *S. pneumoniae* у детей с избыточной массой тела (МТ) после введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13). Материалы и методы исследования: исследовали сыворотки крови 17 детей с избыточной МТ (основная группа) и 40 детей с нормальной МТ (контрольная группа) в возрасте от 3 до 7 лет, вакцинированных препаратом ПКВ13. В работе использован метод

### Контактная информация:

Джумагазиев Анвар Абдрашитович – д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, проф. каф. педиатрии детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии Астраханского государственного медицинского университета ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ  
Адрес: Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121  
Тел.: (851) 248-16-39, E-mail: [anver\\_d@mail.ru](mailto:anver_d@mail.ru)  
Статья поступила 17.09.19, принята к печати 24.11.20.

### Contact Information:

Dzhumagaziev Anvar Abdrashitovich – MD, prof., honored doctor of the Russian Federation, prof. of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Polyclinic and Emergency Pediatrics of Astrakhan State Medical University  
Address: Russia, 414000, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121  
Phone: (851) 248-16-39, E-mail: [anver\\_d@mail.ru](mailto:anver_d@mail.ru)  
Received on Sep. 17, 2019, submitted for publication on Nov. 24, 2020.

твердофазного ИФА для определения уровней IgG АТ к смеси капсульных полисахаридов (КПС) пневмококка, входящих в состав ПКВ13 и серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F *S. pneumoniae*, через 6 мес. после введения ПКВ13. Результаты: у всех детей зарегистрированы поствакцинальные специфические АТ к серотипам пневмококка в значении выше отрицательного контроля. В основной группе средние значения уровней IgG АТ к 5 из 13 серотипов *S. pneumoniae* 7F, 9V, 18С, 19А, 23F и к смеси КПС, входящих в состав вакцины, выявляли чаще, чем в контрольной группе, также как и долю детей с высокими (более 100 у.е.) уровнями IgG АТ к смеси КПС ПКВ13 и к серотипу 18С пневмококка в сравнении с контролем. Необходимо дальнейшее изучение иммунного ответа на вакцинацию против пневмококка у детей с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** пневмококковая конъюгированная вакцина, поствакцинальные IgG антитела к серотипам *S. pneumoniae*, дети с избыточной массой тела.

**Цит.:** М.П. Костинов, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Д.В. Райский, О.В. Усаева, А.Е. Власенко. Иммунный ответ к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* у детей с избыточной массой тела, привитых 13-валентной конъюгированной вакциной против пневмококковой инфекции. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 177–183.

M.P. Kostinov<sup>1,2</sup>, A.A. Dzhumagaziev<sup>3</sup>, D.A. Bezrukova<sup>3</sup>, D.V. Raisky<sup>3</sup>,  
O.V. Usaeva<sup>3</sup>, A.E. Vlasenko<sup>4</sup>

## IMMUNE RESPONSE TO CAPSULAR POLYSACCHARIDES OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN OVERWEIGHT CHILDREN VACCINATED WITH 13-VALENT CONJUGATE PNEUMOCOCCAL VACCINE

<sup>1</sup>I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>3</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, <sup>4</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

**Objective of the research:** to determine IgG antibodies (AB) to *S. pneumoniae* serotypes in overweight children after administration of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). **Materials and methods:** blood serum of 17 children with excess BW (main group) and 40 children with normal BW (control group) aged 3 to 7 years, vaccinated with PCV13 were examined. The method of solid phase ELISA was used for determination of IgG AB levels to a mixture of capsular polysaccharides (CPS) of pneumococcus contained in PCV13 and serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F *S. pneumoniae*, after 6 months after vaccination with PCV13. **Results:** all children had post-vaccination specific AB to pneumococcal serotypes in the value higher than the negative control. In the main group, the mean values of IgG AB to 5 of 13 *S. pneumoniae* serotypes 7F, 9V, 18C, 19A, 23F and to the mixture of CPS in the vaccine were higher than in the control group, as well as the proportion of children with high (more than 100 cu) levels of IgG AB to the mixture of PCV13 CPS and to the pneumococcal serotype 18C in comparison with the control. **Further study of the immune response to pneumococcal vaccination in children with metabolic disorders is needed.**

**Keywords:** pneumococcal conjugate vaccine, post-vaccination IgG antibodies to *S. pneumoniae* serotypes, overweight children.

**Quote:** M.P. Kostinov, A.A. Dzhumagaziev, D.A. Bezrukova, D.V. Raisky, O.V. Usaeva, A.E. Vlasenko. Immune response to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* in overweight children vaccinated with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 177–183.

В современном мире ожирение относят к глобальной эпидемии [1]. В ходе российского многоцентрового исследования выявлена значительная распространенность избыточной массы тела (МТ) и ожирения среди детского населения в различных регионах страны. Так, количество детей с избыточной МТ и ожирением составило 18,8 и 4,7% в Астрахани, 18,7 и 5,9% – в Санкт-Петербурге, 20,7 и 5,3% – в Екатеринбурге, 22,0 и 6,7% – в Красноярске соответственно [2].

В настоящее время ожирение рассматривают как процесс хронического воспаления, при

котором цитокины и гормоны, продуцируемые адипоцитами, являются системными медиаторами воспаления, участвующими в формировании иммунного ответа и, возможно, «искажающими» его. У пациентов, страдающих ожирением, значительно повышен риск развития тяжелых инфекций и их осложнений за счет дисрегуляции механизмов иммунного ответа [3].

Известно, что *Streptococcus pneumoniae* занимает одно из ведущих мест в инфекционной патологии детей и взрослых. Распространенность, вирулентность и этиологическое значение серо-

типов пневмококков существенно различаются. Особенно опасны пневмококки 1, 2, 3, 5, 7, 14, 16, 25, 28, 36, 43, 46-й и 47-й серогрупп, которые выделяются преимущественно при инвазивных инфекциях, а серогруппы 6, 18, 19 и 23 изолируются преимущественно от носителей [4]. Пациенты с метаболическими заболеваниями относятся к группе высокого риска инфицирования *S. pneumoniae*. Смертность от пневмонии у пациентов с сахарным диабетом (СД), который относится к группе метаболических заболеваний, в 1,7 раза выше, чем у пациентов без СД, а от сепсиса – в 3,3 раза [5, 6]. У пациентов с СД, имеющих ожирение, риск развития внебольничной пневмонии повышен до 25–75% [7, 8]. Для многих людей, находящихся в группах риска по тем или иным заболеваниям, рекомендована вакцинация не только конъюгированными, но и полисахаридными пневмококковыми вакцинами [9–12]. Однако установлено, что наличие как избыточной, так и низкой МТ наряду с множеством других факторов, включая сезонность, окружающую среду, питание и вредные привычки индивидуума, может влиять на развитие иммунного ответа, в том числе и поствакцинального [13–17]. Снижение эффективности проведенной иммунизации против опасных инфекций у пациентов с метаболическими нарушениями может приводить к снижению иммунной прослойки среди населения и риску развития эпидемий. Исследователями в области вакцинопрофилактики ранее была дана оценка применения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23), затем 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины в основном у пациентов, страдающих СД, где было показано, что они безопасны, значительно снижают частоту присоединившихся респираторных инфекций и вызывают формирование специфических антител (АТ) [18–25]. В настоящее время практически отсутствуют публикации о переносимости вакцинации с использованием 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13), характере и степени выраженности иммунного ответа у детей, страдающих избыточной МТ.

Целью настоящего исследования было определение уровней IgG АТ к специфическим капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у детей с избыточной МТ, иммунизированных ПКВ13.

### Материалы и методы исследования

Дизайн работы основан на проведении пилотного открытого сравнительного проспективного, контролируемого, нерандомизированного, одноцентрового, экспериментального исследования в параллельных группах. Включение в группы происходило параллельно на основании заданных критериев – возраста, индекса МТ (ИМТ) и территориальной принадлежности – постоянно проживающих в г. Астрахани.

Уровень АТ к пневмококку определяли методом ИФА с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе ФГБНУ НИИ вакцин

и сывороток им. И.И. Мечникова [27, 28]. В статье указывается на возможность синтеза специфических АТ в поствакцинальном периоде в сравнении с отрицательным контролем и описываются особенности формирования АТ у исследуемой группы и здоровых.

Критерии включения: дети с избыточной МТ и ожирением конституционально-экзогенного генеза с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и выше, в возрасте от 3 до 7 лет, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие детей в исследовании (основная группа); дети с нормальной МТ (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), в возрасте от 3 до 7 лет, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие детей в исследовании (контрольная группа).

Критерии исключения: наличие соматических или инфекционных заболеваний, временное проживание в г. Астрахани, возраст до 3 и старше 7 лет для обеих групп.

Исключения пациентов из каждой выборки в процессе исследования не было.

Условия проведения: исследование проводили в муниципальном бюджетном дошкольном образовательном учреждении (МБДОУ) № 139 г. Астрахани в 2017–2018 гг.

Продолжительность исследования – 18 мес., в том числе продолжительность периода включения в исследование – 3 мес., продолжительность периода наблюдения – 15 мес.

Описание всех промежуточных контрольных точек:

1) подготовка детей для исследования, в том числе информированного добровольного согласия родителей на участие детей в исследовании – 3 мес.;

2) проведение вакцинации 5 дней;

3) наблюдение в динамике через 30 мин, через 1 сутки, через 1, 6, 9 и 12 мес. после вакцинации.

Описание медицинского вмешательства: вакцинацию препаратом проводили согласно инструкции по применению пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины (Превенар 13) с инъекцией в дельтовидную мышцу плеча в разовой дозе 0,5 мл. Перед вакцинацией детей осматривал врач, предварительно проводили термометрию.

Полученные в результате исследования данные о поствакцинальном уровне IgG к капсульным полисахаридам пневмококка подвергали предварительной обработке с использованием средств описательной статистики, после чего соотносили их с референсными значениями, соответствующими низким, средним и высоким показателям. Всех детей основной и контрольной групп дифференцировали по уровням антителообразования в группы с низким, средним и высоким уровнями антителообразования к различным антигенам пневмококка.

Исследование проводили в соответствии с национальным стандартом РФ (ГОСТ Р 52379-2005 «Национальная клиническая практика») и Международной практики клинических исследований GCP, после получения письменного информированного согласия.

Уровни IgG АТ (у.е.) к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* в сыворотках крови вакцинированных детей

Иммуносорбент	Группы исследования, Ме [Q1–Q3]		Различие между группами*
	основная группа n=17	контрольная группа n=40	
ПКВ13	52,4 [41,4–92,2]	31,8 [24,4–71,8]	p=0,001
Pn1	53,2 [43,9–111,0]	43,4 [30,3–100,8]	p=0,31
Pn3	69,1 [48,1–110,6]	71,3 [48,0–131,8]	p=0,64
Pn4	78,9 [51,8–211,9]	57,7 [48,2–154,8]	p=0,14
Pn5	59,1 [37,9–77,3]	55,3 [45,8–107,8]	p=0,78
Pn6A	87,0 [52,9–147,6]	76,1 [51,8–158,7]	p=0,24
Pn6B	76,9 [42,2–123,6]	53,9 [41,4–100,6]	p=0,07
Pn 7F	78,4 [48,5–112,5]	49,0 [38,6–109,7]	p=0,05
Pn9V	82,6 [44,5–115,8]	48,0 [35,1–108,6]	p=0,03
Pn14	48,2 [28,0–76,6]	44,9 [33,8–64,1]	p=0,83
Pn18C	59,1 [40,8–105,1]	42,6 [31,7–83,3]	p=0,04
Pn19A	58,7 [45,4–164,4]	49,0 [40,6–107,3]	p=0,05
Pn19F	57,1 [32,6–242,8]	49,0 [38,9–213,8]	p=0,10
Pn23F	62,2 [41,5–143,7]	42,7 [30,6–75,0]	p=0,04

ПКВ13 – смесь полисахаридов, входящих в состав вакцины; Pn – серотипы *S. pneumoniae*; \*применяли критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

Распределение сывороток вакцинированных детей основной и контрольной групп по уровням IgG АТ (у.е.) к серотипам *S. pneumoniae*

Иммуносорбент	Основная (n=17), абс.			Контрольная (n=40), абс.			Сравнение между группами*		
	низкий уровень АТ	средний уровень АТ	высокий уровень АТ	низкий уровень АТ	средний уровень АТ	высокий уровень АТ	низкий уровень АТ	средний уровень АТ	высокий уровень АТ
ПКВ13	5	7	5	28	10	2	$\chi^2=6,48$ p=0,01	$\chi^2=0,82$ p=0,37	p=0,02
Pn1	5	11	1	14	22	4	$\chi^2=0,01$ p=0,92	$\chi^2=0,15$ p=0,70	p=0,37
Pn3	2	14	1	3	28	9	p=0,32	p=0,17	p=0,11
Pn4	5	7	5	6	26	8	p=0,13	$\chi^2=1,89$ p=0,17	p=0,19
Pn5	4	13	0	9	28	3	p=0,27	p=0,23	p=0,34
Pn6A	2	8	7	3	29	8	p=0,32	$\chi^2=2,37$ p=0,12	p=0,07
Pn6B	3	10	4	11	24	5	p=0,20	$\chi^2=0,05$ p=0,83	p=0,17
Pn7F	4	9	4	12	25	3	p=0,23	$\chi^2=0,14$ p=0,71	p=0,09
Pn9V	2	10	5	15	22	3	$\chi^2=2,65$ p=0,10	$\chi^2=0,001$ p=0,98	p=0,07
Pn14	2	14	1	16	24	0	$\chi^2=3,19$ p=0,07	$\chi^2=1,77$ p=0,18	p=0,30
Pn18C	6	6	5	19	20	1	$\chi^2=0,31$ p=0,58	$\chi^2=0,53$ p=0,47	p=0,01
Pn19A	2	11	4	10	27	3	p=0,16	$\chi^2=0,01$ p=0,92	p=0,09
Pn19F	2	12	3	9	26	5	p=0,20	$\chi^2=0,01$ p=0,92	p=0,27
Pn23F	4	9	4	16	22	2	$\chi^2=0,79$ p=0,37	$\chi^2=0,02$ p=0,88	p=0,06

ПКВ13 – смесь полисахаридов, входящих в состав вакцины; Pn – серотипы *S. pneumoniae*; \*применяли критерий хи-квадрат; в случаях малых выборок (менее 5 наблюдений) применяли точный критерий Фишера (приведено только значение p).

В исследование были включены 57 детей в возрасте от 3 до 7 лет, впервые вакцинированных против пневмококковой инфекции с использованием препарата ПКВ13 согласно инструкции по применению. Основная группа включала

17 детей, из них 14 детей с избыточной МТ, ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> и 3 – с ожирением, ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>.

ИМТ рассчитывали путем деления МТ (кг) на квадрат роста (м<sup>2</sup>). Избыточную МТ и ожирение верифицировали с использованием международных кри-



териев ИМТ ( $\geq +1,0$  SDSIMT) с учетом возраста и пола ребенка [26].

Группа контроля была представлена 40 детьми с нормальной МТ (ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>).

Вакцинацию проводили при отсутствии у детей каких-либо респираторных инфекций, а также сопутствующей патологии. Пациенты основной и контрольной групп не получали никаких лекарственных препаратов. Переносимость вакцинации оценивали по частоте возникновения местных и системных реакций в течение месяца.

Забор крови проводили через 6 мес. после введения ПКВ13. Сыворотку крови исследовали на наличие IgG АТ к иммуносорбентам (ИС) на основе вакцины ПКВ13 по методике, описанной Н.Е. Ястребовой и соавт. [27] и к 13 капсульным полисахаридам (КПС) пневмококка серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F. КПС получали из культур свежeweделенных штаммов *S. pneumoniae*, выращенных на полусинтетической питательной среде. В работе использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. С целью получения ИС лунки отдельных полистирольных пластин (Greiner, Германия) сорбировали каждым из препаратов КПС. Анализ проводили по описанной методике Н.П. Ванеева и соавт. [28].

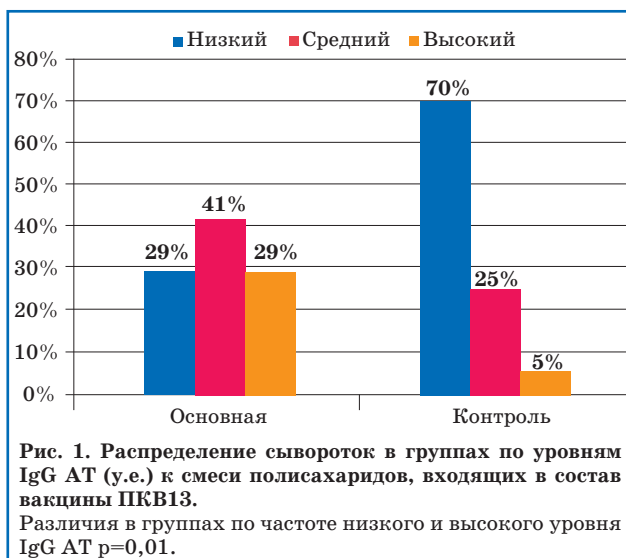
Результаты в величинах ОП, ΔОП (разность между анализируемой сывороткой и отрицательным контролем) и условными единицами (у.е.) рассчитаны по формуле:  $\text{ОП}_{\text{ан}}/\text{ОП}_{\text{кр}} + 0,25 \times 100$ . Условное распределение уровней АТ: 0,26–40 у.е. – низкий, 41–100 у.е. – средний, более 100 у.е. – высокий.

Априорную оценку размера выборки производили с помощью формулы Коэна для ожидаемых различий доли сывороток с низким уровнем АТ к вакцинному препарату ПКВ13 в группах исследования (не менее 30%), которая реализована в программном пакете rwr для статистической среды R. При анализе данных было проведено предварительное тестирование переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Были выявлены значительные отклонения от нормальности, далее для анализа использовали непараметрические методы статистики. Количественные данные представлены с помощью медианы и интерквартильного размаха. Сравнение уровня IgG АТ в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения доли пациентов с указанным уровнем АТ в двух независимых группах применяли критерий хи-квадрат, в случае наличия ячеек с ожидаемыми частотами менее 5% использовали точный критерий Фишера. Все расчеты выполнены в свободной программной среде вычислений R (v.3.6.0) пакеты rwr (v. 0,5–10) и stats (v.4.0.0).

### Результаты и их обсуждение

В ходе проведения иммунизации ПКВ13 у детей не было отмечено развития необычных явлений в поствакцинальном периоде, как и ухудшения состояния привитых.

В итоге исследования поствакцинальных уровней IgG АТ к КПС *S. pneumoniae* через 6 мес.



после введения препарата в группах сравнения получено отличное от нормального распределение признаков (критерии нормальности Колмогорова–Смирнова), в связи с чем последующую обработку данных выполняли с использованием методов непараметрической статистики (табл. 1).

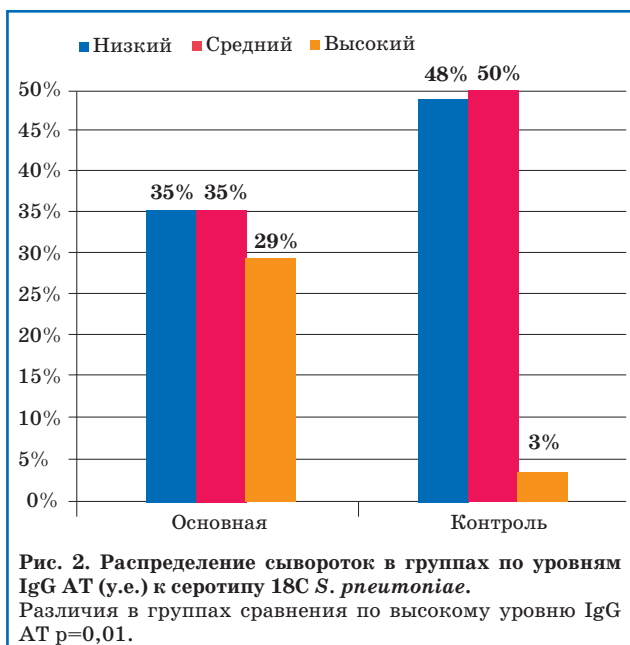
Так, средние уровни IgG АТ у детей с избыточной МТ были выше, чем у лиц с нормальной МТ к КПС следующих серотипов: 7F ( $p=0,05$ ), 9V ( $p=0,03$ ), 18С ( $p=0,04$ ), 19А ( $p=0,05$ ), 23F ( $p=0,04$ ) и к вакцинному препарату ПКВ13 ( $p=0,001$ ) соответственно. Следует отметить, что среди вакцинированных детей не отмечено пациентов с отрицательными (у.е. $<0,26$ ) уровнями IgG АТ. При сопоставлении данных по распределению сывороток привитых детей в зависимости от уровня IgG АТ также были выявлены различия (табл. 2).

В группе с избыточной МТ было отмечено уменьшение доли сывороток с низким уровнем IgG АТ к КПС, входящих в состав ПКВ13: 29% (5 человек из 17) против 70% (28 из 40) в контроле ( $p=0,01$ ), и увеличение доли сывороток с высоким уровнем АТ: 29% (5 из 17) против 5% (2 из 40) в контроле ( $p=0,01$ ) (рис. 1).

Обращает на себя внимание различие в распределении уровней АТ к КПС 18С серотипа *S. pneumoniae*. Количество сывороток с высоким уровнем IgG АТ в группе детей с избыточной МТ в 5 раз больше, чем в контрольной: 5 человек (29%) против 1 в контроле (3%) ( $p=0,01$ ) (рис. 2).

К остальным используемым КПС *S. pneumoniae* не выявлено статистически значимого различия в уровнях IgG АТ в группах вакцинированных детей.

Таким образом, вопреки ожиданиям мы не получили симметричных различий в уровнях IgG АТ к серотипам *S. pneumoniae* в сыворотках сопоставляемых групп детей, вакцинированных против пневмококковой инфекции. На наш взгляд, это может быть обусловлено малой выборкой в группе детей с избыточной МТ, хотя нельзя исключить дисбаланс в продукции медиаторов воспаления, косвенно моделирующих



поствакцинальный иммунный ответ [16, 19, 29]. Тем не менее у пациентов с метаболическими нарушениями отмечается значимое увеличение уровня поствакцинальных IgG к 5 из 13 серотипам *S. pneumoniae*, а также к смеси КПС, входящих в состав ПКВ13. Следует отметить, что в группе детей с избыточной МТ количество сывороток со средним и высоким уровнем IgG АТ к смеси КПС, входящих в состав вакцины, в 2 раза выше, чем в контрольной группе: 71% (12 из 17) против 30% (12 из 40) в контроле ( $\chi^2=8,1$   $p=0,005$ ). Однако при анализе уровней АТ к отдельным серотипам *S. pneumoniae* статистически значимых различий не было выявлено, за исключением серотипа 18С, к которому количество сывороток с высоким уровнем IgG АТ в группе детей с избыточной МТ оказалось более высоким ( $p=0,01$ ), чем у детей с нормальной МТ.

Условия проведения исследования ограничивались малым объемом выборки группы детей с избыточной МТ и отсутствием в ряде случаев согласия родителей на участие их детей в исследовании, отсутствием в отдельных случаях пациентов в день забора крови.

### Заключение

Дети с избыточной МТ, как и здоровые, способны отвечать формированием специфических

IgG АТ после введения ПКВ13. В сравнении со здоровыми сверстниками у пациентов с метаболическими нарушениями выявлены различия в иммунном ответе, характеризующиеся повышенными средними уровнями АТ к 5 из 13 серотипов *S. pneumoniae* 7F, 9V, 18С, 19А, 23F и смеси КПС, входящих в состав вакцины. Отмечено также отличие в количестве сывороток с высокими уровнями IgG АТ к смеси КПС ПКВ13 и к серотипу 18С *S. pneumoniae* у детей с избыточной МТ в сравнении с контролем. Необходимо дальнейшее изучение иммунного ответа на вакцинацию против пневмококковой инфекции у детей с избыточной МТ с целью раскрытия механизма формирования поствакцинального иммунитета.

**Благодарность:** выражаем признательность Н.Е. Ястребовой за методическую помощь при выполнении статистической обработки результатов.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Acknowledgments:** the authors express their gratitude to N.E. Yastrebova for methodological assistance in statistical processing of the results.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note:** Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kostinov M.P. 0000-0002-1382-9403

Dzhumagaziev A.A. 0000-0002-7202-5501

Bezrukova D.A. 0000-0001-6819-5797

Raisky D.V. 0000-0002-6549-5812

Usaeva O.V. 0000-0001-9682-7093

Vlasenko A.E. 0000-0001-6454-4216

### Литература

1. Джумагазиев А.А., Безруклова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Райский Д.В., Акмаева Л.М. и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 250–256.

2. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93 (5): 28–31.

3. Tagliabue C, Principi N, Giavoli C, Esposito S. Obesity: impact of infections and response to vaccines. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016 Mar; 35 (3): 325–331. doi: 10.1007/s10096-015-2558-8. Epub. 2015 Dec 30.

4. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Костинов М.П., Про-

масов А.Д. Индивидуальная защита и популяционный эффект – две стороны одной медали. Медицинский совет. 2015; 15: 102–109.

5. Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. Gen IMS and Health ABC study. Thorax. 2010; 65 (10): 870–877.

6. Березняков И.Г., Махаринская Е.С., Дорошенко О.В. Особенности течения внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Клин. та эксперим. мед. дослдж. 2013; 1 (2): 112–120.

7. Костинов М.П., Костинова Т.А., Золотарева Т.А. Возможности вакцинации против гриппа пациентов группы риска. Лечащий врач. 2001; 10: 52–54.

8. *Shashank RJ, Samika SJ, Siddharth NS.* Pneumococcal Vaccine in Diabetes: Relevance in India. *J. Assoc. Physicians India.* 2015; 63 (4) (Suppl.): 34–35.

9. *Чучалин А.Г., Виличенко Т.И., Осипова Г.Л. Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П.* Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. 2015; 2 (25): 1–19.12.

10. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, ред. М.: ООО АТМО, 2016: 128.

11. *Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П., Брико Н.И., Снегова Н.Ф., Галицкая М.Г. и др.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013; 1: 85–88.

12. *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.: Ремедиум Приволжье. 2013: 280.

13. *Zimmermann P, Curtis N.* Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019 Mar 13; 32 (2): e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18. PMID: 30867162; PMCID: PMC6431125.

14. *Костинов М.П., Скочилова Т.В., Воробьева В.А., Тарасова А.А., Коровкина Т.И., Лукачев И.В., и др.* Аутоантитела у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа после вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 2: 53–57.

15. *Костинов М.П., Скочилова Т.В., Тарасова А.А., Воробьева В.А., Коровкина Т.И., Лукачев И.В. и др.* Уровень антител к пневмококковой вакцине у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. 2009; 55 (3): 17–21.

16. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, ред. 2-е изд. М.: Группа МДВ, 2018: 304.

17. *Тарасова А.А., Костинов М.П., Волкова О.Н., Деулин М.С., Сулоева С.В., Маянская И.В. и др.* Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 55–59.

18. *Principi N, Iughetti L, Cappa M.* *Streptococcus pneumoniae* oropharyngeal colonization in school-age children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Impact of the

hepta valent pneumococcal conjugate vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12 (2): 293–300.

19. *Костинов М.П., Тарасова А.А.* Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009: 252.

20. Национальное руководство. Вакцины и вакцинация. Краткое издание (Серия Национальные руководства). В.В. Зверев, Р.М. Хаитов, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 640.

21. *Тарасова А.А., Костинов М.П., Ястребова Н.Е., Скочилова Т.В.* Эффект вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2007; 6: 45–49.

22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). А.Г. Чучалин, В.В. Яснепов, ред. Вып. XVII. М.: Видокс, 2016: 1045.

23. *Парамонова Ю.А., Костинов М.П., Погребельская В.А.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 17. 1 (98): 83–90.

24. Пособие для врачей-терапевтов. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. О.М. Дранкина, ред. М., 2019: 34. [www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf)

25. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (1): 5–8.

26. *Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH.* Establishing standard definition for child over-weight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320: 1240–1243.

27. *Ястребова Н.Е., Грищенко Н.В., Костинов М.П., Салкина О.А., Снегова Н.В., Ванеева Н.П.* Опыт применения пневмококковых вакцин для изучения гуморального иммунитета. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012; 2: 12–17.

28. *Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е.* Специфический иммунный ответ к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* у здоровых доноров крови и лиц, иммунизированных пневмококковыми вакцинами. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; 5: 20–26.

29. *Лысогора В.А.* Клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний у детей подросткового и юношеского возраста с избыточной массой тела: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015: 25.

© Костинов А.М., Костинов М.П., 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-183-189  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-183-189>

А.М. Костинов<sup>1</sup>, М.П. Костинов<sup>1,2</sup>

## ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К SARS-COV-2 ПРИВИТЫХ ПРОТИВ *S. PNEUMONIAE* – МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ

### Контактная информация:

**Костинов Антон Михайлович** – аспирант лаборатории аллергодиагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

**Адрес:** Россия, 105064, г. Москва,

Малый Казенный переулоч, 5а

**Тел.:** (495) 917-41-49, **E-mail:** amkostinov@gmail.com

Статья поступила 14.10.20,

принята к печати 24.11.20.

### Contact Information:

**Kostinov Anton Mikhailovich** – postgraduate student of the Laboratory of Allergy Diagnostics, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera

**Address:** Russia, 105064, Moscow,

Malyu Kazennyu pereulok, 5a

**Phone:** (495) 917-41-49, **E-mail:** amkostinov@gmail.com

Received on Oct. 14, 2020,

submitted for publication on Nov. 24, 2020.