

На правах рукописи

Бокучава Екатерина Григорьевна

**Специфическая и неспецифическая
иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа
у детей с аллергическими болезнями**

14.01.08 – педиатрия

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
Торшхоева Рукият Магометовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Костинов Михаил Петрович

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального медико-биологического агентства»

Харит Сусанна Михайловна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «» января 2016 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.В. Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Широкая распространенность аллергической патологии, ежегодное увеличение числа больных с аллергией в детской популяции, ранний, часто на первом году жизни, дебют, хронический характер болезни с обострениями на фоне присоединения вирусных и бактериальных инфекций, привели к осознанию необходимости вакцинации таких пациентов. Однако, тенденция необоснованных отводов от вакцинации детей с аллергией сохраняется и в настоящее время. В результате возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, опасность которых несоизмеримо больше частоты и тяжести возможных поствакцинальных реакций. С каждой перенесенной инфекцией увеличивается вероятность обострения аллергической патологии на фоне интеркуррентной болезни (Gern J.E., 2000, Костинов М.П., 2006). В итоге дети с аллергией оказываются незащищенными от инфекций, которые протекают у них особенно тяжело и нередко сопровождаются осложнениями. Это обуславливает повышенный риск летального исхода при управляемых на сегодняшний день инфекционных заболеваниях (Семенов Б.Ф., 2003).

В структуре общей заболеваемости детей острые респираторные инфекции (ОРИ) составляют 50–60% (Таточенко В.К, 2001). В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и другими ОРИ лиц младше 18 лет. Их вызывает около 300 различных возбудителей вирусной или бактериальной этиологии, однако наиболее опасной является, безусловно, гриппозная инфекция. Противоэпидемические мероприятия не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа, поэтому одним из необходимых профилактических средств является иммунопрофилактика. К тому же показано, что после противогриппозной вакцинации снижается заболеваемость и другими респираторными инфекциями (Харит С.М., 2012).

Несмотря на то, что в основе многих болезней верхних дыхательных путей, как правило, лежит вирусная инфекция, они часто осложняются развитием бактериальной супер- или микст инфекции. Это послужило основанием для разработки и использования иммуномодуляторов бактериального происхождения (бактериальных лизатов), как системного (Бронхомунал, Рибомунил) так и местного действия, целью применения которых является увеличение продукции специфических антител, а также стимуляция неспецифических факторов защиты.

Недостаток личного опыта как в лечении таких детей с аллергией, так и в подходах к проведению профилактических прививок при различных формах и тяжести течения заболевания ставит врача в затруднительное положение при необходимости выбора тактики вакцинации этих пациентов (Ада Г., Рамсей А., 2002). Принимая решение о сроках

вакцинации, объеме медикаментозной подготовки и выборе вакцинного препарата, необходимо учитывать спектр сенсibilизации, нозологическую форму и стадию заболевания. То есть в основе тактики вакцинации детей с аллергическими заболеваниями лежит индивидуальный подход к каждому ребенку (Костинов М.П., 2002).

В рекомендации ВОЗ (2000) по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер отмечено, что проводить вакцинацию для лиц из групп высокого риска следует ежегодно, считая это наилучшей и наиболее экономически эффективной стратегией снижения заболеваемости и смертности вследствие гриппа. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации (2014 г.), ежегодной вакцинации против гриппа подлежат детям с 6 месяцев; учащиеся 6-11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных учреждениях; лица с хроническими заболеваниями; некоторые другие категории.

Цель исследования: обосновать необходимость проведения специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность, переносимость и иммуногенность полимер-субъединичных противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, применяемых как в качестве монотерапии, так и в комбинации с иммуномодуляторами у здоровых детей и пациентов с аллергическими болезнями.
2. Изучить частоту и течение респираторных инфекций/гриппа у здоровых детей и пациентов с аллергической патологией в кааменестическом наблюдении в течение года после проведения специфической и неспецифической иммунопрофилактики.
3. Оценить влияние специфической (в том числе повторной) и неспецифической иммунопрофилактики на течение аллергических заболеваний в кааменестическом наблюдении в течение года.
4. Изучить приверженность ранней вакцинации в семьях детей с аллергией и её влияние на частоту респираторных инфекций/гриппа и течение аллергии.

Научная новизна исследования.

Впервые в открытом сравнительном исследовании доказана высокая и равная эффективность противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, подтвержденная достоверным (трехкратным) приростом титров антител к серотипам вируса гриппа у 85,6% привитых (как здоровых, так и с аллергическими болезнями). Также установлена хорошая переносимость исследуемых отечественных и зарубежных иммунобиологических препаратов, подтверждаемая отсутствием обострений аллергических болезней на фоне вакцинации и повышения уровня IgE.

Впервые выявлено, что при иммунизации как отечественной, так и зарубежной вакциной высокий уровень антител к компонентам вакцин сохраняется длительное время (6 месяцев), при этом достоверных различий в уровне специфических антител у здоровых детей и пациентов с аллергическими болезнями не отмечено.

Подтверждено, что вакцинация против гриппа с применением противогриппозных вакцин (с добавлением иммуномодулятора и без него) полностью защищает детей от гриппа и в 1,5 раза снижает заболеваемость острыми респираторными инфекциями. Показано двукратное удлинение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита в течение следующего после проведенной вакцинации года, а также уменьшение частоты обострений болезни и амбулаторных посещений врача (в 2 раза), снижение объема медикаментозной терапии (в 1,5 раза), уменьшение числа эпизодов назначения антибиотиков (в 3,5 раза).

Впервые показано, что повторная вакцинация приводит к более существенному снижению частоты ОРИ (на 50%) по сравнению с теми, кто привит впервые.

Впервые подтверждена более низкая приверженность вакцинации в семьях детей с аллергией: пациенты с аллергическими болезнями и члены их семей в 1,5 раза реже вакцинируются против гриппа в сравнении со здоровыми детьми.

Практическая значимость работы

Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что для детей с аллергическими болезнями (атопический дерматит, бронхиальная астма) предпочтительным для специфической и неспецифической профилактики гриппа и ОРИ является использование отечественных противогриппозных вакцин, содержащих иммуноадьювант. При этом доказано, что монотерапия иммуномодуляторами является менее эффективной, чем комбинация с вакцинацией.

Подтверждено, что для увеличения эффективности профилактических мер в отношении ОРИ и развивающихся на их фоне аллергических болезней целесообразной является повторная вакцинация от гриппа детей с аллергией и членов их семей.

Показанный в работе низкий уровень приверженности вакцинации детей и членов их семей, особенно для пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, диктует необходимость проведения дополнительной информационной и разъяснительной работы среди населения.

Внедрение результатов в практику.

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания; консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, используются в процессе работы педиатров, аллергологов-иммунологов, а также

включены в учебно-методический процесс кафедр педиатрии и аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVII-ом Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2013), V-ой Всероссийской Координационной конференции “Практические задачи и актуальные вопросы детской аллергологии и иммунологии” (Москва, 2013), XII-ом Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2013).

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 118 страницах, включает введение, обзор литературы, 1 главу собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, 28 таблиц, 7 рисунков, список литературы, включающий 79 отечественных и 36 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материал и методы исследования.

Работа выполнена в ФГБУ “НЦЗД” Минздрава России (директор – академик РАН А.А. Баранов). Обследование и наблюдение детей проводилось в отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания (заведующая отделением – к.м.н. Алексеева А.А.) и в отделении вакцинопрофилактики детей с отклонением в состоянии здоровья (заведующая отделением – Ткаченко Н.Е.) НИИ педиатрии (директор – член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова).

В исследование было включено 360 детей в возрасте от 3 до 18 лет (рисунок 1), рандомизированных на четыре группы:

- группа А - дети были вакцинированы полимер-субъединичной вакциной отечественного производства, в составе которой в качестве адъюванта использован иммуномодулятор (Полиоксидоний);
- дети группы В – полимер-субъединичной вакциной зарубежного производства, не имеющей в своем составе иммуномодулятора;
- дети группы С получали полимер-субъединичную вакцину зарубежного производства + отдельно иммуномодуляторы (бактериальные лизаты);
- дети группы D – только иммуномодуляторы (бактериальные лизаты).

В каждую группу были включены дети, страдающие бронхиальной астмой (I подгруппа), дети с атопическим дерматитом (II подгруппа) и практически здоровые дети (III – подгруппа сравнения).

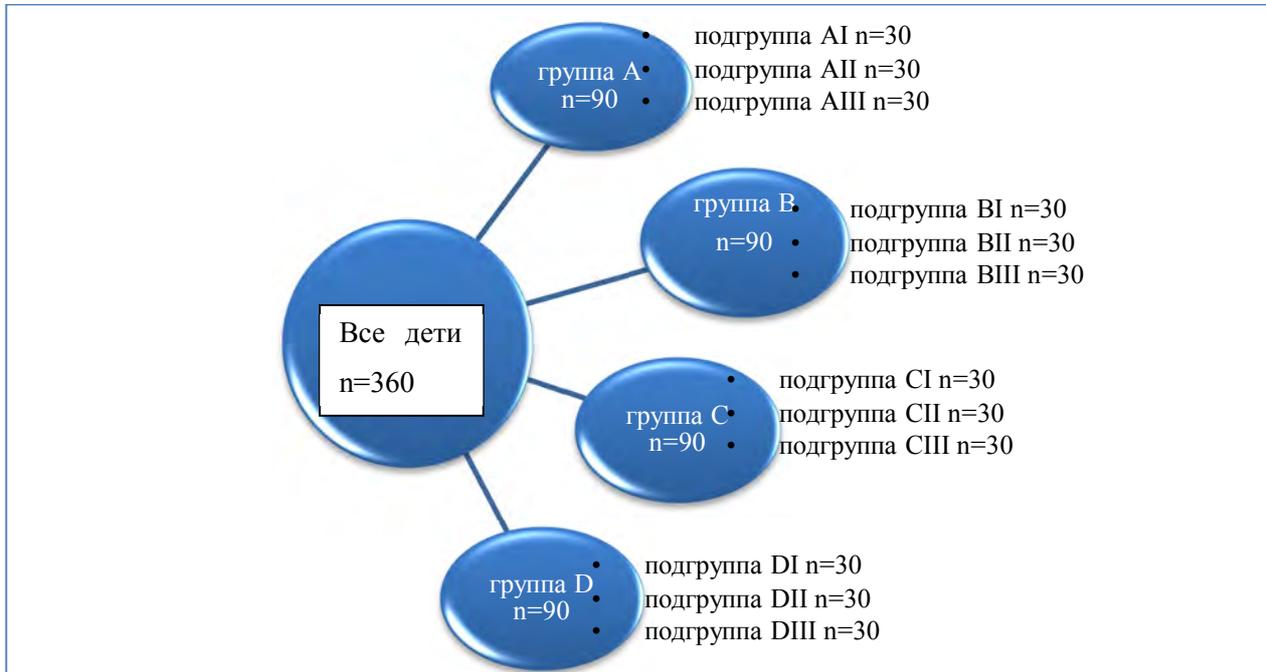
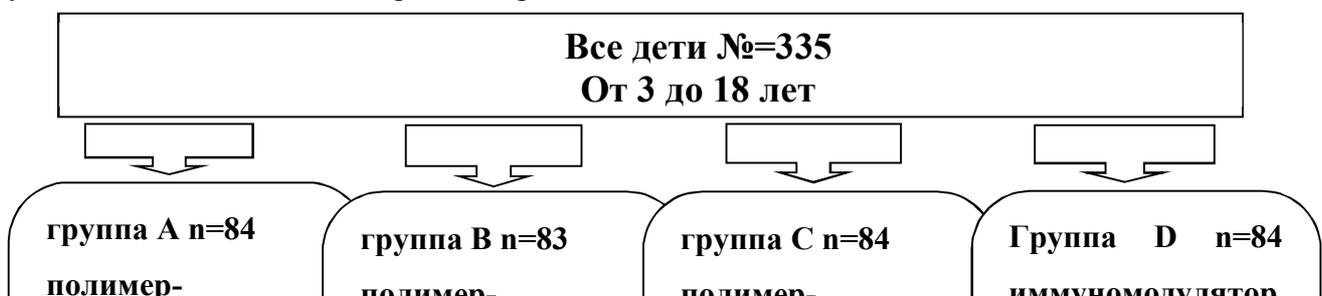


Рисунок 1. Дизайн исследования

(AI-BI-CI-DI - дети с БА, AII-BII-CII-DII – дети с АтД, AIII-BIII-CIII-DIII – практически здоровые дети)

Исследование охватывает три эпидемических сезона: 2011/2012 гг.; 2012/2013 гг. и 2013/2014 гг. При формировании групп привитых использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел (рисунок 2). В связи с некомплаентностью, 25 (7%) пациентов выбыли из исследования, в связи с чем в данной работе представлены результаты клинического обследования, вакцинации и наблюдения за 335 детьми.

Критериями включения пациентов с аллергией в данное исследование были: возраст ребенка, отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению вакцин (отсутствие тяжелых системных реакций на белок куриного яйца), отсутствие острого инфекционного и соматического заболевания или обострения хронического заболевания в период не менее одного месяца с момента обращения в клинику, подписанное информированное согласие одного из родителей участника (мать или отец), и/или самого участника вакцинации в возрасте старше 14 лет, комплаентность пациента.



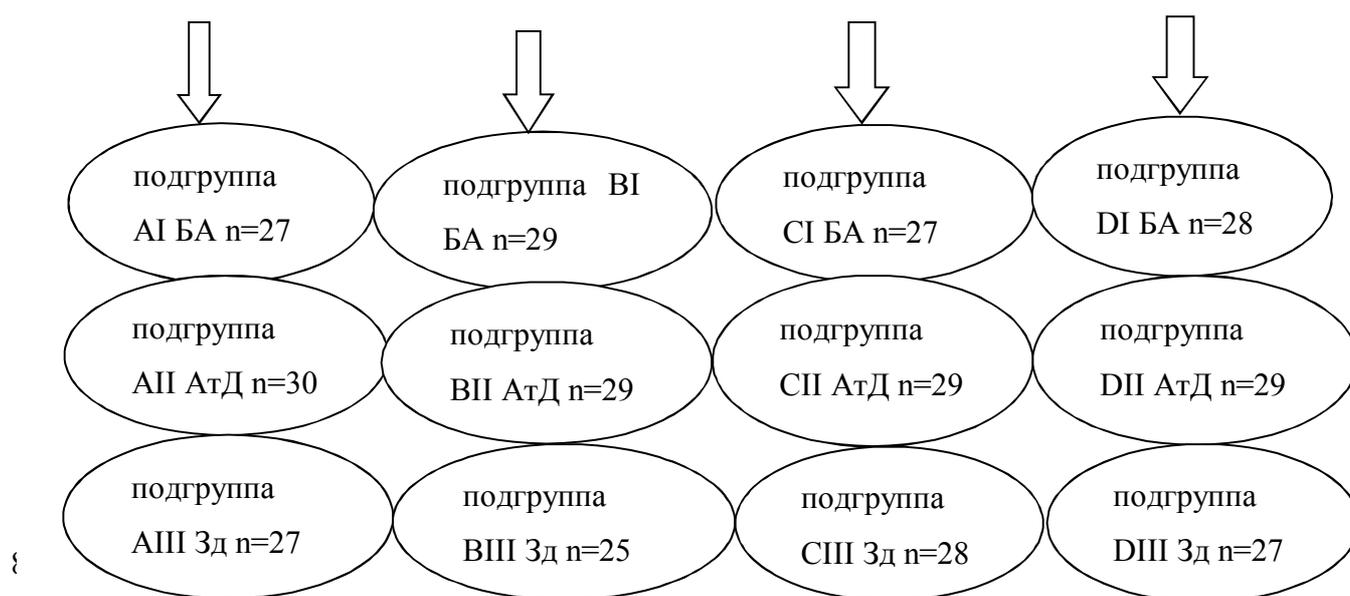


Рисунок 2. Дизайн исследования

(БА- дети с бронхиальной астмой, АтД – дети с атопическим дерматитом,
Зд – здоровые дети)

Вакцинация проводилась на фоне базисного лечения основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с аллергическими болезнями.

Характеристика препаратов, используемых в исследовании:

Отечественная гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина отечественного производства (Гриппол плюс ООО “НПО Петровакс Фарм”). Вакцина включает высоко очищенные протективные антигены гемагглютинин и нейраминидазу (не менее 5 мкг), выделенные из актуальных штаммов вирусов гриппа типов А и В (соответственно сезону), выращенные на куриных эмбрионах, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуoadъювантом N-оксидированным поли-1,4-этиленпиперазина (азоксимера бромид). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг азоксимера бромид; вакцина не содержит консервантов и антибиотиков, выпускается в готовой к применению упаковке – шприц-дозе. Полимер-субъединичная вакцина зарубежного

производства (Инфлювак), производства компании Abbott Biologicals B.V. (Нидерланды), представляет собой трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вируса гриппа (по 15 мкг гемагглютинина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа А и В), выращенных на куриных эмбрионах. Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ.

Основное отличие вакцины отечественной от зарубежной и других инактивированных противогриппозных вакцин – наличие оригинального иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг вирусных иммуногенов до 5 мкг. Иммуноадьювант азоксимера бромид, с одной стороны, обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы в форме вируса, близкой к нативной, с другой, – стимулирует выработку эффективного специфического ответа.

Азоксимера бромид – не имеющий аналогов высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия. Представляет собой N-оксидированное производное полиэтинпиперазина с молекулярной массой около 100 кД. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Усиливает взаимодействие между Т и В лимфоцитами. Активирует лимфоидные клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного IgA. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых лиц и детей, людей с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии.

Рибомунил представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей, относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в состав препарата рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, - Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae; введение которых в организм вызывает образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны (Klebsiella pneumoniae) стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышении факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов класса IgA, IL 1, а также α и γ интерферонов.

Для выполнения поставленных задач всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое обследование, оценку переносимости исследуемой вакцины путем анализа анкет, которые

заполняли родители, анализ клинических и лабораторных показателей до и после каждой вакцинации, частоты и выраженности местных и общих реакций.

Степень тяжести бронхиальной астмы оценивалась по клиническим признакам согласно классификации, рекомендованной Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2011), а также по Клиническим рекомендациям для педиатров «Аллергология и иммунология», утвержденных Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Союзом педиатров России, 2011. Оценка выраженности кожных проявлений при атопическом дерматите проводилась по общепринятым клиническим данным (Клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология», утвержденные Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Союзом педиатров России, 2011).

Общеклинические методы

Общеклиническое обследование пациентов включало: определение массы и длины тела, клинический анализ крови, общий анализ мочи, исследование ФВД, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и придаточных пазух носа, ЭКГ.

Аллергологические и иммунологические методы

Аллергологическое и иммунологическое обследование пациентов включало: анализ данных аллергоанамнеза, в том числе наличие аллергических заболеваний у ближайших родственников пробанда, кожные проявления аллергии в неонатальном, грудном или более позднем периоде, другие проявления аллергических заболеваний, манифестировавшие на первом году жизни и позднее, а также результаты кожных аллергопроб, определение уровней Ig A, M, G, E в сыворотке крови пациентов. Оценка вакцинального статуса проводилась путем анализа анкет, которые заполняли пациенты или их родители.

Вакцинация и оценка переносимости

Вакцинопрофилактика проводилась всем пациентам с аллергическими болезнями только в периоде ремиссии основного заболевания. Перед прививкой все дети были осмотрены врачом, проведено измерение температуры тела, артериального давления. Вакцинацию проводили однократно в дельтовидную мышцу в объеме 0,5 мл.

Для получения объективных данных о переносимости вакцин на каждого наблюдаемого заводилась Индивидуальная карта наблюдений за привитым. Родители заполняли дневники наблюдения ежедневно в течение 5 дней и передавали их врачу. В день прививки наблюдение проводилось с момента вакцинации, через 30 минут после иммунизации, а в последующем ежедневно в течение 5 дней с момента вакцинации с обязательной термометрией. Оценка переносимости исследуемой вакцины давалась по результатом анализа анкет (которые заполняли родители), частоты и выраженности местных

и общих реакций. За лицами, имевшими реакции средней и высокой степени тяжести на вакцинацию, наблюдение должно было проводиться до их полного исчезновения. В случае развития каких-либо необычных реакций, привитой должен был осматриваться специалистом соответствующего профиля.

На основании полученных результатов наблюдения за общими и местными реакциями у привитых была дана оценка переносимости используемых вакцин.

Оцениваемые местные реакции: боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение. Считается, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети после 6 лет. Дети младше этого возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также нами расценивалось как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в таблице 1.

Таблица 1. Степень выраженности местных реакций

Признаки Степень	Объективные признаки (гиперемия, отек)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции
Слабая	до 2 см в диаметре	Незначительные	до 2 суток
Умеренная	от 2 до 8 см в диаметре	Умеренные	2-3 суток
Сильная	более 8 см в диаметре	Значительные	более 3 суток

Общие реакции на вакцинацию от гриппа обусловлены реакцией организма на введение чужеродных антигенов. Наиболее часто регистрируемые общие реакции включают повышение температуры тела, головную боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. Общие реакции на иммунизацию бывают 3 степеней выраженности. При отсутствии жалоб со стороны пациентов и (или) их родителей и нормальной температуре тела, считается, что реакции не было (не фиксируются реакции). Оценка степени выраженности общих реакций на вакцинацию представлена в таблице 2.

Таблица 2. Степень выраженности общих реакций

Признаки Степень	Температура тела	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,2 – 38,0°C	незначительная	незначительные	в день вакцинации
Умеренная	38,1 – 39,0°C	умеренная	умеренные	до 2 суток
Значительная	39,1°C и выше	сильная	выраженные	более 2 суток

Оценка иммуногенности

Для оценки иммуногенности у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 месяц и через 6 месяцев после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в РТГА по стандартной методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича в зашифрованном виде. Сыворотки использовали с диагностикумом, приготовленным на

основе антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа A/California/7/2009 (H1N1) – подобный, A/Perth/16/2009 (H3N2) – подобный и B/Brisbane/60/2008 – подобный.

Определение антигенной активности вакцины у пациентов осуществлялось по четырехкратной сероконверсии по сравнению с фоновой сывороткой, уровню антител до начала вакцинации, через 30 дней и 6 месяцев после вакцинации (при этом определялись средние геометрические титры антител - СГТА), а также по кратности нарастания титров антител по сравнению с фоновой сывороткой и по уровню серологической защищенности (определение процента лиц с защитным титром антител до начала вакцинации, через 30 дней, 6 месяцев после вакцинации).

Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96), согласно которым должен выполняться, по крайней мере, один из трех критериев:

- сероконверсия (процент лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) — не менее 40%;
- серопротекция (процент лиц с защитным титром антител до и через 21–28 дней после вакцинации) - не менее 70%;
- кратность нарастания титров антител по сравнению с фоновой сывороткой — не менее 2,5.

Антигенную активность вакцины в нашей работе характеризовали по показателям уровня сероконверсии в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-х кратным приростом титров антител).

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики: расчет средних величин, относительных величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов, критерия Стьюдента.

После проверки данных на правильность распределения для сравнения средних значений выборок использовался t-тест: для независимых выборок - тест Стьюдента, для зависимых выборок - однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I. Анализ клинических и лабораторных показателей до вакцинации

Всего в исследование включено 335 пациентов: 164 (49%) девочки и 171 (51%) мальчик в возрасте от 3 до 18 лет, средний возраст — $9,9 \pm 3,9$ лет. Из них практических

здоровых было 107 (32%) детей, с бронхиальной астмой (БА) – 111 (33%) и с атопическим дерматитом (АтД) – 117 (35%) больных (табл. 3).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа А n=84	Группа В n=83	Группа С n=84	Группа D n=84	Всего n=335
Дети с БА	27 (32%)	29 (35%)	27 (32%)	28 (33%)	111 (33%)
Дети с АтД	30 (36%)	29 (35%)	29 (35%)	29 (35%)	117 (35%)
Здоровые дети	27 (32%)	25 (30%)	28 (33%)	27 (32%)	107 (32%)

Средняя длительность заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составила $3,5 \pm 1,27$, с кожными проявлениями – $3,7 \pm 0,84$. Частота обострений основного заболевания в группах детей с бронхиальной астмой составляла от 4 до 6 раз за год, а у детей с атопическим дерматитом – 3-4 раза в год (табл. 4). Стоит отметить, что обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были связаны с заболеванием ОРИ/гриппом. У всех наблюдавшихся детей с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 месяца и более.

При тщательном сборе анамнеза выявлено, что под наблюдением аллерголога и/или пульмонолога и дерматолога (до поступления в клинику) по месту жительства состояли все исследуемые дети и элиминационный режим в быту соблюдался полностью.

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов

Показатель		Бронхиальная астма n= 111	Атопический дерматит n=117	Здоровые n=107
Длительность заболевания (лет)		$3,5 \pm 1,27$	$3,7 \pm 0,84$	-
Частота обострений основного заболевания (год)		$3,92 \pm 2,3$	$2,36 \pm 0,2$	-
Сопутствующая аллергия		134 (59%)	48 (41%)	-
Степень тяжести	Легкая	41 (37%)	68 (58%)	-
	Средняя	41 (37%)	49 (42%)	-
	тяжелая	29 (26%)	-	-
Базисная терапия до начала исследования	ИГКС в средних и высоких дозах (ингаляционные ГКС)	73 (66%)	-	-
	ИГКС в низких дозах (ингаляционные ГКС)	22 (19,6%)	-	-
	ТГКС при АтД (топические ГКС)	-	74 (63%)	-
	Кромоны для БА и/или увлажняющие средства для АтД	8 (7,1%)	95 (81%)	-
	Антигистаминные препараты	-	52 (44%)	-
Наследственность по аллергии		83 (75%)	92 (79%)	26 (24%)
Частота ОРИ (год)		$3,46 \pm 2,23$	$3,12 \pm 1,36$	$3,16 \pm 1,14$
Длительность ОРИ (дни)		$11,05 \pm 2,04$	$9,57 \pm 1,96$	$7,16 \pm 2,14$

Необходимо отметить, что наследственность по аллергическим болезням (бронхиальная астма, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз) была отягощена у большинства пациентов - у 201 (60%), а также у 26 (24%) детей из группы здоровых.

У детей с АтД и бронхиальной астмой IgE-опосредуемый механизм аллергических реакций, составляющий патогенетическую основу болезни, был подтвержден выявлением сенсibilизации организма к экзогенным аллергенам, в том числе одновременно к разным группам. Так, выявлено, что у 99 (43,5%) пациентов была сенсibilизация к бытовым аллергенам, у 73 (32,2%) больных - к эпидермальным аллергенам, а у 46 (20%) и 77 (34%) - к пылевцевым и пищевым аллергенам соответственно. Причем установлено, что у 11 (4,8%) из обследованных детей выявлена сенсibilизация одновременно и к бытовым, и к пылевцевым аллергенам, а у 4 (1,7%) - к бытовым и эпидермальным аллергенам. Средний уровень общего IgE у детей с аллергической патологией до вакцинации составлял 326 ± 40 МЕ/мл, у здоровых – 71 ± 18 МЕ/мл.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, по степени тяжести основного заболевания были распределены равномерно, получали соответствующую базисную терапию, в связи с чем отмечался контроль над течением заболевания и рецидивы болезни отмечались 4-6 раз в год продолжительностью 2-3 недели, в основном, на фоне ОРИ.

II. Оценка переносимости исследуемых вакцин

Суммарное количество пациентов со слабыми местными реакциями представлены в таблице 5.

Таблица 5. Число слабых местных реакций в исследуемых группах

Общее число детей	Группа А (n=84)		Группа В (n=83)		Группа С (n=84)	
	Общее число детей	Местные реакции 12 (14%)	Общее число детей	Местные реакции 16 (19%)	Общее число детей	Местные реакции 15 (14%)
Бронхиальная астма	27	5 (18%)	29	7 (24%)	28	6 (21%)
Атопический дерматит	30	4 (13%)	29	5 (17%)	29	5 (17%)
Здоровые	27	3 (11%)	25	4 (16%)	27	4 (15%)

достоверность различий между показателями местных реакций: $p > 0,05$

Как видно из таблицы 5, достоверных различий по группам отмечено не было. Следует отметить, что все наблюдаемые явления в месте инъекции относились к реакциям слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение первых двух суток.

Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых представлено в таблице 6.

Таблица 6. Число слабых общих реакций в исследуемых группах

Общее число детей	Группа А (n=84)		Группа В (n=83)		Группа С (n=84)	
	Общее число детей	общие реакции 13 (15,5%)	Общее число детей	Общие реакции 16 (19%)	Общее число детей	Общие реакции 17 (19%)
Бронхиальная астма	27	4 (15%)	29	5 (17%)	28	6 (21%)
Атопический дерматит	30	5 (17%)	29	8 (27,6%)	29	5 (17%)
Здоровые	27	4 (15%)	25	3 (12%)	27	4 (15%)

достоверность различий между показателями общих реакций: $p > 0,05$

Из полученных данных видно, что во всех группах детей - и здоровых, и с аллергическими болезнями, тенденция к наименьшему количеству и выраженности местных и общих реакций отмечено в группе А – у детей, получивших отечественную гриппозную вакцину ($p > 0,05$). Достоверных различий по группам детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом (в сравнении со здоровыми) не получено. Также не выявлено достоверных отличий в частоте местных и общих реакций у детей, вакцинированных полимер-субъединичной вакциной отечественного или зарубежного производства, как в комбинации с иммуномодулятором, так и без него.

Таким образом, анализ безопасности вакцин показал, что отечественный препарат хорошо переносится детьми, реакции зарегистрированы у небольшого числа привитых и относятся к реакциям слабой степени выраженности. Полученные результаты позволяют заключить, что отечественная полимер-субъединичная вакцина — слабореактогенный препарат, который имеет высокий уровень безопасности и может быть рекомендован для широкого применения в детской практике, в том числе детям с аллергическими болезнями.

III. Оценка иммуногенности исследуемых вакцин

Известно, что человеческая популяция неоднородна по наличию антител к различным штаммам и подтипам вируса гриппа вследствие перенесенных гриппозных инфекций и предыдущих вакцинаций. В данном исследовании среди вакцинированных добровольцев выявлены как серонегативные, так и серопозитивные участники (исходно имевшие защитный титр). В нашем исследовании во всех группах после проведенной вакцинации было зарегистрировано статистически достоверное нарастание титров антител. Наиболее иммуногенными оказались компоненты вакцин H1N1 и H3N2. Однако, статистически достоверной разницы в иммунном ответе на разные вакцины в выше указанных группах (А, В, С) не отмечено.

Изучение иммуногенных свойств противогриппозных вакцин показало, что четырехкратный прирост титров антител в группе привитых отечественной вакциной ко всем

трем серотипам находился в диапазоне 77–90%, в группе привитых зарубежной вакциной сероконверсия отмечалась у 73–93%. Доля лиц с защитным уровнем титров антител во всех группах была высокой и составляла 77–90% в группе А, 74–93% – в группе В и 73-93% - в группе С. Кратность прироста титров антител после вакцинации по сравнению с исходным уровнем во всех группах была выше, чем в 2,5 раза. Полученные данные свидетельствуют о том, что оба препарата соответствуют Европейским требованиям, предъявляемым к инактивированным сезонным вакцинам против гриппа. Таким образом, полученные результаты подтвердили соответствие использованных отечественной полимер-субъединичной вакцины (с антигенной нагрузкой по 5 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы + азоксимера бромид 500 мкг) и зарубежной полимер-субъединичной вакцины (с антигенной нагрузкой по 15 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы) требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам.

Известно, что для гарантированной защиты привитых от вируса гриппа и создания у населения условий, обеспечивающих популяционный уровень защиты, препятствующий развитию эпидемического процесса, важным является длительность сохранения поствакцинального иммунитета. С этой целью было проведено исследование сывороток крови детей, изъявивших желание сдать кровь повторно, через 6 месяцев с момента вакцинации (табл. 7).

Таблица 7.

Сравнительная характеристика уровня специфических антител между группам (M± δ)

Период	Группа	H1N1	H3N2	В
До вакцинации	А	90,52±10,15	71,72±9,65	53,96±8,21
	В	81,77±14,62	52,96±8,95	34,17±6,22
	С	84,75±12,44	52,76±8,77	32,17±5,24
Через 1 месяц*	А	283,13±28,07	156,34±27,31	84,78±12,35
	В	303,44±29,99	159,58±15,19	96,25±11,71
	С	305,34±29,79	149,58±14,17	95,24±10,61
Через 6 месяцев**	А	190,90±24,80	94,99±18,21	56,79±6,89
	В	188,54±29,28	103,65±17,93	47,13±7,14
	С	179,44±27,25	104,25±17,94	47,73±6,34

Достоверность различий специфических антител между группами А, В, С $p > 0,05$

*/**Достоверность различий специфических антител до/через месяц/через 6 месяцев после вакцинации $p < 0,05$

В таблице 7 показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 месяцев.

Таблица 8. Сравнительная характеристика уровня специфических антител здоровых и больных (M± δ)

Период	Группа	H1N1	H3N2	B
до вакцинации	Здоровые	85,90±17,02	88,46±14,67	52,95±5,4
	Дети с БА и АтД	87,37±16,67	51,28±12,61	41,38±6,5
Через месяц*	Здоровые	299,62±23,8	158,97±19,39	94,87±7,36
	Дети с БА и АтД	287,5±25,7	157,04±17,97	86,84±9,82
Через 6 месяцев**	Здоровые	151,79±15,4	91,15±6,87	47,56±8,28
	Дети с БА и АтД	177,89±17,57	96,25±5,72	55,53±7,89

Достоверность различий между показателями специфических антител между здоровыми и больными детьми $p > 0,05$

*/**Достоверность различий специфических антител до/через месяц/через 6 месяцев после вакцинации $p < 0,05$

Как видно из таблицы 8, показатели иммуногенности достоверно не отличались между группами детей с аллергией (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) в сравнении со здоровыми. Также отсутствовала достоверная разница в иммуногенности при сравнении детей, вакцинированных противогриппозной вакциной отечественного и зарубежного производства. Статистически значимых отличий по показателям иммуногенности между группами пациентов зарегистрировано не было ни к одному из серотипов ($p > 0,05$). Так, уровень сероконверсии в группе А к трем серотипам по истечении 6 месяцев составлял 77–90%, в группе В привитых зарубежной вакциной – 74–93%, и в группе С (иммунизированных зарубежной вакциной + отдельно иммуномодулятор) - 73–93%. Следует подчеркнуть, что вакцинация обеими вакцинами (как в сочетании с иммуномодулятором, так и без него) приводила к достоверному длительному повышению уровня специфических антител как в группе здоровых детей, так и у пациентов с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом через 1 и 6 месяцев после прививки ($p < 0,05$).

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий. Кроме того, при иммунизации данными препаратами больных с аллергией (как бронхиальной астмой, так и атопическим дерматитом) уровень поствакцинального иммунитета в течение полугода остается высоким.

Таблица 9.

Динамика изменений уровней IgG в сыворотке крови детей в процессе вакцинации

Здоровые	IgA	IgM	IgG	IgE
До вакцинации	1,28±0,56	1,17±0,56	9,47±1,88	71,46±18,5
После вакцинации	1,37±0,56	1,12±0,46	9,57±1,68	60,31±12,24
Дети с аллергией				
До вакцинации	1,15±0,44	1,02±0,34	9,08±1,96	326,07±80,16
После вакцинации	1,23±0,49	1,05±0,36	9,39±2,4	326,05±76,55

Достоверность различий между уровнем антител до и после вакцинации $p > 0,05$

Определение концентрации уровня IgE в сыворотках крови привитых выявило, что при первом обследовании детей с аллергической патологией данный показатель был значительно выше нормы, тогда как уровень других иммуноглобулинов оставался в пределах обычных возрастных значений. Определение Igg A, M, G, E в динамике показало, что вакцинация не оказывает существенного влияния на колебания концентрации иммуноглобулинов, в том числе и IgE. В группе здоровых детей уровень всех Igg исходно также был в пределах нормы, после вакцинации оставался без изменений (таб. 9).

IV. Оценка профилактической эффективности вакцины

На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРВИ за весь период наблюдения резко снизилось и распределилось следующим образом. Из 251 вакцинированного пациента за период наблюдения 13 (9,16%) детей не заболело ОРВИ вообще, 46 (18,3%) - заболели 1 раз, и оставшиеся 192 (76,29%) ребенка перенесли ОРВИ от 1 до 4 раз за год (при этом тяжелых эпизодов не было отмечено, и потребность в антибактериальной терапии для купирования инфекции также была достоверно ниже, $p < 0,05$). До вакцинации антибактериальная терапия назначалась у 57% пациентов, после вакцинации лишь у 14%.

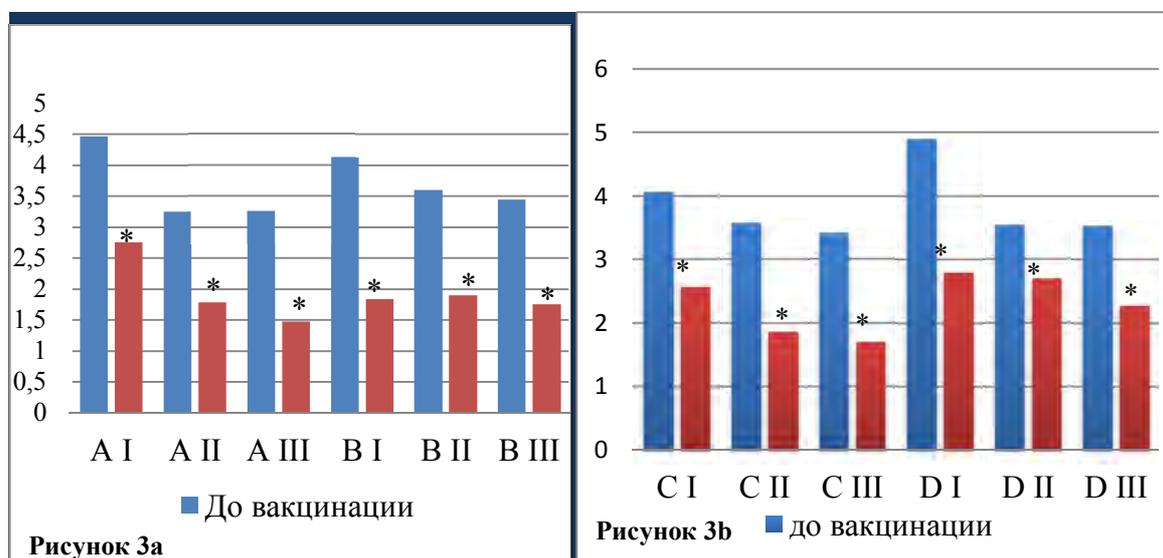


Рисунок 3а. Частота ОРВИ до и после вакцинации в А и В группах* $p < 0,05$

Рисунок 3б. Частота ОРВИ до и после вакцинации в С и D группах * $p < 0,05$

Как видно из рисунка 3а-3б, частота ОРВИ после иммунопрофилактики достоверно снизилась во всех группах. Наилучшие результаты достигнуты в группах А-В-С. Длительность эпизодов ОРВИ достоверно не изменилась.

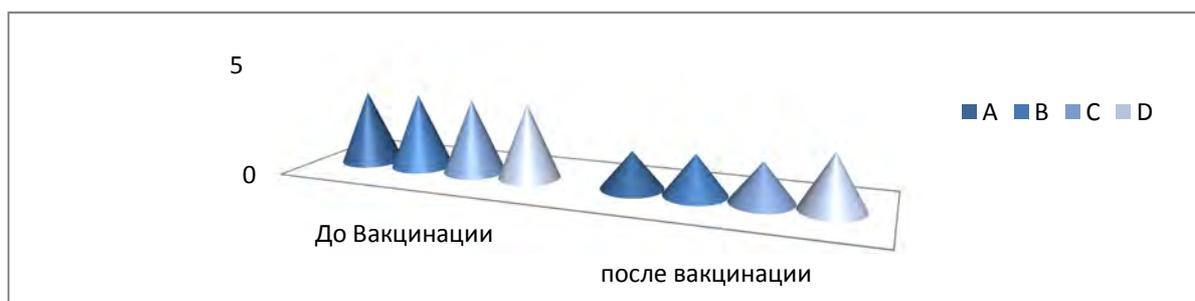


Рисунок 4. Сравнительный анализ частоты ОРИ между группами

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев «гриппа» за прошедший после вакцинации год в группах А, В и С зарегистрировано не было.

Таким образом, проведенный анализ показал низкий уровень заболеваемости ОРИ у привитых детей. На фоне иммунизации частота острых респираторных заболеваний достоверно уменьшилась (рис. 3а,3б). Но при этом, в группах, где проводилась специфическая иммунопрофилактика вакцинами (отечественной/зарубежной) отмечается более значительное снижение частоты ОРИ, чем у детей, получавших только иммуномодулятор (рис. 4). Важно отметить, что в ходе проведенной работы появления или усиления аллергических реакций отмечено не было.

После проведенного обследования и иммунизации дети всех исследуемых групп для контроля за течением основного заболевания регулярно, в течение последующих 12 месяцев находились под амбулаторным наблюдением. По истечении данного срока установлено, что у всех пациентов отмечено увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита и уменьшение частоты обострений (более чем в 2 раза), а также амбулаторных обращений к специалистам по поводу ОРИ (в 1,5 раза) (рис. 5).

Таблица 10. Клиническая характеристика пациентов до и после вакцинации

Показатель		Бронхиальная астма n= 111		Атопический дерматит n=117	
		до	после	до	после
Степень тяжести	Легкая	41 (37%)	63 (57%)	68 (58%)	93 (79%)
	Средняя	41 (37%)	31 (28%)	49 (42%)	24 (21%)
	Тяжелая	29 (26%)	17 (15%)	-	-
Базисная терапия после вакцинации	ИГКС в средних и высоких дозах (ингаляционные ГКС)	73 (66%)	26 (23%)	-	-
	ИГКС в низких дозах (ингаляционные ГКС)	22 (19,6%)	59 (53%)	-	-
	ТГКС (топические ГКС)	-	-	74 (63%)	42 (36%)
	Кромоны для БА/увлажняющие средства для АД	8 (7,1%)	2 (4%)	95 (81%)	79 (67%)
	Антигистаминные препараты	-	-	52 (44%)	38 (32%)

Как видно из таблицы 10, после иммунопрофилактики 26 (23%) детей с бронхиальной астмой получали ИГКС в средних дозах (до вакцинации таких пациентов было 73, 66%), а 59 (53%) больных - низкие дозы ИГКС (до вакцинации – 22, 19,6%). Топические ГКС до вакцинации получали 74 (63%) ребенка с атопическим дерматитом, а после – 42 (36%) (табл. 10). Не выявлено ни одного случая обострения заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа.

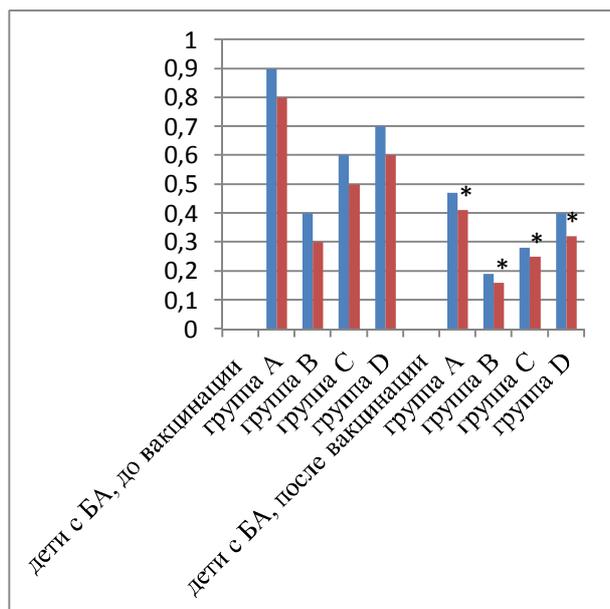


Рисунок 5а. ($p < 0,05$)*

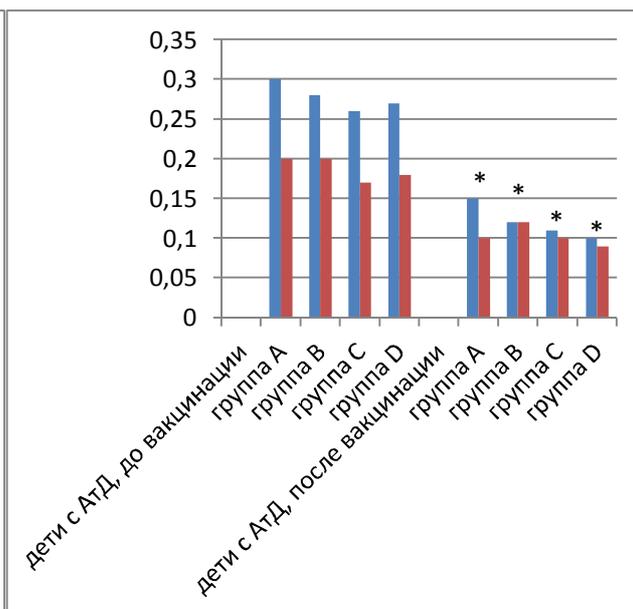


Рисунок 5б. ($p < 0,05$)*

Число случаев обострений бронхиальной астмы (а) и атопического дерматита (б) и частота амбулаторных обращений за прошедший год

Результаты проведенного исследования подтвердили необходимость проведения иммунизации детей с аллергическими болезнями. Установлено, что своевременно проводимая вакцинация детей от гриппа способствует снижению частоты ОРИ/гриппа, частоты обострений аллергического заболевания, коррекции проводимой базисной противовоспалительной терапии.

V. Влияние предшествующей вакцинации ребенка и членов его семьи на результаты последующих вакцинаций

Проведенный анализ выявил, что перед началом эпидсезона 191 (57%) ребенок и 168 (50%) членов их семей ранее вакцинировались. Следует отметить, что в группе детей с аллергической патологией ранее вакцинировались против гриппа 42%, а в группе здоровых почти в два раза больше - 79%. Такая же картина отмечается среди членов их семей, где у детей с аллергическими болезнями проводили иммунизацию против гриппа только 45%, а среди здоровых – 61% родителей и других родственников.

Таким образом, дети из группы практически здоровых и, в том числе, члены их семьи, почти в 1,5 раза чаще вакцинируются от гриппа в сравнении с детьми с аллергической

патологией. Это подтверждает до сих пор широко распространенное ошибочное мнение о том, что от вакцинации детей с аллергической патологией лучше воздержаться.

Далее мы проанализировали влияние предшествующей вакцинации на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ, разбив исследуемых на три группы: I (144 ребенка) - ребенок и члены его семьи ранее не вакцинировались от гриппа; II группа (23 больных) – ребенок вакцинирован ранее, но не привиты члены его семьи и III группа (168 человек) – и ребенок, и члены его семьи ранее вакцинированы против гриппа.

При сравнении частоты острых респираторных инфекций в исследуемых группах до начала исследования, отмечено, что дети III группы достоверно реже болели ОРИ и гриппом, чем дети I группы (табл.11).

Таблица 11.
Частота заболеваемости ОРИ до начала и после проведения вакцинации

Частота ОРИ	I группа (n=144)	II группа (n=23)	III группа (n=168)
До	4,0±0,27*	3,38±0,73	2,93±0,09*
После	2,71±0,74**	2,16±0,17**	1,78±0,09**

достоверность различий между показателями частоты ОРИ до/после вакцинации $p<0,01^*/p<0,05^{**}$

В рамках данной работы было выявлено, что у детей, которые вакцинировались повторно от гриппа, частота ОРИ была намного ниже по сравнению с той группой, где вакцинация проводилась впервые.

Такая же картина наблюдалась при сравнении данных частоты обострения основного заболевания между исследуемыми группами (табл.12).

Таблица 12. Частота обострений основного заболевания до и после вакцинации

Частота обострений	I группа (n=144)	II группа (n=23)	III группа (n=168)
до	2,1±0,05*	1,3±0,05*	1,2±0,3*
после	0,5±0,06**	0,4±0,08**	0,5±0,06**

достоверность различий между показателями частоты ОРИ до/после вакцинации $p<0,01^*/p<0,05^{**}$

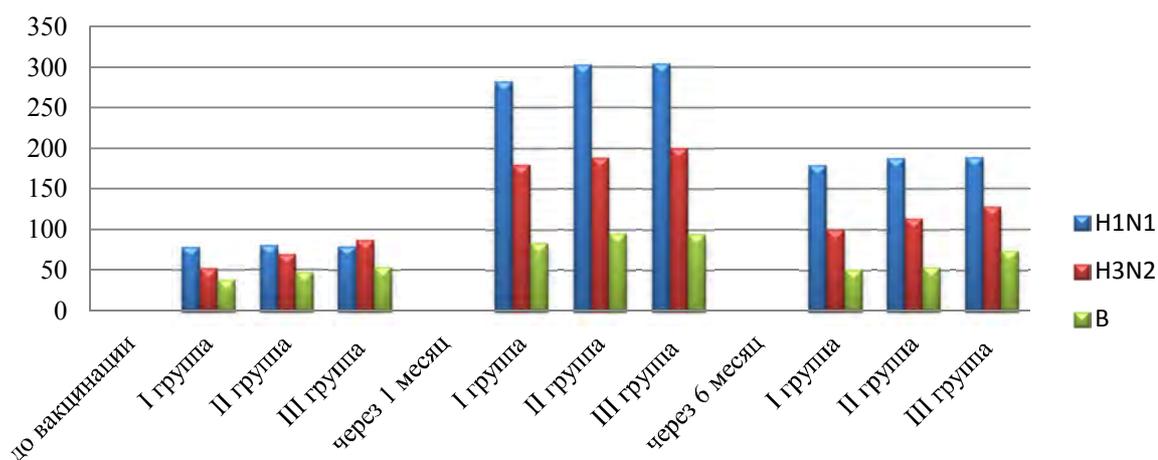


Рисунок 6. Данные по специфическим антителам

По результатам исследования начального уровня специфических антител, титры H3N2 и B в группах детей, где вакцинация проводилась повторно были выше, чем среди прививаемых впервые. Анализируя данные уровня специфических антител через 1 месяц, мы отметили достоверное нарастание титров антител, в основном H1N1 и H3N2, которые сохранялись до 6 месяцев (Рисунок 6). Достоверной разницы в уровнях специфических антител после вакцинации (как первичной, так и повторной) не отмечено.

Выводы

1. Доказана достоверно высокая ($p < 0,05$) и равная эффективность исследуемых противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, подтвержденная почти трехкратным приростом титров антител к серотипам вируса гриппа у 85,6% привитых (как здоровых, так и с аллергическими болезнями).

2. Установлена хорошая переносимость исследуемых отечественных и зарубежных вакцин (отсутствие выраженных местных и/или общих реакций); а также обострений аллергических болезней, в том числе повышения уровня общего IgE. Во всех группах детей – и здоровых, и с аллергическими болезнями, отмечена тенденция к наименьшему количеству слабых поствакцинальных реакций в группе, где проводилось введение отечественной вакцины (14% по сравнению с 19% местных, и 13% против 16% слабых системных реакций).

3. Выявлено, что при иммунизации как отечественной, так и зарубежной вакциной достигнутый высокий уровень антител к компонентам вакцин сохранялся длительное время (6 месяцев), при этом достоверных различий в уровне специфических антител у здоровых детей и пациентов с аллергическими болезнями не отмечено.

4. Вакцинация против гриппа с применением противогриппозных вакцин с добавлением иммуномодулятора и без него полностью защищает детей от гриппа и

значительно снижает заболеваемость ОРИ в (1,5 раза). Наилучший результат достигнут в группе, где проводилась вакцинация отечественной вакциной, имеющей в своем составе иммуноадъювант, наименьший – при монотерапии иммуномодуляторами.

5. На протяжении следующего после вакцинации года отмечено увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита (в 2 раза), уменьшение частоты обострений, амбулаторных посещений врача (в 2 раза), снижение объема медикаментозной терапии (в 1,5 раза), уменьшения числа эпизодов назначения антибиотиков (3,5 раза).

6. Повторная вакцинация приводит к более существенному снижению частоты ОРИ (на 50% по сравнению с теми, кто вакцинирован впервые).

7. Дети с аллергией и члены их семей в 1,5 раза реже вакцинируются против гриппа, в сравнении со здоровыми детьми (42% и 79% соответственно), что указывает на все еще сохраняющееся негативное отношение граждан РФ к вакцинации, особенно среди семей пациентов с аллергическими заболеваниями.

Практические рекомендации

1. Для детей с аллергическими болезнями (атопический дерматит, бронхиальная астма) предпочтительным является использование для специфической и неспецифической профилактики гриппа отечественных вакцин, имеющих меньшее содержание антигена и включающих в свой состав иммуноадъювант.
2. Для увеличения эффективности профилактических мер в отношении ОРИ и развивающихся на их фоне аллергических болезней целесообразной является повторная вакцинация от гриппа детей с аллергией и членов их семей.
3. Выявленный в процессе исследования низкий уровень приверженности вакцинации детей и членов их семей, особенно для пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, указывает на необходимость проведения дополнительной информационной и разъяснительной работы среди населения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **М.Г. Галицкая, Е.Г. Бокучава Необходимость и безопасность вакцинации против гриппа детей с аллергическими заболеваниями. Преимущество вакцины со сниженной антигенной нагрузкой/ М.Г. Галицкая// Аллергология и иммунология: новости, мнения, обучение. - 2013. -№2. - С.1-6.**
2. Gayvoronskaya A., Galitskaya M., Grechukha T., Bokuchava E. The experience of influenza immunization in children with allergic pathology// 8th World Congress on Pediatric Infectious Diseases (WSPID) Cape Town – 2013.

3. **М.Г. Галицкая, Е.Г. Бокучава Оценка безопасности двух субъединичных противогриппозных вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом/ М.Г. Галицкая// Детские инфекции - 2013. - №4. - С.35-38.**
4. Гайворонская А.Г., Галицкая М.Г., Гречуха Т.А, Бокучава Е.Г., Ткаченко Н.Е., Ивардава М.И., Шахтактинская Ф.Ч. Особенности вакцинопрофилактики против гриппа детей с отягощенным аллергоанамнезом// XVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - 2014.
5. Бокучава Е.Г., Гайворонская А.Г., Галицкая М.Г., Торшхоева Р.М., Гречуха Т.А, Ткаченко Н.Е., Ивардава М.И., Шахтактинская Ф.Ч. Опыт вакцинации против гриппа детей с аллергической патологией// XVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» -2014.
6. Grechukha T.A., Gayvoronskaya A.G., Bokuchava E.G., Fedoseenko M.V., Tkachenko N.E., Novikova, D.A., Broeva M.I., Shakhtakhtinskaya F.Ch. 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2015)
7. **Т.В. Куличенко, М.Н. Дымшиц, М.А. Лазарева, А.Р. Бабаян, Е.Г. Бокучава. Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему/ Т.В. Куличенко// Педиатрическая фармакология –2015. –Т.12(3). – С. 330-334.**
8. **Е.Г. Бокучава, Л.С. Намазова-Баранова Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями/ Е.Г. Бокучава// Педиатрическая фармакология –2015. –Т.12(4). – С. 473-480.**