

В.А. Петрова<sup>2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Д.С. Русинова<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Детская городская поликлиника № 133 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

# О протективной роли вакцинации против туберкулеза и гепатита В в профилактике развития atopического дерматита: отчет о промежуточных результатах проспективного когортного исследования

**Автор, ответственный за переписку:**

Петрова Вероника Александровна, заведующая учебной лабораторией кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** elveur@gmail.com

**Обоснование.** В исследованиях показано, что вакцинация в первые часы/дни после рождения сдвигает иммунный ответ с внутриутробного Th2 в сторону активации Th1-типа и уменьшает риск развития atopических состояний. Однако опубликованных данных проспективных исследований в этой области нами найдено не было. **Цель исследования** — оценить наличие отрицательной связи между вакцинацией против туберкулеза и гепатита В в первые часы и дни жизни и реализацией atopического дерматита у детей раннего возраста. **Методы.** Проводится сплошное проспективное исследование когорты детей, рожденных с апреля по июнь 2021 г. и наблюдающихся в одной городской поликлинике. В декретированные сроки анализировались данные 307 историй развития ребенка (ф. 112/у), карт профилактических прививок (ф. 063/у), обменных карт беременной, роженицы и родильницы (ф. 113/у-20, талон № 3) и выписок из истории развития новорожденного. Оценивались вакцинальный статус ребенка (по времени проведения вакцинации против туберкулеза и гепатита В), наличие факторов риска, предрасполагающих к развитию atopического заболевания, и наличие диагноза atopического дерматита. **Результаты.** Atopический дерматит (АтД) к возрасту 1 года достоверно реже диагностирован у младенцев в группе вакцинированных BCG-M в родильном доме, чем у вакцинированных позднее или не вакцинированных вовсе (15,2% против 66 и 35,7% соответственно;  $p < 0,01$ ). Среди детей, имеющих факторы риска развития atopического заболевания, АтД также развивался у детей, привитых против туберкулеза в роддоме, чем у вакцинированных позднее или невакцинированных (18, 75 и 62,5% соответственно;  $p < 0,01$ ). В группе детей, вакцинированных против гепатита В в родильном доме, доля имеющих к 12 мес диагноз АтД значимо меньше, чем у вакцинированных позднее и у невакцинированных (17,6, 44,9 и 31,8% соответственно;  $p < 0,01$ ). Среди детей из групп риска развития atopического заболевания этот показатель составляет соответственно 24, 50 и 44,4% ( $p = 0,043$ ). Также показано, что своевременная вакцинация обеими вакцинами в раннем неонатальном периоде значимо снижает риск реализации АтД в общей популяции младенцев по сравнению с отсутствием вакцинации или выполнением только одной прививки (относительный риск [ОР] 0,374; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,253–0,552;  $p < 0,01$ ), а развитие этого заболевания у детей из группы atopического риска менее вероятно при своевременной вакцинации (20,8% против 53,3%; ОШ = 0,252; 95% ДИ 0,145–0,440; ОР = 0,374; 95% ДИ 0,253 – 0,552;  $p < 0,01$ ). **Заключение.** Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном снижении риска развития АтД при своевременном проведении иммунопрофилактики против туберкулеза и гепатита В, особенно у детей из группы atopического риска. В настоящий момент исследование продолжается.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, atopический дерматит, BCG-M, гепатит В, туберкулез

**Для цитирования:** Петрова В.А., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Русинова Д.С. О протективной роли вакцинации против туберкулеза и гепатита В в профилактике развития atopического дерматита: отчет о промежуточных результатах проспективного когортного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):8–16. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2525>

## ОБОСНОВАНИЕ

Проводимая в рамках национального календаря профилактических прививок (НКПП) иммунизация против туберкулеза и гепатита В в первую неделю жизни младенца позволила за последние 15 лет достичь существенного снижения заболеваемости детского населения

острым гепатитом В и переломить ситуацию с эпидемиологическим неблагополучием по туберкулезной инфекции. В частности, заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет активной формой туберкулеза снизилась с 16,5 случаев на 100 000 детского населения в 2005 г. до 6,2 случая в 2020 г. [1]. Заболеваемость острым

вирусным гепатитом В у детей за эти годы сократилась с 65,8 случая на 100 000 до 3,8 случая соответственно [1]. Этим успехам иммунопрофилактики способствовало поддержание высокого уровня охвата прививками в подлежащей вакцинации возрастной когорте детей.

В свою очередь, регистрируемый значимый рост аллергической заболеваемости на планете в последние два десятилетия способствует появлению и поддержанию среди населения обывательских заблуждений о вероятной причинной связи между растущим уровнем проводимых прививок и увеличением числа случаев аллергической патологии среди детей [2].

Несмотря на существующую позицию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о том, что вакцины не приводят к росту аллергических заболеваний среди привитых детей [3], до сих пор единого мнения ученых по этому вопросу нет. Часть исследований отрицает протективную роль вакцинации в отношении развития атопических состояний [4]. Тем не менее, есть ряд публикаций, демонстрирующих незначительное снижение распространенности различных форм аллергической патологии у детей, получивших вакцинацию против туберкулеза в раннем неонатальном возрасте [5–7].

В настоящее время активно исследуются так называемые неспецифические эффекты вакцинопрофилактики [8]. Одним из них является сдвиг иммунного ответа в сторону активации Th1-типа, который может способствовать снижению предрасположенности к развитию аллергических заболеваний [9].

После рождения у ребенка наблюдается физиологическое преобладание Th2-типа, без которого невозможно нормальное вынашивание беременности [10]. Из-за ряда барьеров иммунная система новорожденного не может переключиться на взрослый тип иммунного ответа [10–12]. Поскольку вакцинация против туберкулеза и гепатита В способна активировать Th1-тип иммунного ответа, проведение ее в раннем неонатальном периоде может снижать риск развития атопического дерматита (АтД) у детей в старшем возрасте.

Помимо вакцинации, на развитие АтД влияют такие факторы, как время прикладывания новорожденного к груди и продолжительность грудного вскармливания, способ родоразрешения, прием антибактериальных препаратов, особенно на ранних этапах жизни, и наследственный алергоанамнез [13–15].

Согласно статистическим данным Т.А. Севостьяновой, лишь 75,2% всех живорожденных российских детей, не имеющих противопоказаний и отказов родителей, получили вакцинацию против туберкулеза вовремя, в условиях родильного дома, что ниже уровня 95%, рекомендованного ВОЗ [16]. В исследовании [17] также отмечается недостаточный охват профилактическими прививками в рамках НКПП.

Изучение возможной отрицательной связи между вакцинацией против туберкулеза и гепатита В и развитием аллергических болезней даст дополнительные аргументы в поддержку своевременного проведения иммунопрофилактики как для медицинских работников, так и для родителей в целях обеспечения должной защи-

Veronika A. Petrova<sup>2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Dina S. Rusinova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Children's City Outpatient's Clinic №133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

## Protective Role of Vaccination against Tuberculosis and Hepatitis B in Prevention of Atopic Dermatitis: Report on Intermediate Results of Prospective Cohort Study

**Background.** Studies have shown that vaccination in the first hours/days after birth shifts the immune response from intrauterine Th2 towards Th1-type activation and reduces the risk of atopic conditions. However, we did not find published data from prospective studies on this topic. **Objective.** The aim of the study is to define the presence of negative correlation between vaccination against tuberculosis and hepatitis B in the first hours/days of life and atopic dermatitis development in infants. **Methods.** Continuous prospective study of children cohort born from April to June 2021 and observed in one outpatient's clinic was carried out. Data from 307 infant's records (F. 112/y), vaccination record cards (F. 063/y), prenatal and delivery records (F. 113/y-20, section № 3), and neonatal discharge summaries were analyzed for the decreed period. The child vaccination status (by the time of vaccination against tuberculosis and hepatitis B), presence of risk factors for allergic disease development, and presence of atopic dermatitis were evaluated. **Results.** Atopic dermatitis (AD) was significantly less likely to be diagnosed by the age of 1 year in infants from the group of BCG-M vaccinated at maternity hospital than in those vaccinated later or not vaccinated at all (15.2% versus 66% and 35.7%, respectively;  $p < 0,01$ ). AD was less likely to develop in children with risk factors for allergic disease who were vaccinated against tuberculosis in the maternity hospital than in those vaccinated later or unvaccinated at all (18, 75 and 62.5%, respectively;  $p < 0,01$ ). The ratio of children with diagnosed AD by the age of 12 months was significantly less in the group of children vaccinated against hepatitis B in the maternity hospital than in those vaccinated later or unvaccinated at all (17.6, 44.9 and 31.8%, respectively;  $p < 0,01$ ). These ratios for children with risk of allergic disease development were 24%, 50% and 44.4%, respectively ( $p = 0,043$ ). It has also been shown that timely vaccination with both vaccines in the early neonatal period significantly reduces the risk of AD in general infant population compared to non-vaccinated individuals or those who had only one vaccine (odds ratio [OR] 0.374; 95% confidence interval [CI] 0.253-0.552;  $p < 0,01$ ). Whereas the disease development in children with allergic risk is less likely with timely vaccination (20.8% versus 53.3%; OR = 0.252; 95% CI 0.145–0.440; OR = 0.374; 95% CI 0,253–0,552;  $p < 0,01$ ). **Conclusion.** The obtained results may indicate possible risk reduction for AD development due to timely preventive vaccination against tuberculosis and hepatitis B, especially in children with allergic risk. The study is currently ongoing. **Keywords:** preventive vaccination, atopic dermatitis, BCG-M, hepatitis B, tuberculosis

**For citation:** Petrova Veronika A., Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Rusinova Dina S. Protective Role of Vaccination against Tuberculosis and Hepatitis B in Prevention of Atopic Dermatitis: Report on Intermediate Results of Prospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):8–16. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2525>

ты детей от инфекционных заболеваний, в том числе детей, имеющих риск ранней манифестации аллергической патологии.

### Цель исследования

Оценить наличие отрицательной связи между вакцинацией против туберкулеза и гепатита В и развитием атопического дерматита у детей.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» и НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Запланированный период наблюдения — 2 года. В данной статье публикуются предварительные результаты, полученные за 1 год наблюдения.

В сплошное проспективное исследование были включены 307 детей, соответствующих критериям включения (рис. 1) и наблюдающихся в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ». Исключены в течение года 12 детей в связи со сменой места жительства.

Пациенты были разделены на следующие группы:

- по вакцинальному статусу (вакцинированы против туберкулеза и/или гепатита В в родильном доме, вакцинированы против туберкулеза и/или гепатита В в течение первого года жизни, не вакцинированы против туберкулеза и гепатита В);

- по наличию или отсутствию предрасполагающих к развитию АТД факторов (отягощенный семейный аллергоанамнез, позднее прикладывание к груди, прием антибактериальных препаратов во время беременности, рождение путем кесарева сечения).

Оценка состояния здоровья детей (наличие или отсутствие АТД), сведений о прививках и факторах риска проводилась на основе данных, полученных из истории развития ребенка (ф. 112/у), выписки из истории развития новорожденного, сертификатов профилактических прививок (ф. 156/у-93), обменной карты беременной, роженицы и родильницы (ф. 113/у-20, талон № 3) в декретированные сроки (см. рис. 1).

В данном исследовании не оценивалось возможное влияние приема антибиотиков после рождения ребенка в связи с невозможностью получить достоверные сведения из амбулаторной карты (в том числе учесть самостоятельный прием препаратов без назначения врача поликлиники в случае самолечения). Продолжительность периода грудного вскармливания и сроки введения прикорма не оценивались, поскольку получить достоверные данные из медицинской карты не представлялось возможным. Также не анализировались данные о степени тяжести течения АТД и проводимой терапии в зависимости от вакцинального статуса, поскольку эта информация была корректно представлена в медицинской документации не у всех пациентов.



Выбыли 12 детей (смена места жительства),  $n = 295$

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Записей о случаях пищевой аллергии и других атопических заболеваний (кроме АТД) в ходе исследования у пациентов выявлено не было. На момент промежуточной оценки результатов исследования в августе 2022 г. в исследовании продолжают участвовать 295 детей.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- получено согласие законных представителей;
- дети, рожденные в период с апреля по июнь 2021 г., постоянно наблюдающиеся в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ»;
- не имеющие абсолютных медицинских противопоказаний к вакцинации;
- не имеющие обоснованных временных медицинских противопоказаний к вакцинации при рождении;
- рожденные на сроке гестации > 35 нед.

##### Критерии исключения:

- смена медицинской организации, в которой наблюдается ребенок;
- отзыв согласия законных представителей на любом этапе исследования.

#### Исходы исследования

##### Основной исход исследования

Риск развития атопического дерматита в возрасте от 0 до 12 мес.

#### Методы регистрации исходов

Проводился анализ историй развития ребенка (ф. 112/у), изучались выписки из истории развития новорожденного для определения сведений о проведенной вакцинации против туберкулеза и гепатита В, наличия или отсутствия диагнозов с кодом L20.8 и L20.9 «Атопический дерматит».

#### Этическая экспертиза

Учитывая, что в отношении дизайна исследование характеризуется как полностью неинтервенционное, наблюдательное проспективное, субъектом исследования является медицинская документация, а задачи исследования включают анализ деперсонализированных данных, экспертиза протокола исследования в этическом комитете не проводилась. Родители пациентов подписывали согласие на обработку персональных данных согласно п. 4 ст. 10 Федерального закона от 27 июля

2006 г. № 152-ФЗ (ред. от 14 июля 2022 г.) «О персональных данных».

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ был выполнен с использованием аналитического пакета Microsoft Office Excel 2010 и программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при анализе четырехпольных таблиц сопряженности — с помощью точного критерия Фишера. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В качестве количественной меры воздействия при сравнении относительных значений использовались показатели отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР), для которых рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ). Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 307 детей, за первый год наблюдения были 12 детей в связи с переменой места жительства. Основные характеристики всех групп представлены в табл. 1.

Из группы с АТД аллергоанамнез был отягощен у 18 детей, рождены путем кесарева сечения 78 детей, не приложены к груди в родильном зале 23 ребенка (7 из них — по причине положительного теста на COVID-19 у матери, 16 — по тяжести состояния матери) и у 20 детей матери принимали антибиотики во время беременности. Хотя бы один из факторов аллергического риска имели 93 ребенка.

##### Основные результаты исследования

При анализе данных выявлен факт несвоевременной вакцинации против туберкулеза и гепатита В (обе вак-

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Показатель	Количество исследуемых	
	n	%
Мальчики/девочки	155/140	52,5/47,5
Имеют факторы риска развития АТД	93	31,5
Имеют диагноз АТД (из них имеют факторы риска)	73 (34)	24,7 (11,5)
BCG-M в родильном доме	231	78,3
V1ГепВ в родильном доме	204	69,2
Обе вакцины в родильном доме	203	68,8
BCG-M на первом году жизни	50	16,9
V1ГепВ на первом году жизни	69	23,3
Не вакцинированы BCG-M	14	4,7
Не вакцинированы V1ГепВ	22	7,5%

Примечание. BCG-M — вакцинация против туберкулеза, ГепВ — вакцинация против гепатита В, АТД — атопический дерматит.

Note. BCG-M — vaccination against tuberculosis, HepB (GenB) — vaccination against hepatitis B, AD (АТД) — atopic dermatitis.

цины сделаны в роддоме лишь у 68,8% детей), а также отмечен недостаточный охват первой вакцинацией против гепатита В к 12 мес (92,5%). Диагноз АтД выявлен у 24,7% младенцев первого года жизни, в том числе у 11,5% детей из группы риска.

Была проанализирована связь между наличием вакцинации, возрастом ребенка при ее проведении и заболеваемостью АтД в следующих подгруппах: в общей популяции младенцев и у предрасположенных к АтД детей.

**Выявлено, что выполнение вакцинации против туберкулеза в раннем неонатальном периоде значительно уменьшает вероятность манифестации АтД на первом году жизни ребенка — как в общей популяции, так и в группе высокого аллергического риска** (табл. 2, 3). Вакцинация против туберкулеза, выполненная в более поздние сроки, не имеет протективного значения. Связь статистически значима,  $p < 0,01$ .

Также выявлено, что **риск развития АтД значительно снижается при выполнении вакцинации против гепатита В в родильном доме независимо от наличия у ребенка факторов аллергического риска** (табл. 4, 5). При этом вакцинация, выполненная позднее, такого

влияния не оказывает. Связь статистически значима при уровне значимости  $p < 0,01$ .

Проведение в раннем неонатальном периоде обеих вакцинаций, против туберкулеза и гепатита В, значительно снижает риск развития АтД на первом году жизни у детей как в общей популяции, так и в группе высокого риска развития атопии по сравнению с выполнением лишь одной из них или отсутствием и той и другой прививки (табл. 6, 7).

**Риск развития АтД у детей в общей популяции, своевременно вакцинированных в родильном доме, значительно ниже, чем при отсутствии полноценной вакцинации** (ОШ = 0,252; 95% ДИ 0,145–0,440; ОР = 0,374; 95% ДИ 0,253–0,552;  $p < 0,01$ ).

**Развитие АтД менее вероятно у детей из групп аллергического риска при проведении своевременной вакцинации BCG-M и против гепатита В обеими вакцинами** (ОШ = 0,230, 95% ДИ 0,093–0,572; ОР = 0,391, 95% ДИ 0,211–0,723;  $p < 0,01$ ).

Сравнение числа случаев АтД у детей на первом году жизни в зависимости от времени проведения вакцинации против туберкулеза и гепатита В представлено на рис. 2–4. Статистически значимые отличия между

**Таблица 2.** Частота случаев атопического дерматита у детей в общей популяции в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза,  $n = 295$

**Table 2.** Incidence of atopic dermatitis in children in the general population in accordance with status of vaccination against tuberculosis,  $n = 295$

Вакцинация против туберкулеза	Атопический дерматит				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	%	n	%	
Выполнена в роддоме	35/231	15,2	196/231	84,8	< 0,01
Выполнена позже	33/50	66	17/50	34	
Отсутствует	5/14	35,7	9/14	64,3	

*Примечание.* <\*> — здесь и в табл. 3–5 сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

*Note.* <\*> — hereinafter in Tables 3–5 comparison of percentages in analysis of multifield contingency tables was performed via Pearson chi-squared test.

**Таблица 3.** Частота случаев атопического дерматита у детей, имеющих хотя бы один фактор риска развития АтД, в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза,  $n = 93$

**Table 3.** Incidence of atopic dermatitis in children with at least one AD risk factor in accordance with status of vaccination against tuberculosis,  $n = 93$

Вакцинация против туберкулеза	Атопический дерматит				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	%	n	%	
Выполнена в роддоме	11/61	18	50/61	82	< 0,01
Выполнена позже	18/24	75	6/24	25	
Отсутствует	5/8	62,5%	3/8	37,5	

**Таблица 4.** Частота случаев атопического дерматита у детей в общей популяции в зависимости от статуса вакцинации против гепатита В,  $n = 295$

**Table 4.** Incidence of atopic dermatitis in children in the general population in accordance with status of vaccination against hepatitis B,  $n = 295$

Вакцинация против гепатита В	Атопический дерматит				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	%	n	%	
Выполнена в роддоме	36/204	17,6	168/204	82,4	0,043
Выполнена позже	31/69	44,9	38/69	55,1	
Отсутствует	7/22	31,8	15/22	68,2	

**Таблица 5.** Частота случаев атопического дерматита у детей, имеющих хотя бы один фактор риска развития АД, в зависимости от статуса вакцинации против гепатита В,  $n = 93$

**Table 5.** Incidence of atopic dermatitis in children with at least one AD risk factor in accordance with status of vaccination against hepatitis B,  $n = 93$

Вакцинация против гепатита В	Атопический дерматит				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	%	n	%	
Выполнена в роддоме	12/50	24	38/50	76	< 0,01
Выполнена позже	17/34	50	17/34	50	
Отсутствует	4/9	44,4	5/9	55,6	

**Таблица 6.** Частота случаев атопического дерматита у детей в общей популяции в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза и гепатита В,  $n = 295$

**Table 6.** Incidence of atopic dermatitis in children in the general population in accordance with status of vaccination against tuberculosis and hepatitis B,  $n = 295$

Отсутствие, моновакцинация или обе вакцины	Атопический дерматит				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	%	n	%	
В роддоме выполнены обе прививки	33/203	16,3	170/203	83,7	< 0,01
В роддоме вакцинация отсутствует или выполнена только одна прививка	40/92	43,5	52/92	56,5	

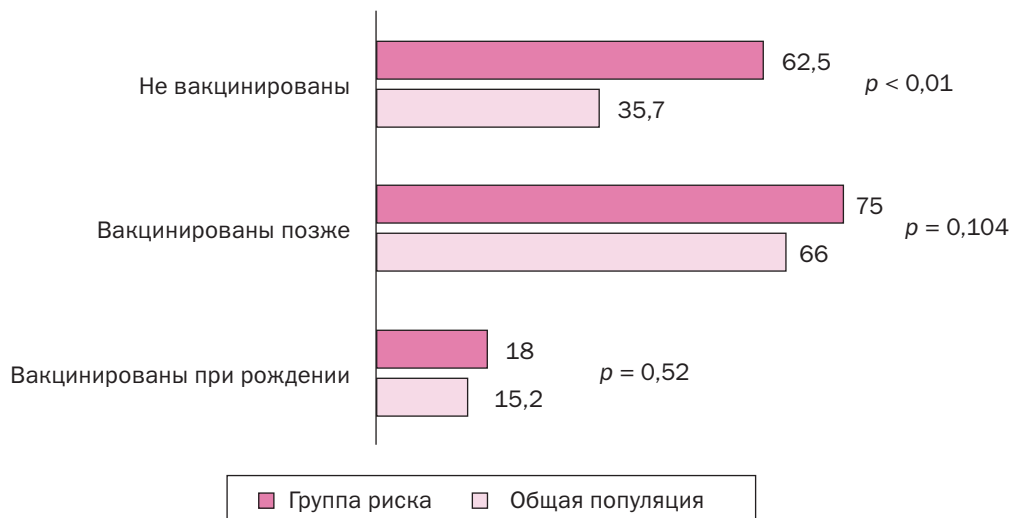
Примечание. <\*> — здесь и в табл. 7 сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера.

Note. <\*>— hereinafter in Table 7 comparison of percentages in the analysis of confusion matrices was performed via Fischer’s exact test.

**Таблица 7.** Частота случаев атопического дерматита у детей из группы высокого аллергического риска в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза и гепатита В,  $n = 93$

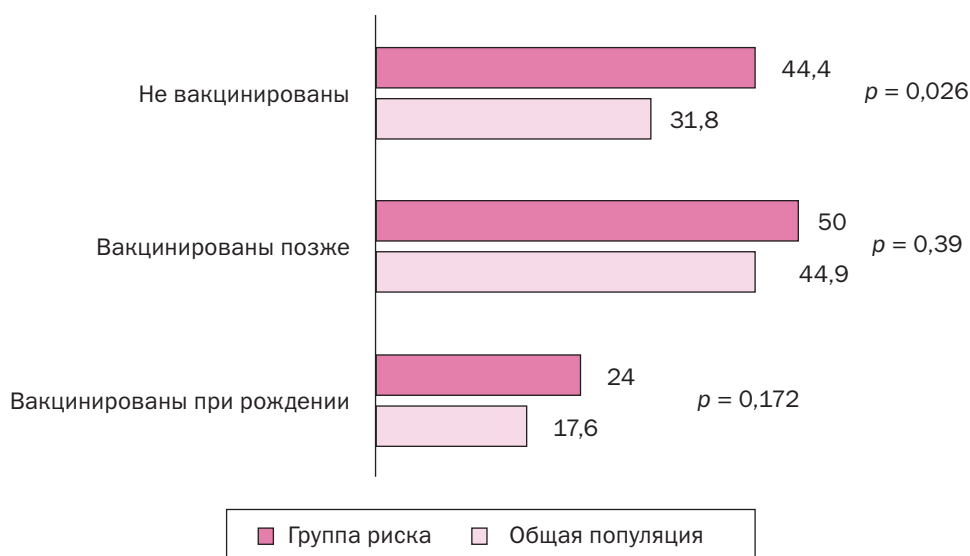
**Table 7.** Incidence of atopic dermatitis in high allergic risk children in accordance with status of vaccination against tuberculosis and hepatitis B,  $n = 93$

Отсутствие, моновакцинация или обе вакцины	Атопический дерматит				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	%	n	%	
В роддоме выполнены обе прививки	10/48	20,8	38/48	79,2	< 0,01
В роддоме вакцинация отсутствует или выполнена только одна прививка	24/45	53,3	21/45	46,7	



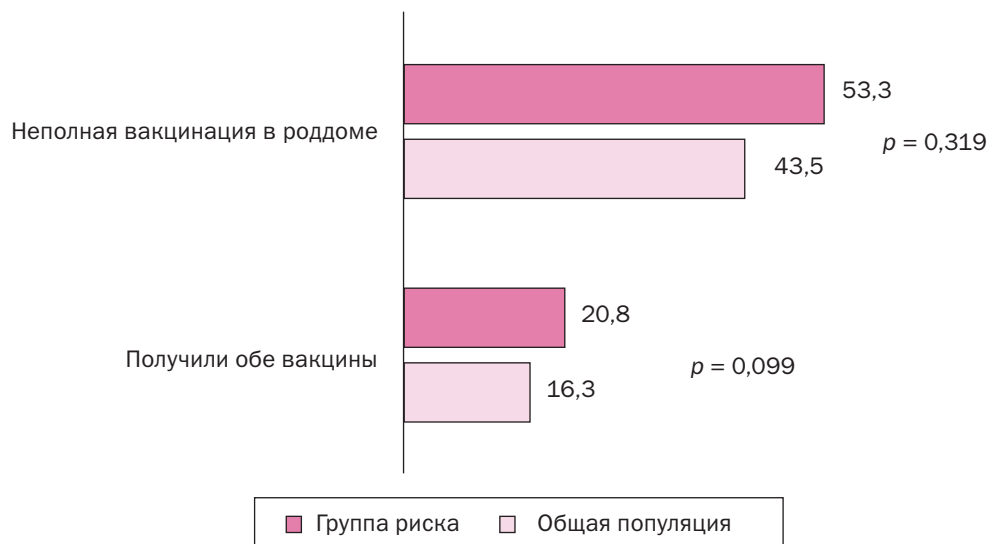
**Рис. 2.** Распространенность атопического дерматита и время проведения вакцинации детей против туберкулеза, %

**Fig. 2.** Prevalence of atopic dermatitis and timing of vaccination against tuberculosis in children, %



**Рис. 3.** Распространенность атопического дерматита и время проведения вакцинации детей против гепатита В, %

**Fig. 3.** Prevalence of atopic dermatitis and timing of vaccination against hepatitis B in children, %



**Рис. 4.** Сравнение долей случаев атопического дерматита у детей из общей популяции и у детей из группы аллергического риска в зависимости от выполненной вакцинации против туберкулеза и гепатита В, %

**Fig. 4.** Comparison of atopic dermatitis cases ration in children in the general population and in children with allergic risk group in accordance with vaccination against tuberculosis and hepatitis B, %

подгруппами (общая популяция и группа риска) отмечаются лишь у невакцинированных детей.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

1. Своевременная вакцинация против туберкулеза вакциной BCG-M и против гепатита В в раннем неонатальном возрасте значимо связана с уменьшением риска развития АтД у детей на первом году жизни.

2. Полученные результаты могут свидетельствовать о **высоковероятном снижении риска развития АтД при своевременном проведении иммунопрофилактики против туберкулеза и гепатита В**, особенно у детей из групп аллергического риска.

В настоящий момент исследование продолжается.

### Обсуждение основного результата исследования

В этом исследовании выявлено, что вакцинация против туберкулеза и против гепатита В, выполненная свое-

временно в раннем неонатальном периоде, связана со снижением риска развития АтД у детей первого года жизни, в том числе у групп высокого аллергического риска. Эта связь отсутствовала при выполнении вакцинации в более поздние сроки.

Атопический дерматит может стать первым шагом так называемого «атопического марша» с развитием в будущем других атопических заболеваний [18]. Поскольку в последние десятилетия растет число пациентов с аллергическим ринитом, риноконъюнктивитом, бронхиальной астмой и др., важно найти дополнительные меры профилактики этих заболеваний, особенно для детей из группы высокого атопического риска [19, 20].

Известно, что у новорожденных детей Т-клеточный ответ сдвигнут в сторону преобладания Th2-типа, что является фактором риска развития аллергических заболеваний в более старшем возрасте [10]. В работах ряда исследователей [21–23] было показано, что введение BCG-M активизирует Th1-тип иммунного ответа, а введе-

ние вакцины против гепатита В может активировать как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа. Таким образом, своевременная вакцинация в раннем неонатальном периоде, осуществляя сдвиг иммунного ответа в сторону Th1-типа, действительно может иметь протективное влияние, особенно у детей из групп риска по развитию АтД.

В данном исследовании учитывалось проведение вакцинации против гепатита В и туберкулеза (штамм *M. bovis* BCG-1). Выявленная защитная роль вакцинации против этих инфекций требует дальнейшего изучения с использованием большей выборки участников. Также не исключены дефекты диагностики АтД, из-за чего результаты исследования могут быть неточными. Тем не менее, показано, что вакцинация против туберкулеза и против гепатита В, своевременно выполненная в родильном доме, действительно снижает риск развития АтД на первом году жизни.

Результаты текущего исследования сравнимы с аналогичными, проведенными ранее. Так, в 2018 и 2022 гг. австралийскими и датскими учеными были проведены рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивалась частота развития АтД у детей в зависимости от статуса вакцинации против туберкулеза [6, 7]. Оба исследования показали, что введение вакцины штамма BCG-Denmark в первые дни после рождения младенца снижает заболеваемость АтД на первом году жизни у детей, имеющих предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Также авторами отмечен меньший объем необходимой терапии у вакцинированных детей.

В других исследованиях приводятся данные как об отсутствии достоверной протективной роли вакцинации против туберкулеза и гепатита В в отношении развития АтД [5, 24], так и о некотором повышении риска атопии на основании данных опроса родителей [25]. Однако нами дополнительно учитывались факторы аллергического риска, что делает полученные результаты более убедительными.

Проводимое исследование доказывает важность и необходимость своевременной вакцинации против туберкулеза и гепатита В для всех детей, не имеющих медицинских противопоказаний, особенно для детей с риском развития аллергических заболеваний, в будущем. Дальнейшее наблюдение за испытуемыми позволит сделать детальные выводы о длительности защитного эффекта вакцинации.

#### Ограничения исследования

Расчет необходимого объема выборки заранее не проводился, что могло повлиять на полученные результаты. Возможны дефекты диагностики atopического дерматита из-за невозможности объективного контроля качества и достоверности информации, приведенной в первичной медицинской документации. Исследование в настоящее время продолжается, возможно, будут обнаружены дополнительные данные.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная вакцинация против туберкулеза и гепатита В, проведенная в раннем неонатальном пери-

оде, может снизить риск развития atopического дерматита у младенцев на первом году жизни, особенно у детей, имеющих высокий риск развития аллергической патологии. Дальнейшее наблюдение позволит оценить отдаленные результаты.

Также выявлен низкий охват вакцинацией против туберкулеза и гепатита В, проводимой в условиях родильного дома. Достоверная информация об отсутствии влияния профилактических прививок на развитие atopических состояний может стать дополнительным аргументом в пользу проведения своевременной вакцинации независимо от состояния здоровья и наличия предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — концепция и дизайн работы, итоговая переработка статьи.

В.А. Петрова — координация работы и сбор данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи, итоговая переработка статьи.

М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы, анализ и интерпретация данных, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Д.С. Русинова — координация работы и сбор данных, итоговая переработка статьи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept and design, final revision of the manuscript.

Veronika A. Petrova — work coordination and data collection, statistical data processing, data analysis and interpretation, manuscript drafting, manuscript final revision.

Marina V. Fedoseenko — study concept and design, data analysis and interpretation, manuscript drafting, manuscript final revision.

Dina S. Rusinova — work coordination and data collection, manuscript final revision.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

Л.С. Намазова-Баранова  
<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

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

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

Д.С. Русинова  
<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Здравоохранение в России — 2021 г.*: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. [Zdravookhranenie v Rossii — 2021 g.: Statistical collection. Federal State Statistics Service. (In Russ).] Доступно по: [https://gks.ru/bgd/regl/b21\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm). Ссылка активна на 31.10.2022.

2. *Атопический дерматит у детей: практические рекомендации для педиатров* / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2020. [Atopicheskii dermatit u detei: practical recommendations for pediatricians. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Pediatr; 2020. (In Russ).]



3. Мифы и факты об иммунизации: документ ВОЗ в поддержку безопасности вакцин. — WHO; 2017. — 4 с. [Myths and facts about immunization: World Health Organization vaccine safety supporting document. WHO; 2017. 4 p. (In Russ).]
4. Freyne B, Curtis N. Does neonatal BCG vaccination prevent allergic disease in later life? *Arch Dis Child*. 2014;99(2):182–184. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305655>
5. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):246–253, 253.e1–e21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.039>
6. Pittet LF, Messina NL, Gardiner K, et al. Prevention of infant eczema by neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination: The MIS BAIR randomized controlled trial. *Allergy*. 2022;77(3):956–965. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15022>
7. Thøstesen LM, Kjaergaard J, Pihl GT, et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy*. 2018;73(2):498–504. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13314>
8. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>
9. Zhao K, Miles P, Jiang X, et al. BCG Vaccination in Early Childhood and Risk of Atopic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2021;24:2021:5434315. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5434315>
10. Debock I, Flamand V. Unbalanced Neonatal CD4(+) T-Cell Immunity. *Front Immunol*. 2014;5:393. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00393>
11. Uebelhoefer LS, Lancioni CL. CD4+ T Cell Activation During the Newborn Period: Barriers Against and Pathways Toward Th1 Immunity. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1615/Crit Rev Immunol.2018025016>
12. Pagel J, Twisselmann N, Rausch TK, et al. Increased Regulatory T Cells Precede the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Front Immunol*. 2020;11:565257. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.565257>
13. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018;73(7):1515–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13389>
14. Bunyavanich S. Foodallergy: could the gut microbiota hold the key? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):201–202. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0123-0>
15. Kumari M, Kozyrskyj AL. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev*. 2017;18(1):18–31. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12484>
16. Севостьянова Т.А., Аксёнова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2021. — № 2. — С. 75–79. — doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-2-75-79> [Sevostyanova TA, Aksenova VA, Belilovsky EM. Preventive vaccination of tuberculosis for children in Russia and other countries. *Pacific Medical Journal*. 2021;(2):75–79. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-2-75-79>]
17. Гринчик П.Р., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. и др. Сравнительный анализ показателей привитости и охвата иммунизацией детского населения на территории федеральных округов Российской Федерации // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 6–19. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2351> [Grinchik PR, Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, et al. Comparative Analysis of Immunization and Immunization Coverage in Children of Russian Federation Federal Districts. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):6–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2351>]
18. Атопический дерматит: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Союз педиатров России. — М.; 2021. — 81 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; Union of Pediatricians of Russia. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ).]
19. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашиная Т.С. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2022. — № 2. — С. 5–12. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12> [Shakhova NV, Kashinskaya TS, Kamaltynova EM. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022;(2):5–12. (In Russ). <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>]
20. Глухова Е.А., Мухортых В.А., Тамразова О.В. и др. Предикторы тяжелого течения атопического дерматита // *Вопросы питания*. — 2022. — Т. 91. — № 1. — С. 76–85. — doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85> [Glukhova EA, Mukhortykh VA, Tamrazova OV, et al. Predictors of severe course of atopic dermatitis. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2022;91(1):76–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>]
21. Шурмипа И.А., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В. Роль системы цитокинов у пациентов с аллергопатологией, привитых рекомбинантными вакцинами против гепатита В // *Мир вирусных гепатитов*. — 2005. — № 11. — С. 5–6. [Shurmipa IA, Meshkova RYa, Sazonenkova LV. Rol' sistemy tsitokinov u patientsov s allergopatologiej, privitykh rekombinantnymi vaktsinami protiv gepatita B. *Mir virusnykh gepatitov*. 2005;(11):5–6. (In Russ).]
22. Еремеев В.В., Шепелькова Г.С., Эргешова Э.А. Неспецифическая составляющая вакцинации BCG // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 1015–1022. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022> [Yeremeev VV, Shepelkova GS, Ergeshov AE. A nonspecific component of BCG vaccination. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2019;21(6):1015–1022. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1015-1022>]
23. Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):1–10. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1333906>
24. Yon DK, Ha EK, Lee SY, et al. Hepatitis B immunogenicity after a primary vaccination course associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):221–224. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12850>
25. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Cumulative inactivated vaccine exposure and allergy development among children: a birth cohort from Japan. *Environ Health Prev Med*. 2020;25(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00864-7>

Статья поступила: 21.11.2022, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.11.2022, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Петрова Вероника Александровна [Veronika A. Petrova, MD]; адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10, Fotievoi str., Moscow, 113999, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** elveur@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7349-6063

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

**Федосеенко Марина Владиславовна**, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, MD, PhD]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

**Русинова Дина Сергеевна**, к.м.н. [Dina S. Rusinova, MD, PhD]; **e-mail:** rusinovads@zdrav.mos.ru; **eLibrary SPIN:** 8726-6132