

Оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар-13 у детей с бронхолегочной дисплазией

Е. С. Зубова¹ (zubovaes@mail.ru), В. В. Семериков², Л. В. Софронова¹,
М. П. Костинов^{3,4}

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10009

¹ ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера»

² ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

³ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Проведена оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар 13 среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Под наблюдением находилось 29 недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, в качестве группы сравнения 29 не привитых детей с БЛД. Установлена безопасность применения вакцины Превенар13 у детей с БЛД. Превенар 13 показал высокую профилактическую эффективность у недоношенных детей с БЛД – заболеваемость отитами среди привитых в 3,5 раза ниже, чем у непривитых. Показана высокая иммуногенность вакцины Превенар 13 у детей с БЛД – нарастание среднегеометрического титров антител в 4 и более раза через 28 дней после вакцинации.

Ключевые слова: вакцина Превенар-13, пневмококковая инфекция, бронхолегочная дисплазия.

Assessment of Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of Prevenar-13 in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

E. S. Zubova¹ (zubovaes@mail.ru), V. V. Semerikov², L. V. Sofronova¹, M. P. Kostinov^{3,4}

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10009

¹ Federal State Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

² Federal State Educational Institution of Higher Education «Perm Pharmacy Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

³ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera RAMS, Moscow

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Abstract

Relevance. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent chronic pathology of the lungs in children of the first year of life, especially among children born with extremely low and very low birth weight.

Goal. The safety, immunogenicity and preventive efficacy of Prevenar 13 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia were assessed

Materials and methods. There were 29 children under observation, as well as 29 non-vaccinated children as a comparison group. Oxygen support was not needed by any child with BPD. Children in both groups had consequences of perinatal involvement of the central nervous system. Prevenar 13 vaccine was used for immunization.

Results. The level vaccine adverse event following immunization in the group of vaccinated children was 16.7 ± 0.07%. One child had a high body temperature up to 39.5 °C, it was required to prescribe antipyretic drugs in the age-related dosage. All vaccine adverse event following immunization disappeared on 2 day. Local reactions were not recorded.

Conclusions. The use of the Prevenar13 vaccine has established high preventive efficacy among preterm infants with BPD, a decrease in the incidence of otitis media by 3.5 times. Evaluation of the immunogenicity of the Prevenar 13 vaccine among children with BPD showed good immunological efficacy (a 4-fold increase in the mean geometric titer of antibodies at 28 days after vaccination).

Key words: Prevenar 13; pneumococcal infection; bronchopulmonary dysplasia.

Введение

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является наиболее частой хронической патологией легких

у детей первого года жизни, особенно среди детей, родившихся недоношенными [1]. Дети с бронхолегочной дисплазией обуславливают наиболее

высокую восприимчивость к пневмококковой инфекции [2, 3].

БЛД – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии [1]. Центральное место в патогенезе БЛД занимает незрелость легких недоношенного ребенка, что предрасполагает к баротравме и токсическому действию кислорода при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), приводящие к системной воспалительной реакции легких, нарушая процесс формирования альвеол. Наличие БЛД у ребенка приводит к ремоделированию стенки бронхов и развитию легочной гипертензии [4, 5].

БЛД выявляется практически у всех новорожденных, родившихся со сроком гестации менее 28 недель, у 40% – с гестационным возрастом 28–30 недель, у 4% – более 30 недель [1].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе имеются сведения по оценке безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар13 у недоношенных детей [6,7]. Однако в отечественной литературе мы не встретили результатов оценки безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения конъюгированной вакцины Превенар 13 у детей с бронхолегочной дисплазией.

Цель исследования – изучить безопасность, иммуногенность и профилактическую эффективность применения вакцины Превенар 13 среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Материалы и методы

Проведено сравнительное проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 58 детей с БЛД, родившихся недоношенными. Привиты вакциной против пневмококковой инфекции 29 детей (первая

группа) и 29 детей не были привиты и вошли в группу сравнения (вторая группа).

Средний возраст детей составлял в первой группе $9,12 \pm 4,29$ мес., во второй – $11,29 \pm 4,58$ мес. Средний гестационный возраст – $28 \pm 1,46$ и $31 \pm 1,59$ недель соответственно. В первой группе 15 детей родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 грамм), 13 детей с очень низкой массой тела (от 1000 до 1500 грамм). Во второй группе детей с очень низкой массой тела при рождении было 11, с экстремально низкой массой – 1 ребенок. В кислородной поддержке не нуждался ни один ребенок с БЛД. Дети в обеих группах имели последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Характеристика детей представлена в таблице 1.

Для иммунизации использовалась вакцина Превенар 13. Критериями включения детей явились:

- гестационный возраст менее 32 недель;
- отсутствие противопоказаний к введению вакцины Превенар 13, предусмотренных инструкцией по применению;
- наличие письменного информированного согласия родителей на прививку.

Вакцина вводилась внутримышечно в переднебоковую поверхность бедра, согласно инструкции по применению препарата.

Вакцина Превенар 13 предназначена для иммунизации детей с двухмесячного возраста против пневмококковой инфекции, включает 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) [8].

Оценка безопасности вакцины проводилась на основании регистрации наличия местных и системных реакций [9].

К слабым системным реакциям относили повышение температуры тела до $37,5$ °C при отсутствии симптомов интоксикации, к средним – повышение от $37,6$ до $38,5$ °C, с умеренной интоксикацией;

Таблица 1.
Характеристика детей, участвующих в исследовании

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

к сильным – выше 38,6 °С с выраженными симптомами интоксикации. По величине инфильтрата и степени гиперемии оценивалась степень выраженности местных реакций. Результаты наблюдения фиксировались в историях развития детей (ф. 112/у) и сертификатах профилактических прививок ф. 157/у-93.

Переносимость вакцины изучалась на основе мониторинга за показателями общего анализа и биохимического анализов крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин, креатинин, общий белок), уровень IgE и общего анализа мочи до вакцинации и через 28 дней после иммунизации.

Иммуногенность вакцины изучалась путем определения в сыворотке крови суммарных специфических антител IgG к полисахаридам пневмококка, входящих в вакцину Превенар 13 в динамике в двух группах детей до вакцинации и через 28 дней после иммунизации с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе.

Разборные планшеты для ИФА (производства Greiner Bio-One) сорбировали вакциной Превенар 13. Затем в лунки вносили в дублях рабочие растворы анализируемых сывороток по 100 мкл в лунку. Рабочее разведение сывороток составляло 1:100. В качестве контроля использовали пул сывороток 100 клинически здоровых людей в том же разведении. Следующий этап постановки ИФА состоял в реакции антител, прореагировавших с антигеном, с конъюгатом (КГ). В качестве КГ использовали антитела кроличьи против IgG человека, меченные пероксидазой (производство ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава

России). Затем добавляли индикаторный раствор, основой которого являлся хромоген – тетраметилбензидин (ТМБ). В каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл ТМБ и выдерживали в темном прохладном месте при комнатной температуре в течение 5 минут. После чего реакцию останавливали внесением в каждую лунку по 50 мкл 0,9 моль/л H₂SO₄. Затем проводили измерение результатов анализа на энзиметре при λ=450 нм.

Определялось среднее геометрическое титров бактерицидных антител до вакцинации и через 28 дней после вакцинации у привитых недоношенных детей с БЛД и не привитых детей, родившихся недоношенными с аналогичной патологией (группа сравнения). Условное распределение уровней антител: низкий – менее 40 у. е., средний 40 – 100 у. е., высокий – более 100 у. е.

Профилактическая эффективность вакцины Превенар13 оценивалась при сравнении данных катamnестического наблюдения за уровнем заболеваемости острым средним отитом и внебольничными пневмониями в обеих группах в течение года после законченной вакцинации.

Статистический анализ выполнен с применением пакета программ Excel 2010 для Windows и пакета программ Statistica 6.0. Проведен расчет средних величин параметров, медианы, средней стандартной ошибки, определяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считались данные при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Уровень поствакцинальных системных реакций в группе привитых детей составил – 16,7 ± 0,07%. У 4 человек отмечены легкие системные реакции, которые проходили самостоятельно

Таблица 2.
Показатели общего клинического анализа крови детей в обеих группах

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

Таблица 3.
Показатели биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей

Показатели	Привитые дети n = 29		Группа сравнения n = 29	
	до вакцинации M ± m	28 сутки M ± m	до вакцинации M ± m	28 сутки M ± m
АЛТ (Ед./л)	27,03 ± 1,63	25,73 ± 6,45	27,2 ± 7,75	31,5 ± 5,16
АСТ (Ед./л)	42,13 ± 5,95	44,4 ± 6,34	40,8 ± 4,78	45,33 ± 4,0
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,33 ± 1,51	7,25 ± 0,43	8,36 ± 1,47	7,2 ± 0,24
Креатинин (мкмоль/л)	45,89 ± 11,05	38,4 ± 3,52	41,3 ± 1,9	35,5 ± 4,75
Общий белок (г/л)	59,28 ± 3,46	58,3 ± 1,31	57,03 ± 4,04	57,14 ± 1,19

без назначения лекарственных средств. У одного ребенка отмечена сильная реакция в виде высокой температуры тела до 39,5 °С, потребовалось назначение жаропонижающих лекарственных средств в возрастной дозировке. Все системные реакции исчезали на 2 сутки. Местных реакций зарегистрировано не было.

В ходе мониторинга за показателями общего анализа крови не отмечено существенных отклонений от нормы ($p > 0,05$). Лейкоцитарная формула соответствовала возрастной норме.

Результаты клинических исследований крови у привитых детей в динамике представлены в табл. 2.

Результаты исследований биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей в динамике представлены в таблице 3.

Анализ показателей биохимического анализа сывороток крови привитых детей не выявил существенных изменений. Основные показатели биохимического анализа крови соответствовали норме в обеих группах, также не было обнаружено статистически достоверных различий между фоновыми показателями и показателями, полученными через 28 дней после вакцинации ($p > 0,05$). Содержание общего белка в сыворотке крови до вакцинации ($59,28 \pm 3,46$) и после ($58,3 \pm 1,31$) свидетельствовало об отсутствии влияния вакцины

на белоксинтезирующую функцию печени.

Динамика содержания иммуноглобулина класса Е в сыворотках крови привитых и не привитых детей представлена в таблице 4.

В первой группе детей уровень IgE изначально был выше, чем у детей второй группы и на 28 сутки существенно не изменился ($p > 0,05$) в обеих группах.

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

Среднее геометрическое титров (СГТ) антител в 1 группе детей до вакцинации составила 25,46 у. е. Через 28 дней после вакцинации уровень суммарных антител IgG возрос в 5 раз и составил 142 у. е. ($p < 0,05$). Во второй группе у детей уровень IgG к полисахаридам пневмококка через 28 дней остался на исходном уровне (35,24 у. е. и 35,39 у. е. соответственно, $p > 0,05$).

Проспективное наблюдение за привитыми детьми и в группе сравнения в течение года после вакцинации позволило выявить уровень заболеваемости отитами и внебольничными пневмониями (табл. 5).

В группе привитых уровень заболеваемости отитами был ниже в 3,5 раза ($p < 0,05$), чем

Таблица 4.
Содержание IgE в сыворотках крови привитых и не привитых детей

Показатели (норма)	Привитые дети, n = 29		Группа сравнения, n=29	
	до вакцинации M ± m	28 сутки M ± m	до вакцинации M ± m	28 сутки M ± m
IgE (до 130 МЕ/мл)	37,46 ± 6,12	33,65 ± 2,27	15,55 ± 3,72	14,48 ± 3,59

Таблица 5.
Уровень заболеваемости отитами и пневмониями (на 1000 детей) в исследуемых группах

Заболеваемость	Привитые дети n = 29	Группа сравнения n = 29
Отит	66,7	241,38
Внебольничная пневмония	0	33,33

среди не привитых детей, а заболеваемость внебольничными пневмониями не регистрировалась.

Таким образом, применение вакцины Превенар 13 показало высокую безопасность и иммунологическую эффективность у детей с БЛД, сравнимую с доношенными детьми.

Выводы

1. Безопасность вакцины Превенар 13 при иммунизации детей с БЛД продемонстрирована результатами нашего исследования: местные реакции отсутствовали, системные реакции, проявление которых длилось не более двух дней, отмечены у 5-х детей (16,7 ± 0,07%), одному ребенку были назначены жаропонижающие средства. Отсутствовали существенные динамические изменения показателей общеклинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи и повышение уровня IgE.

2. Иммуногенность вакцины Превенар 13, характеризовалась нарастанием среднего геометрического титров антител в 4 и более раза через 28 дней после вакцинации у привитых детей с БЛД.

3. Вакцина Превенар 13 показала высокую профилактическую эффективность среди привитых недоношенных детей с БЛД, наблюдалось существенное снижение уровня заболеваемости отитами и не регистрировались случаи внебольничной пневмонии.

Полученные результаты высокого профиля безопасности, иммуногенности, профилактической эффективности вакцины Превенар 13 у детей, родившихся недоношенными и имеющих хроническую бронхолегочную патологию, диктуют необходимость организации вакцинации таких детей, в первую очередь, уже на 3-ем уровне оказания неонатологической медицинской помощи.

Литература

1. Панченко А. С., Гаймоленко И. Н., Тихоненко И. А., Игнатьева А. В. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы. Забайкальский медицинский вестник. 2013; 1: 175–183.
2. Alvira C. M. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2016; 3: 1–14. Доступно на <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2016.00021/full>.
3. D'Angio C. T., Maniscalco W. M. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. pathophysiology and management strategies. *Pediatr. Drugs*. 2004; 6 (5): 303–329.
4. Kair L. R., Leonard D. T., Anderson J. M. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics in Review*. 2012; 33: 255–265.
5. Холичев Д. А., Сенкевич О. А., Филонов В. А., Фирсова Н. В., Богданова А. С. Бронхолегочная дисплазия у детей. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 1: 122–126.
6. Martínón-Torres F., Wysocki J., Center K. J., Czajka H., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F. et al. Circulating antibody 1 and 2 years after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm compared with term infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36 (3): 326–332.
7. Rückinger S., van der Linden M., von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 12. Доступно на <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/12>.
8. Инструкция по применению препарата Превенар 13. Регистрационный номер: ЛП-000798.
9. Таточенко В. К., Озеретковский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика-2014. Москва: ПедиатрЪ; 2014.

References

1. Panchenko A. S., Gaimolenko I. N., Tichonenko O. A., Ignatieva A. V. Bronchopulmonary Dysplasia: treatment, diagnostics, results. *Zabajka'skij medicinskij vestnik*. [Transbaikal medical bulletin]. 2013; 1: 175–183 (in Russian).
2. Alvira C. M. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2016; 3: 1–14. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2016.00021/full>.
3. D'Angio C. T., Maniscalco W. M. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. pathophysiology and management strategies. *Pediatr. Drugs*. 2004; 6 (5): 303–329.
4. Kair L. R., Leonard D. T., Anderson J. M. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics in Review*. 2012; 33: 255–265.
5. Kholichev D. A., Senkevich O. A., Filonov V. A., Firsova N. V., Bogdanova A. S. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Dal'nevostochniy meditsinskiy zhurnal*. [Far Eastern Medical Journal]. 2014; 1: 122–126 (in Russian).
6. Martínón-Torres F., Wysocki J., Center K. J., Czajka H., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F. et al. Circulating antibody 1 and 2 years after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm compared with term infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36 (3): 326–332.
7. Rückinger S., van der Linden M., von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 12. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/12>.
8. Instructions for use of the drug Prevenar 13. Registration number: ЛП-000798 (in Russian).
9. Tatochenko V. K., Ozeretskovsky N. A., Fedorov A. M. Immunoprophylaxis-2014. Moscow: Pediatrician; 2014 (in Russian).