

На правах рукописи

КАЗАКОВА КЛАВДИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Роль иммунизации против респираторных патогенов в
профилактике обострений и формировании исхода
бронхолегочной дисплазии**

14. 01. 08-Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Научный консультант:

Доктор медицинских наук

Ирина Владимировна Давыдова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заместитель Директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по научной работе

Дмитрий Николаевич Дегтярев

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Михаил Петрович Костинов

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2018 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 001. 023. 01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор РАН

Ирина Валериевна Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Изучение бронхолегочной дисплазии (БЛД) тесно связано с основным направлением научных исследований в современной педиатрии, целью которых является снижение перинатальной и младенческой смертности. В настоящее время БЛД является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного и раннего возраста, частота болезни увеличилась с 2012 года (в том числе в связи с окончательным переходом в 2012 году российского здравоохранения на критерии живорождения и мертворождения ВОЗ) и продолжает расти по мере улучшения выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (Овсянников Д.Ю., 2010, Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., 2013, «Ведение детей с бронхолегочной дисплазией» Федеральные клинические рекомендации, М., 2014).

БЛД имеет социально значимые черты в связи с высокой вероятностью инвалидизации этих пациентов, дорогостоящим лечением, кроме того, для БЛД характерны коморбидные состояния и осложнения, требующие вовлечения в лечебно-диагностический процесс дополнительных ресурсов и формирующие структуру инвалидности по мере взросления (Wong P.M. et al, 2008, Mourani P.M., et al, 2009, Caputo S. et al, 2010, , Hayes D.J. et al, 2011, Saugstad O.D. et al, 2011, Weintraub Z. et al, 2011, Бойцова Е. В. и соавт, 2013, Дегтярева Е.А. и соавт, 2013, Gyamfi-Bannerman C, 2016). За последнее десятилетие интерес исследователей к проблеме БЛД усилился, результатом чего явились прогресс в представлениях о патогенезе БЛД и существенные достижения в диагностике и лечении (Давыдова И.В. и соавт, 2008, Greenough A., 2009, Овсянников Д.Ю. и соавт, 2010, Цыгина Е.Н. и соавт, 2010, Патрушева Ю.С. и соавт, 2011, Баранов А.А. и соавт, 2012).

Отдельным направлением в проблеме БЛД остается ее исход к трем годам жизни ребенка, в том числе – хронизация бронхолегочного процесса. Большая часть исследований устанавливает возрастающую в последние годы частоту благоприятного исхода БЛД в клиническое выздоровление или рецидивирующий обструктивный бронхит (Wong P.M. et al., 2008, Hayes D.J. et al., 2011, Бойцова Е.В. и соавт, 2013, Дегтярева Е.А. и соавт., 2013, Овсянников Д.Ю. и соавт., 2014). Вместе с тем, возможность благоприятного исхода БЛД определяет необходимость защиты данной категории больных от обострений заболевания на фоне острых вирусных и бактериальных респираторных инфекций. Ключевым моментом в данном вопросе является обоснование возможности пассивной и активной иммунизации пациентов с БЛД, в том числе недоношенных детей, в современных условиях с целью снижения частоты обострений заболевания и улучшения его исходов. Однако, до настоящего времени этот вопрос изучен недостаточно.

Степень разработанности темы

При изучении научной литературы, посвященной проблеме иммунизации пациентов с бронхолегочной дисплазией, выявлена недостаточная освещенность активной иммунизации (вакцинации) у данного контингента больных. Между тем, проблема является актуальной в связи с тяжестью состояния этих пациентов, вызванной сочетанием глубокой недоношенности с БЛД и коморбидными заболеваниями, свойственными детям, рожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Учитывая вероятность

обострения и ухудшения течения БЛД в связи с респираторными заболеваниями, особую целесообразность приобретает профилактика респираторных вирусных и бактериальных инфекций. В настоящее время доминирует точка зрения о необходимости вакцинации детей с БЛД в соответствии с Национальным календарем (Таточенко В.К., 2013, Баранов А.А. и соавт., 2013), однако, доказательная база этой проблемы является недостаточной.

Кроме того, известно, что у детей с БЛД респираторные вирусные инфекции протекают, как правило, тяжело, особенно РСВ инфекция (Баранов А.А. и соавт., 2011, Checchia P.A. et al., 2011). Научные исследования, касающиеся проблемы пассивной иммунизации пациентов с БЛД, в отечественной и зарубежной литературе представлены достаточно широко, однако, они не всегда содержат сведения о верификации возбудителя и клинической эффективности данного метода профилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (Давыдова И.В. и соавт., 2014, DeVincenzo J. P. et al., 2016). Таким образом, становится очевидной необходимость обобщения данных, представленных в отечественной и мировой литературе, а также анализ собственных данных, касающихся иммунизации пациентов с БЛД.

Цель исследования: оценить влияние активной и пассивной иммунизации против возбудителей респираторного спектра на течение и исход бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Задачи исследования:

1. Оценить современные особенности клинического течения и рентгенологических изменений у детей с БЛД при катamnестическом наблюдении до 3 лет.
2. Выявить факторы риска хронизации бронхолегочного процесса, инвалидизации и отставания в физическом развитии детей в исходе БЛД.
3. Определить спектр вирусно-бактериальных респираторных патогенов, колонизирующих носоглотку детей с БЛД вне обострения заболевания.
4. Провести анализ эффективности и безопасности пассивной иммунизации моноклональными антителами против тяжелого течения РСВ-инфекции у пациентов с БЛД.
5. Провести анализ эффективности и безопасности активной иммунизации против *S. pneumoniae* и *H. influenzae b* и выявить особенности ее проведения у пациентов с БЛД.
6. Разработать электронную карту катamnестического наблюдения и сформулировать рекомендации к иммунизации детей с БЛД.

Научная новизна

Проведена оценка вариантов клинического течения БЛД на основе методов современного лабораторно-инструментального обследования с выявлением факторов риска хронизации бронхолегочного процесса у детей с данным заболеванием. Доказано увеличение числа детей гестационного возраста менее 28 недель и с экстремально низкой массой тела при рождении, преобладание новой формы БЛД среднетяжелого течения.

Продemonстрировано, что в последние 5 лет чаще выявляются коморбидные БЛД сердечно-сосудистые заболевания и поражения органов зрения. Число сопутствующих заболеваний не влияет на тяжесть течения БЛД, но тяжесть течения БЛД увеличивается при сочетании БЛД с открытым артериальным протоком и легочной гипертензией. На

тяжесть течения БЛД влияют факторы, участвующие в ее формировании – гестационный возраст, масса тела при рождении.

Доказано, что регрессивное течение новой формы БЛД идет более быстрыми темпами с уменьшением выраженности структурных изменений в легких во втором полугодии жизни, тогда как у детей с классической формой БЛД признаки регресса бронхолегочных изменений отмечаются только на 3-м году жизни. Полного регресса структурных изменений в легких у детей с БЛД к 3-м годам не наступает, независимо от формы заболевания.

Выяснено, что в настоящее время к 3-м годам жизни 60,5% детей с БЛД формируют рецидивирующие и хронические болезни легких: рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом (44,7%), локальный пневмофиброз (13,5%), бронхиальную астму (2,6%). Клиническое выздоровление к 3-м годам наступает у 39,4% наблюдаемых детей со среднетяжелым и легким течением заболевания.

Анкетный опрос родителей выявил завышенную оценку состояния здоровья ребенка и показал, что в возрасте от 3-х лет до 10 лет включительно клинически здоровыми в семье считаются 53,7% перенесших БЛД, рецидивирующие и хронические болезни легких отмечаются родителями только у 46,3% детей. Впервые показано, что инвалидизация на фоне хронической дыхательной недостаточности у пациентов, перенесших БЛД, достигает 15,5%. Существенно ухудшает прогноз инвалидизации сочетание БЛД с последствиями перинатального поражения ЦНС (48,9%). Отставание в физическом развитии у детей с БЛД в анамнезе в возрасте старше 3-х лет отмечается у 58,3% пациентов, степень отставания зависит от тяжести течения заболевания.

Впервые определен спектр респираторных возбудителей колонизированных в носоглотке детей с БЛД в периоде ремиссии заболевания.

Показана эффективность и безопасность пассивной иммунизации моноклональными антителами против тяжелого течения РСВ инфекции с использованием метода экспресс диагностики. Пассивная иммунизация, проведенная в эпидемический сезон, снижает частоту обострений БЛД, обусловленных вирусной инфекцией, на треть.

Впервые проанализированы уровни специфических антител у недоношенных детей с БЛД до и после вакцинации против пневмококка и гемофильной инфекции, оценена безопасность и эффективность активной иммунизации против возбудителей респираторного спектра и ее влияние на течение и исход БЛД.

Впервые проанализирован вакцинальный статус недоношенных детей с БЛД. Выявлены следующие особенности: более позднее, по сравнению с недоношенными без БЛД, начало вакцинации - в среднем в $22,2 \pm 1,5$ мес против $14,1 \pm 0,8$ мес у недоношенных детей без БЛД, более широкий охват вакцинацией против пневмококка и гемофильной инфекции - 55% против 33% у недоношенных без БЛД.

Теоретическая и практическая значимость работы

Охарактеризован спектр респираторных возбудителей, колонизированных в носоглотке детей с БЛД в периоде ремиссии заболевания.

Продемонстрирована эффективность пассивной иммунизации недоношенных детей против РСВ инфекции в отношении частоты обострений БЛД.

Продемонстрирована необходимость ранней вакцинации детей с БЛД, в том числе глубоконедоношенных, против респираторных патогенов.

Доказанная безопасность и эффективность иммунизации детей с БЛД против респираторно-значимых возбудителей позволяют рекомендовать сезонную иммунизацию

против РСВ-инфекции и раннюю вакцинацию конъюгированными вакцинами, в том числе комбинированными, против пневмококка и гемофильной инфекции для практического применения. Важно, что иммунизация против возбудителей респираторных заболеваний у детей с БЛД может быть проведена в качестве первой. У детей, госпитализированных по поводу БЛД, целесообразна консультация вакцинолога для составления индивидуального графика вакцинации с ранним ее началом после стабилизации состояния ребенка.

Создана «База данных детей с БЛД», включившая детей с БЛД, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2006-2016 гг., и разработана электронная карта, позволяющая дополнять указанную базу и использовать ее в качестве основы будущего Российского регистра детей с БЛД.

Методология и методы исследования

При выполнении работы был проведен анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся проблемы иммунизации пациентов с БЛД против респираторных патогенов. Особое внимание уделялось оценке клинической и иммунологической эффективности активной и пассивной иммунизации данного контингента больных, а также ее влияние на течение и исход бронхолегочной дисплазии. В работе использовались ретроспективная оценка медицинской документации и проспективное наблюдение за 117 пациентами с БЛД. При этом использовались методики описания и учета клинико-anamnestических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результатов анкетирования родителей пациентов. Статистический анализ полученных данных проводился в соответствии с методами классической статистики, включающий в себя анализ меры средних тенденций, корреляционный анализ и описательные статистики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Дети с тяжелым течением БЛД и сопутствующей неврологической патологией, независимо от формы заболевания, являются группой высокого риска хронизации бронхолегочного процесса и формирования тяжелых инвалидизирующих заболеваний к трем годам жизни. Частые обострения БЛД на фоне присоединения острых вирусно-бактериальных инфекций усугубляют тяжесть течения заболевания и способствуют формированию хронического бронхолегочного процесса в исходе БЛД.

Эффективным и безопасным способом предотвращения тяжелого течения БЛД на фоне частых обострений заболевания является как пассивная, так и активная иммунизация против наиболее значимых возбудителей респираторного спектра (респираторно-синцитиального вируса (РСВ), пневмококка, гемофильной палочки типа b).

Иммунный ответ на вакцинацию у пациентов с БЛД, в том числе у глубоко недоношенных детей, является адекватным. Активная иммунизация (вакцинация) против таких респираторных патогенов, как пневмококк и гемофильная палочка типа b, показана пациентам с БЛД после стабилизации состояния как первая вакцинация, в возможно более ранние сроки с целью предотвращения частых обострений заболевания и хронизации бронхолегочного процесса в исходе БЛД.

Пассивная иммунизация специфическими моноклональными антителами ежемесячно в период эпидемического сезона для РСВ является уникальной возможностью предотвращения тяжелого течения этой инфекции у детей с БЛД до 2 лет жизни.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в научной и клинической работе отделения патологии раннего детского возраста, отделения для недоношенных детей, отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией, отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования используются в лекционных курсах кафедры факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования

В диссертационной работе теория построена на основе представлений об эффективности и безопасности иммунизации детей раннего возраста, которые описаны в современной иностранной научной литературе. Основным результатом проведенного исследования базируется на большой выборке пациентов, данных современной инструментально-лабораторной диагностики, выполненной в соответствии с мировыми стандартами. В работе проведено сравнение результатов авторских данных и данных по рассматриваемой тематике, представленных в независимых источниках. При этом, использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, в том числе с использованием характеристической кривой (ROC - анализ), в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Апробация материалов диссертации

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

XVIII и XIX Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». (Москва, 2015, 2016), 28th International Congress of Pediatrics (Vancouver, Canada 2016), 8 Европейском Конгрессе педиатров EUROPAEDIATRICS-2017 (Бухарест, Румыния 2017), победитель конкурса II Конференции студентов и молодых ученых ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Педиатрические чтения» (Москва, 2016).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 9 работах, включая 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, включая подготовку обзора литературы по теме диссертации, формулировку цели и задач исследования, обработку медицинской документации и ведение пациентов с БЛД в стационаре, формирование базы данных, проведение иммунологических исследований, статистический анализ полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, подготовку публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, 2 глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и списка литературы, включающего 196 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

Объем и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАН, профессор А. А. Баранов) в отделении патологии раннего детского возраста (заведующие отделением – д.м.н., профессор [Ю. С. Акоев], к.м.н. Зимина Е.П.), лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующий лабораторией д.м.н., профессор РАН Маянский Н.А), отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья (заведующая отделением Ткаченко Н.Е.), отделе лучевой диагностики (заведующий отделом, к.м.н. Аникин А.В.).

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Информированное согласие на участие пациента в исследовании подписывалось его родителями или законными представителями.

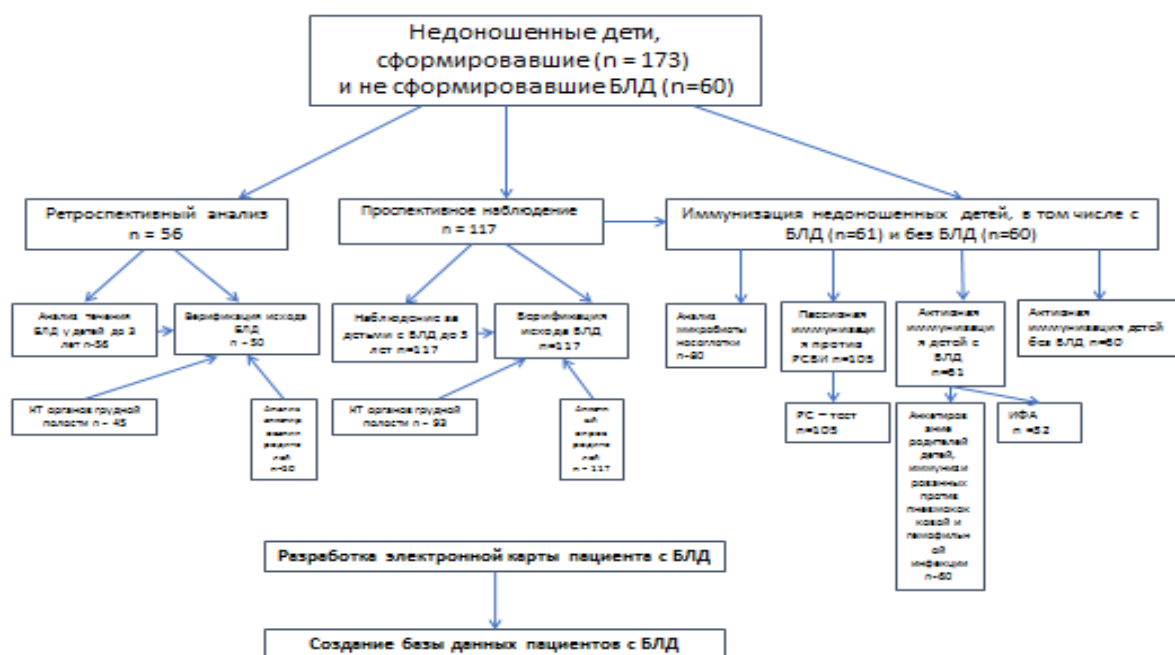


Рисунок 1. Дизайн исследования

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезни 56 детей, госпитализированных в отделение патологии раннего детского возраста в 2006-2011 гг. Проанализированы акушерский анамнез матерей, неонатальный анамнез, тяжесть течения БЛД, исход БЛД к 3 м годам, проведен опрос родителей детей в возрасте больше 3 х лет. Анализ осуществлен для сопоставления полученных результатов с течением БЛД после 2012 года.

II этап (проспективное наблюдение) включал анализ анамнеза, результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, течения и исхода бронхолегочной дисплазии у 117 детей с БЛД, госпитализированных в специализированные клиники ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2012-2016 гг., с последующим анкетированием их законных представителей (родителей) после достижения ребенком 3 летнего возраста (рис.1).

Диагноз БЛД и ее форму выставляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 2014 г. Тяжесть течения БЛД характеризовали как легкую, среднетяжелую, тяжелую на основании клинико-рентгенологических данных в соответствии с международным консенсусом (Jobe, Bancalary, 2001).

Анализ тяжести течения БЛД проведен с использованием отечественной балльной шкалы оценки структурных изменений, выявляемых методом компьютерной томографии органов грудной полости (Яцык Г.В. и соавт, 2010 г). Верификация диагнозов сопутствующих состояний проводилась в соответствии с МКБ 10.

С 2010 года детям с БЛД, госпитализированным в круглосуточные специализированные стационары ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проводилась пассивная иммунизация против тяжелого течения РС-вирусной инфекции специфичными моноклональными антителами под контролем экспресс теста (BinaxNOW RSV) ежемесячно в течение эпидемического сезона от 3 до 5 раз (n=105). При этом 80 детям с БЛД проведено исследование методом прямой иммунофлюоресценции (РИФ)/полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления антигена РСВ в носоглоточных смывах вне обострения заболевания.

При проведении активной иммунизации использовались следующие вакцины: пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная (Превенар 13), конъюгированная вакцина для профилактики инфекции *Haemophilus influenzae* типа b (АКТ-ХИБ). Уровень специфических антител IgG против пневмококковых капсульных полисахаридов (PCP), присутствующих в сыворотке человека, а также специфических IgG антител против *Haemophilus Influenzae* типа b определялся методом количественного иммуноферментного анализа (ELISA).

Активная иммунизация проведена детям с БЛД (n=61) против респираторно значимых патогенов (пневмококк, гемофильная инфекция типа b). Группу сравнения составили 60 недоношенных детей с перинатальной патологией, не сформировавшие БЛД, у которых проведена вакцинация против пневмококка и гемофильной инфекции типа b.

У 32 детей с БЛД проведена оценка иммунного ответа на вакцинацию против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 24 (NY: IBM Corp), с применением модулей IBM SPSS Statistics Base и IBM SPSS Exact Tests. Описание количественных данных с нормальным распределением представлено в виде среднего и стандартной ошибки среднего, а также в виде медианы и интерквартильного размаха для распределения, отличного от нормального. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался t - критерий Стьюдента, для признаков, распределение которых отлично от нормального - критерий Манна - Уитни, для категориальных переменных - критерий χ^2 . Различия оценивались как достоверные при $p < 0,05$. Для анализа связи между признаками применяли метод Спирмена, Пирсона, Кендалла. Чувствительность и специфичность

метода балльной оценки тяжести БЛД анализировали с помощью построения характеристической кривой – ROC – анализ. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой – AUC.

Результаты исследования и их обсуждение

Сопоставление данных ретроспективного анализа ежегодной госпитализации детей с БЛД в стационары в 2006-2011 гг. и данных проспективного наблюдения за числом госпитализаций в 2012-2016 гг., выявило достоверное увеличение доли пациентов с указанной патологией в общем количестве госпитализированных детей (рис.2). В среднем в 2006-2011 гг. доля детей, госпитализированных по поводу БЛД, от общего числа госпитализированных пациентов составила 8,3%, в 2012-2016 гг. - 20,1% ($p < 0,001$).

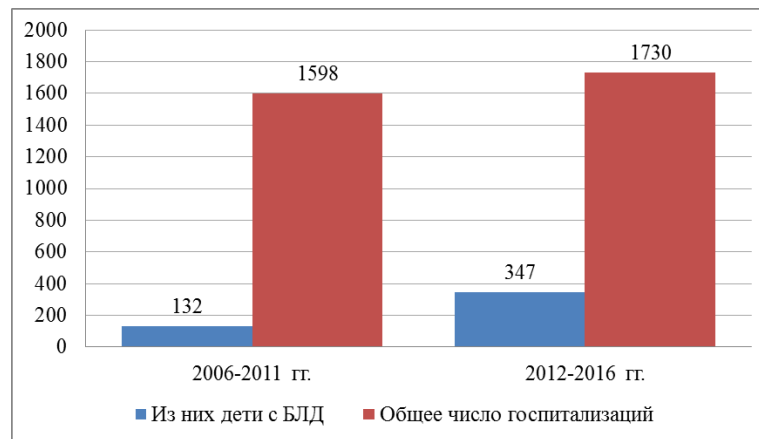


Рисунок 2. Число госпитализаций детей с БЛД в сравнении с общим числом госпитализированных больных в год

Анализ акушерского анамнеза матерей показал, что в 2012-2016 гг. чаще встречалась многоплодная беременность и уменьшилась частота экстренных оперативных родов. Что касается других характеристик, то существенных изменений за прошедшее десятилетие они не претерпели (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная оценка данных акушерского анамнеза матерей по базам данных детей с БЛД (2006-2011 и 2012-2016 гг.)

№п/п	Акушерский анамнез матерей	Число случаев/общее число матерей в базе 2006-2011 гг. (n=54)	Число случаев/общее число матерей в базе 2012-2016 гг. (n=98)	Достоверность различий-критерий Student'a (p)
1.	Беременность, наступившая с помощью ВРТ	5/54 9,2%	10/98 10,2%	P>0,05
2.	Многоплодная беременность	4/54 7,4%	21/98 21,4%	P<0,01
3.	Инфекция матери во время беременности	22/54 40,7%	26/98 26,5%	p>0,05
4.	Возраст матери на момент рождения ребенка (M±m) Медиана (ИКР)	30,8±1,01 30,00 [26,50 35,50]	29,9 лет ±1,07 29,00 [26,00 35,25]	p>0,05
5.	Оперативные роды плановые	11/54 20,3%	37/98 37,7%	P>0,05
6.	Экстренное Кесарево сечение	24/54 44,4%	20/98 20,4%	P<0,005
7.	Все оперативные роды	35/54 64,8%	57/98 58,2%	P>0,05

Кроме того, показано, что не изменилась частота встречаемости беременности, наступившей с помощью ВРТ, число оперативных родов (вместе экстренные и плановые вмешательства), средний возраст матерей на момент рождения ребенка (медиана 30 и 29 лет соответственно), инфицированность матерей во время беременности.

Проанализирован гестационный возраст и масса тела при рождении у детей, наблюдавшихся в 2006-2011 и 2012-2016 гг. (табл. 2).

Таблица 2. Гестационный возраст и масса тела при рождении по базам данных 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг. для детей с БЛД

№п/п	Параметры детей с БЛД при рождении	База данных детей с БЛД 2006-2011 гг. (n=56)	База данных детей с БЛД 2012-2016 гг. (n=117)	Достоверность различий между базами 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг. Р
1.	Гестационный возраст при рождении (M±m)	30,2±0,4 недель	28,6±0,3 недель	p<0,002
2.	Количество детей с БЛД с гестационным возрастом ≤28 недель	22/56 - 39,2%	64/117 - 54,7%	p<0,005
3.	Количество детей с БЛД с гестационным возрастом > 28 недель - ≤ 32 недель	23/56-41,1%	27/117-23,0%	p>0,05
4.	Количество детей с БЛД с гестационным возрастом > 32 недель	11/56-19,7%	26/117-22,3%	p>0,05
5.	Средняя масса тела при рождении (M±m)	1508,5г±91,3	1377,3г±90,1	p=0,158
6.	Количество детей с БЛД с массой тела при рождении < 1000 г	15/56-26,7%	55/117-47,0%	p< 0,005
7.	Количество детей с БЛД с массой тела при рождении >1000г ≤ 1500г	17/56-30,3%	31/117-26,4%	p>0,05
8.	Всего детей с БЛД с массой тела при рождении ≤1500 г	32/56-57,1%	86/117-73,5%	p<0,005
9.	Количество детей с БЛД с массой тела при рождении >1500г ≤ 2500г	20/56-35,7%	14/117-12,0%	p>0,05
10.	Масса тела при рождении >2500 г	4/56-7,2%	17/117-14,5%	p>0,05

Оказалось, что средний гестационный возраст детей с БЛД в 2012 – 2016 гг. статистически значимо уменьшился, по сравнению с 2006-2011 гг., составив 28,6±0,3 нед. против 30,2±0,42 нед., (p < 0,002) за счет увеличения числа детей, родившихся раньше 28 недель гестации: среди наблюдавшихся в 2012-2016 гг. 54,7% детей были с гестационным возрастом менее 28 недель, в 2006-2011 гг. таких детей было 39,2% (p<0,005).

Доля детей с ЭНМТ при рождении, как и совокупная доля рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, оказалась существенно большей среди детей, наблюдавшихся в 2012-2016 гг., по сравнению с 2006-2011 гг. ($p < 0,005$ в обоих случаях).

Анализ терапии, проведенной в неонатальном периоде, показал значимое увеличение доли детей, которым вводились препараты сурфактанта, доля детей, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды и антибактериальную терапию не претерпела существенных изменений. Частота применения ингаляционных бронходилататоров значимо снизилась (табл. 3). При анализе клинических вариантов течения БЛД на современном этапе показано, что в 2012-2016 гг. существенно уменьшилось среднее число госпитализаций на 1 больного с БЛД в первый год жизни – до 1,72 против 4,63 в 2006-2011 гг., $p < 0,001$.

Таблица 3. Медикаментозная терапия у детей с БЛД до госпитализации в стационары по базам данных 2006-2011 и 2012-2016 гг

№ п/п	Препарат	База данных БЛД 2006-2011 гг.	База данных БЛД 2012-2016 гг.	Достоверность различий P
1.	Препараты сурфактанта	18/56 32,1%	50/96 52,1%	$p < 0,02$
2.	Будесонид	22/48 45,8%	47/88 53,4%	$p > 0,05$
3.	Ипратропия бромид + фенотерол в ингаляциях получали: вместе с * будесонидом * без будесонида	27/48 56,3% 22/48 45,8% 5/48 10,4%	27/88 30,6% 23/88 26,1% 4/88 4,5%	$p < 0,002$
4.	Антибактериальная терапия, в том числе антибиотики резерва	37/48 77,0%	57/88 64,8%	$p > 0,05$

Доказано, что с 2012 года изменилось соотношение классической и новой формы БЛД в сторону увеличения частоты встречаемости новой формы заболевания (рис.3), различия высоко значимы- $p < 0,001$.

Качественная оценка тяжести течения БЛД по клинко-рентгенологическим проявлениям проведена у 38 больных, госпитализированных в 2006-2011 гг. Легкое течение диагностировано у 10 (26,3%), среднетяжелое – у 12 (31,6%), тяжелое – у 16 (42,1%).

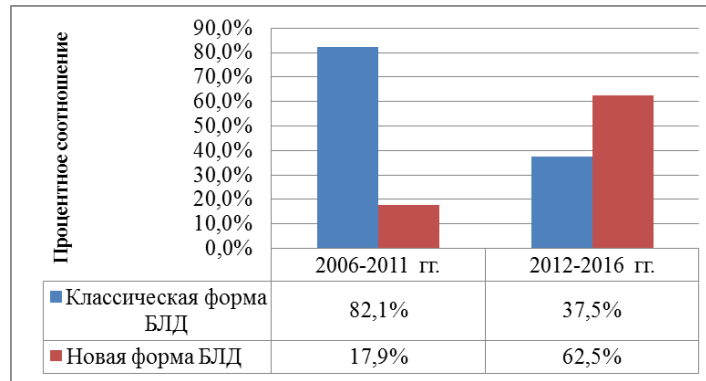


Рисунок 3. Соотношение классической и новой формы БЛД в 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг.

Оценка тяжести течения БЛД у 96 детей, госпитализированных в 2012-2016 гг. проводилась полуколичественным методом по отечественной шкале балльной оценки структурных изменений легких на основании результатов КТ органов грудной полости. Клинически легкое течение диагностировано у 20 (20,8%), среднетяжелое – у 53 (55,2%), тяжелое – у 23 (24,0%) больных. С 2012 года реже выявляется тяжелое течение БЛД по сравнению с 2006-2011 гг. ($p < 0,05$), чаще течение заболевания оказывается среднетяжелым ($p = 0,01$). В целом, у 72 больных оценка тяжести течения БЛД составила в среднем $8,2 \pm 0,4$ балла. Легкое течение БЛД (от 2,0 до 5,0 баллов) диагностировано у 12 (16,7%), среднетяжелое (от 6,0 до 10,0 баллов) - у 46 больных (63,9%), тяжелое (больше 10,0 баллов) – у 14 детей (19,4%). Балльная оценка тяжести течения БЛД подтвердила, что в настоящее время заболевание протекает чаще как среднетяжелое.

Проспективные наблюдения показали, что на тяжесть течения БЛД влияет форма заболевания, гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении, некоторые коморбидные заболевания. Существенное влияние на тяжесть течения БЛД имеет форма заболевания. Данные о тяжести течения БЛД при новой и классической формах по данным компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) в постсурфактантную эру (2012-2016 гг.) представлены в таблице 4.

Таблица 4. Влияние формы БЛД на тяжесть ее течения по балльной оценке КТ ОГП в постсурфактантную эру

Тяжесть течения БЛД	$M \pm m$ (баллы)	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Форма БЛД				
Классическая n = 29	$9,0 \pm 0,1^*$	13,8% (4/29)	55,2% (16/29)	31,0% (9/29)
Новая n = 43	$7,5 \pm 0,4$	18,6% (8/43)	69,8% (30/43)	11,6% (5/43)
Всего у детей с БЛД n=72	$8,1 \pm 0,3$	16,7% (12/72)	63,8% (46/72)	19,5% (14/72)

*- различия с новой формой достоверны, $p < 0,005$

Учитывая стадийность течения БЛД, проведен анализ тяжести течения заболевания в зависимости от возраста проведения КТ ОГП. Максимально выраженные изменения фиксируются при обследовании в первые полгода, на третьем году жизни выраженность изменений снижается (рис.4).

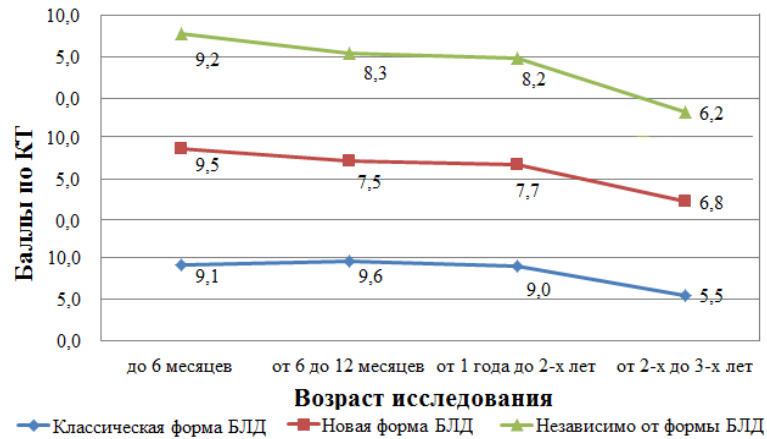


Рисунок 4. Зависимость тяжести структурных изменений легких (баллы КТ ОГП) у детей с БЛД от возраста проведения исследования

У пациентов с новой формой БЛД снижение суммы КТ-баллов, отражающее уменьшение структурных изменений легочной ткани, отмечается со второго полугодия жизни, тогда как у детей с классической формой заболевания – только на третьем году жизни. Из 27 больных, прослеженных в динамике, тяжесть структурных изменений в легких уменьшилась у 20 (74%), осталась прежней у 6 (22,3%), у одного больного выраженность изменений выросла (3,7%). Полученные результаты позволяют заключить, что в настоящее время для БЛД характерно среднетяжелое течение, тяжесть течения зависит от формы БЛД, неблагоприятное влияние на течение БЛД оказывает гестационный возраст менее 28 недель и масса тела менее 1000 г при рождении. Подтверждены существующие представления о регрессии БЛД с возрастом. Однако, очевидно отсутствие полного регресса структурных изменений к 3-м годам жизни, по данным КТ органов грудной полости, что согласуется с литературными данными. (Давыдова И.В., 2010, Овсянников Д.Ю., 2010)

Для анализа частоты и возрастной динамики коморбидных БЛД заболеваний выделены 3 группы пациентов с БЛД: 1 группа - госпитализированные на первом году жизни, 2 группа - госпитализированные на втором году жизни, 3 группа - госпитализированные на третьем году жизни. Последствия перинатального поражения ЦНС на первом году жизни отмечались у всех больных с БЛД, уменьшаясь по частоте встречаемости на втором и третьем годах жизни. Задержка психомоторного развития являлась основным проявлением последствий перинатального поражения центральной нервной системы у всех пациентов с БЛД. Частота гидроцефалии с возрастом значительно уменьшалась с 52,1% до 15%. Диагноз детского церебрального паралича верифицировался у детей, достигших 1 года жизни постконцептуального возраста (4,2 %). Частыми были сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в основном за счет дефектов межпредсердной перегородки. Чуть меньше половины детей с БЛД имели ретинопатию недоношенных. С возрастом чаще выявлялись нарушения зрительного анализатора, нарушения зрения в виде гиперметропии, миопии, астигматизма к 3-му году жизни диагностированы у половины наблюдавшихся детей. Значимо увеличивалась с возрастом частота косоглазия от 2,8% в первом полугодии жизни до 40% на третьем году жизни.

На первом, втором и третьем годах жизни частота анемии у госпитализированных детей с БЛД уменьшалась по мере роста ребенка и составила соответственно 15,5%, 8,6% и 5%, ($p < 0,05$ во всех случаях), что значительно меньше частоты анемии недоношенных в

неонатальном периоде (49,6%). В целом, для всех трех возрастных групп вместе, не было существенных различий в частоте коморбидных заболеваний между госпитализированными в 2006-2011 гг. и госпитализированными в 2012-2016 гг. Чаще среди госпитализированных в 2012-2016 гг. выявлялась тенденция к формированию патологии органов зрения, что, вероятно, связано с большей встречаемостью в этой группе детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Оценка физического развития у больных с БЛД проводилась в первом и втором полугодиях жизни, на втором и третьем годах жизни.

Оценка массы тела и роста проводилась по центильным таблицам до 50 недель постконцептуального возраста, после 50 недель постконцептуального возраста – по центильным таблицам ВОЗ с учетом возраста. В каждой из 4 выделенных возрастных групп определяли долю пациентов (в %) со снижением физического развития ниже 3 перцентиля и долю пациентов (в %) с изолированным снижением массы тела ниже 3 перцентиля. Достоверность различий между группами оценивалась методом χ^2 (критерий Пирсона). Показано, что отставание в физическом развитии определялось у подавляющего числа больных с бронхолегочной дисплазией, снижение показателей массы тела ниже 25 перцентиля отмечено у 75,9% больных и сочеталось, как правило, с отставанием и в росте, тяжелое отставание в физическом развитии в росте (ниже 3-го перцентиля) выявлено только у детей-инвалидов (11,8%).

Сведения об исходе БЛД к 3-м годам имелись у 11 больных, госпитализированных в 2006-2011 гг., и у 38 больных, госпитализированных в 2012-2016 гг. Показано, что больше половины всех наблюдавшихся больных с БЛД (63,2%) к 3-м годам сформировали хронические и рецидивирующие болезни бронхолегочной системы. Клиническое выздоровление диагностировано у 36,8% наблюдавшихся больных. Для исхода БЛД к 3-м годам имела значение первоначальная тяжесть течения заболевания: среди больных с клиническим выздоровлением не было пациентов с тяжелым течением БЛД, тогда как из 30 сформировавших хроническую патологию легких практически половина детей была с тяжелым течением БЛД (41,9%, $p < 0,001$). Значимые различия между клинически здоровыми и сформировавшими рецидивирующие и хронические болезни легких обнаружены также при балльной оценке тяжести течения БЛД (рис.5). Важно, что к 3-м годам сохраняются структурные изменения в легких, характерные для БЛД, в том числе у детей с клиническим выздоровлением.

По результатам анкетного опроса родителей детей с БЛД в анамнезе от 3-х лет до 10 лет включительно, клинически здоровыми в семье считались 22 ребенка из 41 (53,7%), остальные 19 (46,3%) наблюдались с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы.

Из 45 больных, родители которых были опрошены на предмет инвалидизации детей, 7 детей (15,6%) имели инвалидность в связи с рецидивирующими и хроническими болезнями бронхолегочной системы, сформировавшимися вследствие перенесенной БЛД. 12 детей являлись инвалидами по последствиям перинатального поражения ЦНС в виде ДЦП, эпилепсии, задержки психомоторного развития, задержки речевого развития (26,7%), трое - инвалидами по зрению (6,7%).

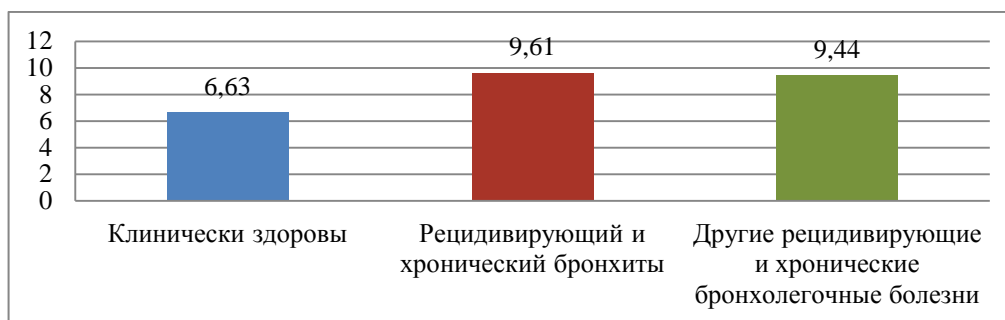


Рисунок 5. Варианты исходов БЛД к трем годам жизни в зависимости от тяжести течения БЛД по результатам балльной оценки КТ ОГП

Всего из 45 детей с БЛД и коморбидными заболеваниями было 22 ребенка – инвалида, что составило 48,9%.

На основании сведений, полученных при ретроспективном анализе историй болезни детей с БЛД, госпитализированных в 2006-2011 гг., и проспективных наблюдений за детьми с БЛД, госпитализированными в 2012-2016 гг., создана электронная база данных детей с БЛД. Эта база данных, включающая результаты многолетнего наблюдения, позволяет составить представление об особенностях медико-социального профиля детей с БЛД, содержит сведения акушерского анамнеза матери, неонатального анамнеза, характеристику течения БЛД, а также сведения об исходе БЛД к 3-м годам и о причинах инвалидизации. Разработана электронная карта больного с БЛД, позволяющая пополнять созданную базу данных. В связи с вышеизложенным, база данных детей с БЛД, созданная в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, может быть основой для создания общероссийской базы данных для этой категории пациентов.

Особенности иммунизации пациентов с БЛД против респираторных патогенов

Как известно, пациенты с БЛД находятся в группе высокого риска развития обострений бронхолегочного процесса на фоне присоединения острых респираторных заболеваний. Кроме того, ситуация усугубляется колонизацией патогенной и условно патогенной флоры на слизистой оболочке респираторного тракта у этих пациентов, в том числе устойчивыми к антибиотикам штаммами возбудителей, характерных для отделений неонатальной реанимации.

Оценка микробного пейзажа слизистой верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с БЛД вне обострения заболевания проводилась в 2012-2016 гг. путем исследования назофарингеальных мазков и аспиратов трахеального содержимого. 341 назофарингеальный мазок, взятый у 80 детей с БЛД в динамике в течение респираторных эпидсезонов, исследован на присутствие респираторно значимых вирусов и бактерий методом ПЦР, с параллельным микробиологическим исследованием. Частота встречаемости возбудителей изученных инфекций определялась как доля (в %) от числа положительных результатов и представлена в таблице (табл 5).

Таблица 5. Частота выявления респираторно значимых возбудителей в назофарингеальных мазках у госпитализированных детей с БЛД (2012-2016 гг.)

Возбудитель	Streptococcus pneumoniae	Haemophilus influenzae	RSV	Staphylococcus aureus	M.catarrhalis	Klebsiella Pneumoniae
Частота выявления возбудителей	20/186 10,8%	14/186 7,5%	5/124 4,03%	99/186 53,2%	24/186 12,9%	17/186 9,2%

У детей с БЛД, обследованных в 2012-2016 гг, в назофарингеальных мазках чаще всего определялись *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *M.catarrhalis*. Кроме того у детей с БЛД, обследованных в стационаре в периоды 2006-2011гг. и 2012-2016 гг., проводились посевы аспириатов трахеального содержимого.

Наиболее часто в аспиратах выявлялись: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella Pneumoniae*. У детей с БЛД, обследованных после 2012 года, значительно уменьшилась только частота встречаемости грибковой флоры (*Candida albicans*) (табл 6).

Таблица 6. Результаты микробиологических исследований аспириатов трахеального содержимого у детей с БЛД

Возбудитель Период госпитализац ии	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i>
2006-2011гг. n=38	-	10/38 26,3%	7/38 18,4%	3/38 7,9%	6/38 15,8%	12/38 31,6%
2012-2016 гг. n=61	6/61 9,8%	19/61 31,2%	8/61 13,1%	8/61 13,1%	12/61 19,7%	8/61 13,1%
р между 1:2						p<0,05

Кроме того, в аспиратах трахеального содержимого детей с БЛД, госпитализированных в 2012-2016 гг., определялись с частотой от 1,6% до 8,2% следующие возбудители: *E.Coli*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Elizabethkingia meningosept*, что подтверждает данные о колонизации патогенной микрофлоры на слизистой оболочке респираторного тракта у больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями.

105 детей из группы госпитализированных в 2012-2016гг. пациентов получили 1 или 2 полных курса пассивной иммунизации паливизумабом (ежемесячно в течение эпидсезона респираторной заболеваемости, 3-5 инъекций на курс), средний возраст к началу первого курса составил 5,7 мес, к началу повторного курса – 1 год 4,5 мес.

Таблица 7. Эффективность пассивной иммунизации специфичными моноклональными антителами против РСВИ у детей с БЛД

№ п/п	Эффекты паливизумаба	Число больных Абсолютное/%
1.	Не болели ОРИ до и после иммунизации специфичными моноклональными антителами против РСВИ	28/105 26,6%
2.	Болели ОРИ до иммунизации специфичными моноклональными антителами против РСВИ, перестали болеть на время иммунизации, возобновили ОРИ с прежней частотой по окончании иммунизации	40/105 37,8%
3.	Болели ОРИ до иммунизации, перестали болеть во время иммунизации и по окончании иммунизации	14/105 13,3%
	Всего с положительным эффектом (не заболели ОРИ в эпидсезон)	82/105 77,7%
4.	Иммунизация не повлияла на частоту ОРИ в эпидсезон во время иммунизации	21/105 20,2%
5.	Заболели ОРИ во время иммунизации, без подтверждения РСВИ	2/105 2,2%

Результаты представленные в таблице 7 свидетельствуют о том, что положительный эффект иммунизации паливизумабом отмечен у большинства пациентов (97 детей, 92,4%) и выразился в отсутствии ОРИ на время проведения иммунизации и, соответственно, в отсутствии обострений БЛД у 77,7% или их более легким течением у 20,2% за этот период.

Результаты анкетирования родителей продемонстрировали, что из 105 детей 40 детей до введения моноклональных антител против РСВИ болели ОРИ с разной частотой, не болели ОРИ во время курсов иммунизации, но по окончании введения моноклональных антител против РСВИ ОРИ возобновлялись с прежней частотой. Однако, по результатам экспресс диагностики с помощью тест-системы на определение РСВ, эпизоды ОРИ не были связаны с этим возбудителем. У 14 детей из наблюдавшихся 105 пациентов (13,3%), болевших ОРИ до иммунизации, эффект от введения моноклональных антител против РСВИ оказался стойким: ОРИ прекратились на время иммунизации и не возобновлялись по окончании введения препарата вплоть до 2,5 лет.

У 21 ребенка из 105 (20,2%) иммунизированных детей с непрерывно рецидивирующим течением БЛД и частыми ОРИ, введение моноклональных антител против РСВИ не сопровождалось уменьшением частоты обострений БЛД, однако отмечено уменьшение тяжести этих обострений. Во время проведения курса иммунизации моноклональными антителами против РСВИ только 2 ребенка из 105 (2,2%) заболели ОРИ, но они были верифицированы как не-РСВ-обусловленные.

Таким образом, проведение пассивной иммунизации специфическими моноклональными антителами против тяжелого течения РСВИ показало высокую клиническую эффективность. Серьезных нежелательных явлений у иммунизированных пациентов с БЛД отмечено не было. Препарат продемонстрировал высокую безопасность при его применении.

Огромную роль в предотвращении обострений бронхолегочной дисплазии играет активная иммунизация детей против значимых возбудителей респираторного спектра. Однако, в настоящее время среди детей с БЛД, госпитализированных в специализированные стационары, преобладают дети, получившие медицинский отвод от профилактических прививок. Небольшая доля этих детей прививается по индивидуальному графику с приоритетом вакцинации против пневмотропных инфекций.

В исследуемой нами группе пациентов с БЛД против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b вакцинирован 61 ребенок. Мальчиков было 35, девочек - 26. Классическая форма БЛД диагностирована у 23 из 61 (37,7%), новая – у 38 (62,3%). Тяжелое течение было у 8 (13,1%), среднетяжелое - у 36 (59,0%), легкое – у 17 (27,9%) пациентов. Гестационный возраст детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, равнялся 25-37 неделям, в среднем $28,6 \pm 0,3$ недели.

По результатам ретроспективной оценки медицинской документации составлена группа сравнения, включающая 60 недоношенных детей без БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae*. Гестационный возраст недоношенных без БЛД был от 26 до 36 недель, в среднем $33,4 \pm 0,3$ недели. В группе сравнения было 9 практически здоровых детей, у остальных пациентов диагностированы последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Результаты анкетирования их родителей

показали отсутствие госпитализаций, связанных с пневмококковой инфекцией, в этой группе пациентов.

Дети с БЛД, помимо вакцинации против *Streptococcus pneumoniae*, входящей в Национальный календарь РФ, получали вакцинацию против *Haemophilus influenzae* типа b как распространенного респираторного патогена.

Обнаружено, что недоношенные с БЛД вакцинируются позднее, по сравнению с недоношенными детьми без БЛД, в том числе против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b: средний возраст первой вакцинации у детей с БЛД составил $22,2 \pm 1,5$ мес, против $14,1 \pm 0,8$ мес. у недоношенных без БЛД ($p < 0,05$), средний возраст вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b $21,8 \pm 1,2$ против $12,36 \pm 1,1$ мес соответственно ($p < 0,05$) (рис.6). Доказана зависимость возраста первой вакцинации от гестационного возраста ребенка. Средний возраст первой вакцинации у детей с гестационным возрастом меньше или равным 28 неделям составил $24,6 \pm 1,8$ мес, у детей с гестационным возрастом больше 28 недель до 32 недель включительно - $18,6 \pm 5,2$ мес, у детей с гестационным возрастом больше 32 недель до 36 недель включительно - $16,5 \pm 6,0$ мес, различия высоко значимы (рис.7).

В нашем исследовании более половины недоношенных детей как с БЛД, так и без БЛД, получили вакцинацию против гемофильной и пневмококковой инфекции в качестве первой (70 из 121 – 57,8%).

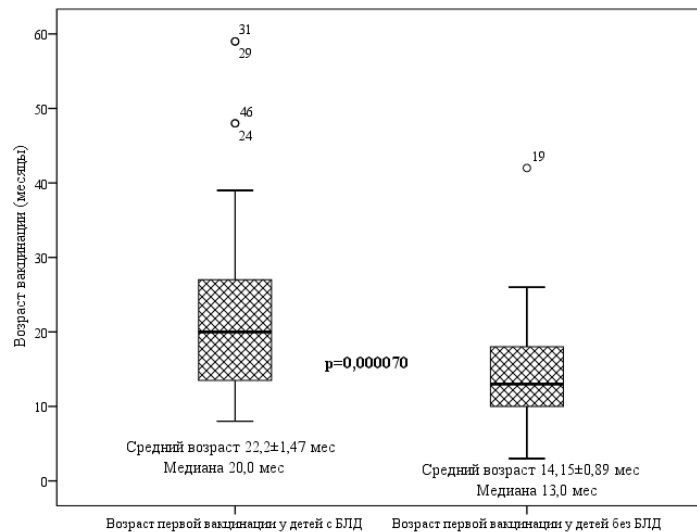


Рисунок 6. Возраст первой вакцинации у недоношенных детей с БЛД и без БЛД



Рисунок 7. Зависимость возраста первой вакцинации от гестационного возраста при рождении у детей с БЛД

Уровень охвата вакцинацией против *Streptococcus pneumoniae* среди детей с БЛД был выше (55%), по сравнению с недоношенными без БЛД (33%), $p < 0,05$. Среди недоношенных детей с БЛД побочных действий использованных вакцин не было, как и у детей группы сравнения. В течение 1-6 месяцев после вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b у вакцинированных не зарегистрировано случаев обострения БЛД или другой патологии и присоединения острых интеркуррентных заболеваний. У всех детей с БЛД не было после вакцинации случаев госпитализации по поводу респираторных эпизодов. В связи с полученными доказательствами эффективности и безопасности использованных вакцин можно рекомендовать их для вакцинации недоношенных детей, в том числе с БЛД, в том числе в качестве первой вакцинации.

По нашим данным, частота ОРИ у вакцинированных детей с БЛД сопоставима с таковой у вакцинированных недоношенных без БЛД: среди детей с БЛД часто (6 и более раз в год) болеют ОРИ 55%, редко болеют - 45%. Среди недоношенных без бронхолегочной дисплазии часто болеют ОРИ 47,9%, редко - 52,2%, различия с частотой у детей с БЛД не значимы ($p > 0,05$), но у детей с БЛД ОРИ чаще осложняются пневмонией, бронхитом, отитом: у детей с БЛД осложненные ОРИ отмечены у подавляющего большинства опрошенных (95%), среди недоношенных без БЛД ОРИ с осложнениями перенесли 47,8%, в сравнении с детьми с БЛД различия высоко значимы ($p = 0,000$). При раздельном анализе частоты пневмоний, бронхитов, отитов значимые различия между детьми с БЛД и недоношенными без БЛД выявлены для бронхита: среди детей с БЛД бронхит (как обострение основного заболевания) диагностирован в 50%, среди недоношенных детей без БЛД – в 26%, $p < 0,05$.

Из 61 ребенка с БЛД, вакцинированного против *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae*, к трем годам клинически здоровыми были 42 (69%), сформировали рецидивирующие или хронические заболевания бронхолегочной системы 19 из 61 (31%). Среди детей с БЛД, не вакцинированных против *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae* ($n = 56$), клиническое выздоровление в исходе БЛД к трем годам диагностировано у 29 из 56 (51,8%), хронические и рецидивирующие бронхолегочные заболевания сформировали 27 из 56 (48,2%), различия между вакцинированными и невакцинированными не значимы ($p > 0,05$), что вероятно связано с небольшим количеством наблюдений.

Среди вакцинированных и невакцинированных детей с БЛД проанализирована частота инвалидизации по данным анкетного опроса родителей. Из 17 невакцинированных детей с БЛД было 12 детей – инвалидов (70,5%), что было значимо больше ($p < 0,05$) по сравнению с вакцинированными детьми с БЛД (7 из 19 – 36,8%), что подтверждает эффективность активной иммунизации данного контингента больных. Значимых различий в причинах инвалидизации между группами вакцинированных и невакцинированных детей с БЛД не выявлено: из 7 вакцинированных детей – инвалидов причиной инвалидизации у 1 ребенка была БА (14,2%), ДЦП – у 3, задержка психомоторного развития и задержка речевого развития - у 2х, сниженное зрение – у 1 ребенка. Всего причины инвалидизации, связанные с сопутствующими заболеваниями, были у 6 из 7 больных (85,7%). Среди невакцинированных детей – инвалидов с БЛД причиной инвалидизации у 4 х из 12 (33,3%) были заболевания бронхолегочной системы, у 8 из 12 (66,7%) – ДЦП. Таким образом, среди вакцинированных детей БЛД являлась

основной причиной инвалидизации детей в 2 раза реже, чем среди невакцинированных пациентов с данной патологией.

У 32 детей с БЛД количественным иммуноферментным методом исследован уровень специфических IgG антител к капсульным полисахаридам пневмококка и уровень специфических IgG антител к капсульным полисахаридам *Haemophilus influenzae type b* до вакцинации, и через 1 и 3-6 месяцев после вакцинации. В среднем уровень специфических антител к *Streptococcus pneumoniae* до вакцинации составил $0,02 \pm 0,03$ мг/л, через 1 месяц после вакцинации уровень антител значимо ($p < 0,01$) увеличился и составил в среднем $12,9 \pm 2,3$ мг/л. Через 3-6 мес. после вакцинации уровень антител к пневмококку еще повысился, достигнув в среднем $14,2 \pm 3,8$ мг/л.

Средний уровень антител к *Haemophilus influenzae type b* до вакцинации составил $0,13 \pm 0,02$ мг/л, не достигая защитного уровня. Через 1 месяц после вакцинации уровень антител к гемофильной инфекции увеличился в среднем до $3,3 \pm 0,8$ мг/л, значимо ($p < 0,01$) превысив исходный уровень (до вакцинации), достигнув уровня, необходимого для долгосрочной защиты. Через 3-6 мес после вакцинации уровень антител к *Haemophilus influenzae type b* продолжал увеличиваться и составил в среднем $6,9 \pm 0,1$ мг/л ($n=5$), без значимых отличий от уровня, достигнутого через месяц после вакцинации ($p > 0,05$), но существенно превышая исходный уровень ($p < 0,01$).

Таблица 8. Уровень специфических IgG антител к *St. pneumoniae* (мг/л) в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении у пациентов с БЛД

Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей в зависимости от срока гестации (мг/л)					
До вакцинации (n=32)		Через 1 мес после вакцинации (n=22)		Через 3 - 6 мес после вакцинации (n=20)	
<28 нед	>28 нед	<28 нед	>28 нед	<28 нед	>28 нед
$0,03 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,00$	$13,9 \pm 3,7$	$11,7 \pm 5,2$	$13,5 \pm 3,4$	$14,9 \pm 4,0$
Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей в зависимости от массы тела при рождении (мг/л)					
<1 000 г	>1 000 г	<1 000 г	>1 000 г	<1 000 г	>1 000 г
$0,02 \pm 0,09$	$0,03 \pm 0,01$	$15,3 \pm 5,1$	$11,1 \pm 5,2$	$14,5 \pm 4,3$	$14,1 \pm 4,0$

При анализе полученных данных не выявлено значимых различий в уровне специфических антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* до вакцинации и после вакцинации как между детьми с БЛД с гестационным возрастом ≤ 28 и > 28 нед ($p=0,125$), так и между детьми с БЛД с массой тела $\leq 1 000$ и $> 1 000$ г ($p=0,068$). (Табл.8).

Таблица 9. Уровень специфических IgG антител к *Haemophilus influenzae* типа b (мг/л) в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении у детей с БЛД

Уровень IgG к Hib у детей в зависимости от срока гестации (мг/л)			
До вакцинации (n=32)		Через 1 месяц после вакцинации (n=22)	
<28 нед	>28 нед	<28 нед	>28 нед
$0,25 \pm 0,14$	$0,13 \pm 0,02$	$5,01 \pm 1,58$	$1,58 \pm 0,98$
Уровень IgG к Hib у детей в зависимости от массы тела при рождении (мг/л)			
<1000г	>1000г	<1000г	>1000г
$0,14 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	$4,80 \pm 1,69$	$1,43 \pm 1,16$

Значимых различий в уровне специфических IgG антител к *Haemophilus influenzae* типа b как до вакцинации, так и после вакцинации как между детьми с БЛД с гестационным возрастом меньше и больше 28 нед ($p=0,137$), так и между детьми с БЛД с массой тела меньше и больше 1000 г, также не обнаружено ($p=0,078$). (Табл.9).

Таким образом, недоношенные дети с БЛД, включенные в данное исследование, продемонстрировали адекватный иммунный ответ на вакцинацию против респираторных патогенов (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b), характеризующийся достижением защитного уровня антител к соответствующим возбудителям через 1 месяц после вакцинации, через 3-6 месяцев после вакцинации отмечено нарастание уровня антител, что подтверждает стойкость и значимость иммунного ответа у недоношенных детей с БЛД. Настоящим исследованием доказана не только высокая иммунологическая эффективность активной и пассивной иммунизации против респираторных патогенов у недоношенных детей с БЛД, но и ее безопасность.

Выводы.

1. Начиная с 2012 г., в федеральный центр по сравнению с периодом 2006-2011 гг., госпитализируется больше детей с гестационным возрастом менее 28 недель и с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (54,3% и 75,8% соответственно), преобладающей является новая форма заболевания (62,5%) и среднетяжелое течение болезни (55,2%), характерное как для новой, так и для классической формы, что, вероятно, является отражением современных особенностей течения БЛД.
2. Тяжелое течение БЛД отмечается у детей, родившихся ранее 28 недели гестации с массой тела менее 1000 г и внутрижелудочковым кровоизлиянием в анамнезе, у трети этих пациентов отмечается осложнение в виде вторичной легочной гипертензии. Данные показатели являются факторами риска хронизации бронхолегочного процесса в исходе БЛД.
3. Динамика выраженности структурных изменений в легких, выявляемая методом КТ органов грудной полости и оцененная в баллах, свидетельствует об их регрессе по мере роста ребенка. Регресс новой формы идет более быстрыми темпами, начиная со второго полугодия жизни, регресс классической формы отмечается только на третьем году жизни. Полного разрешения структурных изменений в легочной ткани, в том числе и у пациентов с клиническим выздоровлением, к трем годам жизни не достигается.
4. Больше половины детей с БЛД (60,5%) формируют к 3-м годам рецидивирующие и хронические болезни органов дыхания: рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом или хронический бронхит (44,7%), локальный пневмофиброз (13,5%), реже - другую хроническую бронхолегочную патологию. Частота клинического выздоровления или формирования хронической бронхолегочной патологии не зависит от формы БЛД, но зависит от тяжести ее течения. Клиническое выздоровление к 3-м годам наступает у 39,5% пациентов с БЛД, имевших легкое или среднетяжелое течение заболевания. Частота формирования бронхиальной астмы у пациентов с БЛД к 3-м годам жизни не превышает популяционную (2,3%), с тенденцией к ранней манифестации.
5. По результатам анкетного опроса родителей пациентов, перенесших БЛД, показано, что 48,9% этих детей в возрасте старше 3-х лет являются инвалидами. Инвалидность, обусловленная последствиями перенесенной БЛД, отмечается у 15,6%, в остальных случаях инвалидизирующими являются коморбидные состояния (детский церебральный паралич, эпилепсия, задержка психомоторного и речевого развития, патология зрительного анализатора).

Тяжелое отставание (ниже 3 перцентиля) в физическом развитии выявлено только у детей-инвалидов (11,8%).

6. В назофарингеальных мазках детей с БЛД вне обострения в эпидемические сезоны респираторной заболеваемости с высокой частотой выявляются как вирусные, так и бактериальные возбудители респираторного спектра: в 36,4% и 59% случаев соответственно. Наиболее часто обнаруживается *Staphylococcus aureus* (61,4%), реже *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* - в 11,4% и 9,8 % случаев соответственно. У детей с БЛД, госпитализированных с обострением заболевания, при исследовании назофарингеальных мазков и аспирата трахеального содержимого наиболее часто выявляется *Staphylococcus aureus* (53,2% и 31,2% случаев соответственно), *Streptococcus pneumoniae* (10,8% и 9,8% соответственно), *Haemophilus influenzae* (7,5 % и 13,1% случаев соответственно), *Klebsiella pneumoniae* (9,2% и 19,7% случаев соответственно), что подтверждает высокую актуальность вакцинации детей с БЛД против респираторных возбудителей.
7. РСВ обнаружен у 4,5% детей с БЛД, обследованных амбулаторно вне обострения заболевания, среди госпитализированных детей с БЛД РСВ обнаруживался у 4,7% в 2006-2011гг. и у 1,9% у госпитализированных в 2012-2016гг. Пассивная иммунизация специфическими моноклональными антителами против тяжелого течения РСВИ показала свою безопасность и эффективность у детей с бронхолегочной дисплазией первых 2х лет жизни, что выразилось в отсутствии эпизодов РСВИ и обострений БЛД на ее фоне у иммунизированных больных, получивших от 3 до 5 введений антител в течение эпидемических сезонов респираторной заболеваемости.
8. Вакцинация детей с БЛД против респираторных патогенов (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b) вне обострения заболевания показала свою безопасность (отсутствие серьезных нежелательных явлений у иммунизированных детей как непосредственно после вакцинации, так и через 1 месяц после нее) и эффективность (в течение 1-6 месяцев после вакцинации не зарегистрировано случаев обострения БЛД или другой патологии и присоединения острых интеркуррентных заболеваний), при этом содержание антител против указанных патогенов у недоношенных пациентов достигает защитного уровня.
9. В настоящее время особенностями вакцинации детей с БЛД, по сравнению с вакцинацией недоношенных детей без БЛД, являются: более позднее начало вакцинации (в $22,2 \pm 1,5$ мес против $14,1 \pm 0,8$ мес), более широкий охват вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b (55% против 33%), использование вакцинации против пневмотропных инфекций в качестве первой у 70% пациентов. Для недоношенных детей с БЛД и без БЛД обнаружена зависимость возраста начала вакцинации от гестационного возраста при рождении: наиболее поздно (в $24,0 \pm 1,7$ мес) начинают вакцинироваться дети, родившиеся до 28 недель гестации.

Практические рекомендации.

1. Детям с БЛД до 2-х летнего возраста, в том числе недоношенным детям, в респираторно значимый эпидемический сезон, помимо пассивной иммунизации специфическими моноклональными антителами против тяжелого течения РСВ-инфекции, проводимой согласно современным клиническим рекомендациям, показана вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b, в том числе в качестве первой вакцинации, предпочтительно на первом году жизни (в I полугодии, начиная с 2 месяцев постконцептуального возраста). Вакцинация проводится вне обострения БЛД.
2. Целесообразен индивидуальный график вакцинации больного с БЛД, в составлении которого должны участвовать: педиатр, пульмонолог, вакцинолог и невролог. Дети с БЛД с частыми обострениями и тяжелыми коморбидными состояниями, прежде всего с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, имеют высокий риск обострения основного заболевания на фоне ОРИ, поэтому подлежат иммунизации в приоритетном порядке.
3. Физическое развитие детей с БЛД должно мониторироваться регулярно с учетом постконцептуального возраста и сопровождаться коррекцией питания.
4. Разработанная электронная карта больного с БЛД может быть рекомендована для создания базы данных пациентов с БЛД отдельных лечебных учреждений и объединенной Всероссийской базы данных, как инструмента для продолжения когортных исследований по проблеме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Казакова К.А. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы // Педиатрическая фармакология – 2016. –т.13.-№4. с. 367-372.**
2. **Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Акоев Ю.С., Давыдова И.В., Мигали А.В., Студеникин В.М., Лазарева С.П. Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых 3 лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования // Педиатрическая фармакология – 2016. – т. 13. -№5. с. 431-435.**
3. **Рогова О.А., Бакрадзе М.Д., Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Казакова К.А. // Диагностика и лечение аспирационного синдрома у детей раннего возраста // Фарматека: пульмонология/ЛОР/ОРВИ/инфекционные заболевания – 2016.№ 4.(317) с. 56-61.**
4. **Мигали А.В., Казакова К.А., Акоев Ю.С., Студеникин В.М., Варичкина М.А., Акоева Д.Ю. К вопросу о медико-социальных аспектах реабилитации глубоко недоношенных детей в раннем возрасте // Российский педиатрический журнал -2017. – т.20. –№1. с. 30-34.**
5. **Казакова К.А., Акоев Ю.С., Мигали А.В., Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С. Проявление и динамика сопутствующей патологии у детей с БЛД // XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - 2016.**
6. **Kazakova K., Akoev Y., Migali A., Davydova I., Namazova-Baranova L. Clinical manifestations and dynamics of co-morbidity with bronchopulmonary dysplasia – longitudinal clinical study // 28th International Congress of Pediatrics (Vancouver 2016)**
7. **Kazakova K.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V., Kustova O.V., Migali A.V. Adjective assessment of factors impacting on BPD severity // 8th**

Europaediatrics Congress jointly held with, The 13th National Congress of Romanian Pediatrics Society (Romania 2017). Archives of Disease in Childhood Jun 2017, 102 (Suppl 2) A 155-A156.

8. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Казакова К.А., Ткаченко Н.Е., Акоев Ю.С. Иммунизация больных с бронхолегочной дисплазией против респираторных патогенов. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (4): 245-249.

9. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Акоев Ю.С., Федосеенко М.В., Ткаченко Н.Е., Филянская Е.Г., Лубов В.Н. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2018. т.15. -№1. с. 42-48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА - Бронхиальная астма

БЛД - Бронхолегочная дисплазия

ВЖК - Внутривентрикулярное кровоизлияние

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВРТ - Вспомогательные репродуктивные технологии

ДЦП – Детский церебральный паралич

ЗПМР – Задержка психомоторного развития

КТ ОГП – Компьютерная томография органов грудной полости

ЛГ - Легочная гипертензия

МКБ - Международная классификация болезней

РСВИ - Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

ОАП - Открытый артериальный проток

ООО - Открытое овальное окно

ОНМТ – Очень низкая масса тела

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ПП ЦНС – Перинатальное поражение ЦНС

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

ССС - Сердечно-сосудистая система

ЦНС - Центральная нервная система

ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России - Федеральное государственное автономное учреждение" Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ЭНМТ – Экстремально низкая масса тела

Hib - *Haemophilus influenzae* типа b

SP- *Streptococcus pneumoniae*