

На правах рукописи

Коновалов Иван Вячеславович

**БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ
КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН ДЕТЯМ С НАРУШЕННЫМ
СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шамшева Ольга Васильевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий лабораторией вакцинопрофилактики
и иммунотерапии аллергических заболеваний
"ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова»

Костинов Михаил Петрович

доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры педиатрии
ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Заплатников Андрей Леонидович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «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 « » 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета:
д.м.н., профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время доказано, что вакцинация детей с различной соматической патологией безопасна, не вызывает обострения основного заболевания и иммунологически эффективна (Харит С.М., Лакоткина Е.А., 2014; Шамшева О.В., 2016; Федосеенко М.В., 2010; Дрозденко Т.С., 2011; Сенцова Т.Б., 2011; Pandolfi, 2012). Доля лиц с вакцинальными реакциями у детей со стабильной неврологической патологией, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, аллергопатологией не превышает таковую у практически здоровых детей (Харит С.М., 2013; Тарасова А.А., 2010; Протасов Д.А., Костинов М.П., 2012).

Календарь профилактических прививок России предусматривает одновременное введение нескольких комбинированных вакцин в разные участки тела (АКДС, трехвалентные противогриппозные вакцины, паротитно-коревая и др.), что позволяет более полно его реализовать, в том числе, у детей с хроническими заболеваниями, доля которых, по данным отечественных и зарубежных исследований, растет (Lim S., 2012; Бюллетень ВОЗ, 2013). Так, за период с 2000 по 2010 гг. распространенность нарушений здоровья и развития среди детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации увеличилась на 26,6% при росте первичной заболеваемости на 28,1%. Исследования, проведенные в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, показали, что не более 2%–15% детей (в зависимости от возраста) можно признать здоровыми (Баранов А.А., 2012).

С другой стороны, в мире и России сохраняется высокая заболеваемость инфекциями, массовая вакцинация против которых проводится в рамках национального календаря, как минимум, в течение последнего десятилетия. Ежегодно регистрируются эпидемические вспышки кори, краснухи, коклюша, гриппа (Северина Е.А., 2012; Овсянникова Е.М., 2013; ECDC, 2014; Peake, 2014;

CDC, 2015; Роспотребнадзор, 2015). При этом дети с хронической патологией составляют группу риска по тяжелому течению и развитию осложнений инфекционных заболеваний (Таточенко В.К., 2014; Дрозденко Т.С., Харит С.М., 2011; Тарасова А.А., 2010; Cesaro S., 2014). Сохранение напряженной эпидемиологической ситуации связано, в первую очередь, с недостаточным охватом прививками детей декретированных возрастов по причине возрастающего числа отказов, как со стороны родителей, так и врачей. Вопросы безопасности и эффективности сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья, в том числе с хроническими соматическими заболеваниями, разрабатываются, однако они еще далеко не решены и требуют дальнейшего изучения, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оптимизация календаря профилактических прививок у детей с хроническими соматическими заболеваниями путем сочетанного введения комбинированных вакцин.

Задачи исследования

1. Сравнить клинические проявления реакций и специфический иммунный ответ при раздельном и одновременном введении комбинированных вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша, кори, краснухи, паротита и гриппа здоровым детям.
2. Сопоставить клинические проявления реакций при раздельном и одновременном введении комбинированных вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша, кори, паротита и гриппа детям с хроническими соматическими заболеваниями.
3. Оценить показатели специфического гуморального иммунитета при сочетанном введении комбинированных вакцинных препаратов против дифтерии,

столбняка, коклюша, кори, паротита и гриппа детям с хроническими соматическими заболеваниями.

Научная новизна

Установлено, что частота вакцинальных реакций у детей с хроническими соматическими заболеваниями практически не отличается от таковой у здоровых детей, в том числе при сочетанном введении комбинированных вакцин. При этом поствакцинальные осложнения и выраженные реакции отсутствуют, а реакции слабой и средней силы наблюдаются в 2,7% - 15,8% случаев.

Доказано, что специфический иммунный ответ на вакцинацию не различается при любых сочетаниях комбинированных вакцин, в том числе у детей с хроническими соматическими заболеваниями, а доля лиц с защитными титрами антител (АТ) составляет 79% - 100% при вакцинации против гриппа, 50% - 96% - против кори и паротита и 100% - против дифтерии и столбняка.

Практическая значимость

Доказанная в данной работе низкая реактогенность и высокая иммуногенность сочетанного введения комбинированных вакцин здоровым детям и детям с хроническими соматическими заболеваниями позволяет снизить количество необоснованных медицинских отводов и повысить охват прививками детей, в том числе с нарушенным состоянием здоровья.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с хроническими соматическими заболеваниями частота поствакцинальных реакций на сочетанное введение комбинированных вакцин национального календаря профилактических прививок не превышает таковую у практически здоровых детей.
2. Сочетанное введение комбинированных вакцин безопасно и иммунологически эффективно как у практически здоровых детей, так и у детей с хроническими соматическими заболеваниями.

3. Показатели специфического иммунитета у детей с хроническими соматическими заболеваниями при сочетанной вакцинации комбинированными препаратами не отличаются от таковых при раздельном введении вакцин.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы консультативно-диагностического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, консультативно-диагностической поликлиники при детской городской клинической больнице №9 им. Г.Н. Сперанского, центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС».

Апробация

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях кафедры инфекционных болезней у детей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, на секции детских инфекционистов Московского общества педиатров, на XI, XII Конгрессах детских инфекционистов (2012, 2013 гг.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных исследований.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, изложена на 110 страницах, документирована 30 таблицами, 8 рисунками. Указатель литературы содержит 141 источник, из них 75 на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом работы являются результаты открытого исследования, проведенного в период с 2010 по 2013 годы на базе ГОУ СПО г. Москвы Медицинского Училища №3ДЗМ (директор Устенко И.Ф.), центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС» (главный врач д.м.н., проф. Полеско И.В.).

В исследовании приняло участие 280 детей. Детей в возрасте 6 месяцев–4-х лет было 184 (медиана 1 год 10 месяцев), 14-16 лет (медиана 16 лет) – 96 человек. Мальчиков было – 142, девочек – 138. В основную группу вошел 181 ребенок в возрасте от 6 месяцев до 16 лет с различными хроническими соматическими заболеваниями, в том числе 98 детей 6 месяцев – 4 лет и 83 подростка 14-16 лет (Табл. 1).

Таблица 1

Хронические соматические заболевания у детей основной группы, (n=181)

Код по МКБ-10	Дети в возрасте 6 мес. – 4 лет, (n=98)		Дети в возрасте 14 – 16 лет, (n=83)	
	Абс.	%	Абс.	%
Q90 (синдром Дауна)	41	41,8	-	-
Q24 (врожденный порок сердца)	12	12,2	5	6,0
Q62 (гидронефроз)	4	4,1		
E55 (рахит)	18	18,4	-	-
E64 (гипотрофия)	9	9,2	-	-
E66 (ожирение)	-	-	2	2,4
E06.9 (тиреозит)	-	-	1	1,2
F45.3 (соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы)	-	-	10	12,0
G80 (детский церебральный паралич)	70	71,4	-	-
H52.0 (гиперметропия)	-	-	6	7,2
H52.1 (миопия)	-	-	13	15,7
I10 (артериальная гипертензия)	-	-	2	2,4
I42 (кардиомиопатия)	12	12,2	-	-
J31.1 (хронический назофарингит)	14	14,3	5	6,0
J35.0 (хронический тонзиллит)	-	-	6	7,2
J45 (бронхиальная астма)	4	4,1	9	10,8
K29.9 (хронический гастроуденит)	1	1,0	7	8,4
K42 (пупочная грыжа)	6	6,1	-	-
L20 (атопический дерматит)	24	24,5	5	6,0
M41.1 (сколиоз)	-	-	9	10,8
N11 (хронический пиелонефрит)	-	-	6	7,2
N76.1(хронический вульвовагинит)	-	-	1	1,2
P35 (внутриутробная инфекция)	4	4,1	-	-

Как видно из данных таблицы, у детей 6 мес. - 4 лет наиболее часто регистрировалось поражение нервной системы и врожденные пороки развития: синдром Дауна, врожденный порок сердца с кардиомиопатией, гидронефроз. У большинства детей патология была сочетанной. Также, у 24% детей отмечался атопический дерматит. Среди 83 привитых подростков с отклонениями в состоянии здоровья наиболее часто регистрировалась патология органов зрения, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, бронхиальная астма.

В основной группе вакцину АКДС получили 29 детей, вакцину против гриппа — 42 ребенка. Среди детей, вакцинированных несколькими препаратами, 40 детей получили АКДС+грипп, 19 — АДС-М+грипп, 51 — ПК+грипп. В группе контроля 25 детей получили вакцину АКДС, 20 — вакцину против гриппа. Среди детей, получивших сочетанную вакцинацию одновременно в разные участки тела, 14 детей получили АКДС+грипп, 20 - АДС-М+грипп, 20 — КПК+грипп.

Вакцинация против гриппа детям раннего возраста (6 месяцев – 4 года) проводилась двукратно с интервалом в 4 недели. Вакцинация против кори и паротита проводилась впервые у детей 1-2 лет жизни, ревакцинация – у детей 14-16 лет. В группе подростков ревакцинацию против кори и паротита получили дети, привитые лишь однократно. Здоровым детям 14-16 лет проводилась ревакцинация КПК. Вакцинация против дифтерии и столбняка у детей 6 месяцев – 4 лет проводилась АКДС, у детей 14-16 лет – АДС-М. (Рис.1).

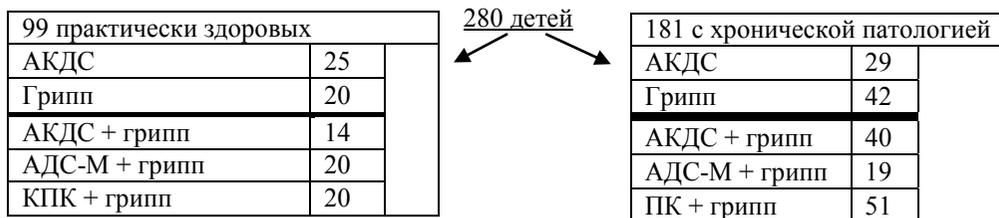


Рис. 1 Дизайн исследования

Согласно Методическим указаниям Минздрава РФ (МУ 3.3.1.1123-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика) оценка клинических проявлений реакций на введение инактивированных вакцин проводилась в течение первых 3-х дней после введения вакцины, при иммунизации живыми ПК/КПК вакцинами поствакцинальный период отслеживался также на 5-6 и 10-14 день. Учитывались общие реакции – повышение температуры тела, недомогание, в том числе специфические для живых вакцин – лимфаденопатия, увеличение околоушных слюнных желез, сыпь. Из местных реакций – болезненность в месте инъекции, гиперемия, инфильтрат.

После вакцинации проводился первичный учет всех необычных неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с последующей расшифровкой их возможной связи с иммунизацией. Вакцинальные реакции оценивались отдельно как местные, так и общие. Местная реакция в виде уплотнения тканей, гиперемии, не превышающей 8 см в диаметре, инфильтрат (не более 5 см), болезненность в месте введения вакцины считались допустимыми (гладкое течение поствакцинального процесса). Все, что превышало данные показатели, считалось чрезмерной вакцинальной реакцией или очень сильной. К общим вакцинальным реакциям относили повышение температуры, кратковременную интоксикацию (недомогание, головная боль, нарушения сна и аппетита). Общие вакцинальные реакции разделялись на:

- слабые – появление субфебрильной температуры тела до 37,5°C, при отсутствии симптомов интоксикации;

- средней силы – подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, умеренно выраженная интоксикация;

- сильные – лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации.

У детей, привитых живыми вакцинами, к нормальному вакцинальному процессу относили также симптомы со стороны органов и систем, к которым имеется

тропность возбудителя. Для паротитно-коревой вакцинации, помимо повышения температуры и интоксикации, характерными считали катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (кашель, насморк, конъюнктивит, гиперемия слизистой оболочки), увеличение околоушных слюнных желез; для краснушной вакцинации - регионарную лимфаденопатию. При отсутствии температурной реакции и других клинических проявлений вакцинальный процесс считался бессимптомным.

Для оценки специфического иммунного ответа против гриппа применялась реакция торможения гемагглютинации (РТГА) с определением титра АТ, защитными являлись титры 1:40 и более. Также изучались показатели серопротекции и сероконверсии – доли лиц с защитным титром АТ (более 1:40) и четырехкратным приростом титра АТ. Согласно рекомендациям ВОЗ для противогриппозных вакцин эти показатели должны быть равны или превышать 70% и 40% соответственно. Иммунитет против дифтерии и столбняка оценивался путем определения АТ к дифтерийному и столбнячному анатоксинам с помощью РПГА с использованием столбнячного и дифтерийного антигенных эритроцитарных диагностикумов. Титры АТ оценивались как низкие (1:40 – 1:160), средние (1:320 – 1:640) и высокие (более 1:1280). Иммунный ответ против кори, краснухи и паротита оценивался с помощью специфических иммуноферментных тест-систем с определением оптической плотности раствора и распределялся на отрицательный, условно-защитный и защитный титры АТ.

Статистический анализ результатов проведен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и среднего стандартного отклонения (δ). Достоверность различий между нормально распределенными переменными оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий

непараметрических данных использовался точный метод Фишера и критерий χ -квадрат. Разность результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали безопасность, низкую реактогенность и высокую иммуногенность как при моно- так и сочетанной вакцинации здоровых детей. Так, гладко поствакцинальный процесс протекал у 90 из 99 здоровых детей 6 мес. - 16 лет, что составило 90%. При этом, наибольшая частота поствакцинальных реакций наблюдалась при введении вакцин АКДС и АДС-М, как при моно-, так и при их сочетанном введении с другими препаратами — у 4/20 (20%) и 3/20 (15%) детей соответственно. На введение вакцины против гриппа не было выявлено ни одной реакции. Тяжелых реакций или поствакцинальных осложнений мы не наблюдали ни в одном случае. Полученные нами результаты не противоречат данным других исследователей. Так, Вундцеттель Н.Н. было показано, что процент сильных реакций на вакцинацию против дифтерии и столбняка не превышает 21,7% (Вундцеттель Н.Н., 2006 г).

Клинические проявления поствакцинальных реакций были изучены у 99 здоровых детей 6 мес. – 16 лет, составивших в нашем исследовании группу сравнения. Из них 20 получили моновакцинацию против гриппа, 25 – вакцину АКДС, 14 – вакцину против гриппа+АКДС, 20 – вакцину против гриппа+АДС-М и 20 – вакцину против гриппа+КПК вакцину.

Наиболее часто наблюдались поствакцинальные реакции местного характера на введение вакцин АКДС и АДС-М, как при моновакцинации АКДС, так и в сочетании АДС-М с вакциной против гриппа. Так, при моновакцинации АКДС у 4/25 детей отмечалась местная реакция в виде гиперемии до 20 мм и болезненности в месте инъекции. При сочетанном введении вакцины от гриппа и АДС-М клинические реакции отмечались у 3/20 детей, в том числе реакции местного

характера при введении АДС-М - у 2, общая реакция - у 1 ребёнка в виде умеренно выраженного недомогания в первые сутки после введения вакцин.

При вакцинации только против гриппа ни у одного из привитых не отмечалось каких-либо местных реакций. Из общих реакций у 1 из 20 детей было выявлено нарушение самочувствия в виде вялости в течение второго дня после введения вакцины. У 69/74 привитых против гриппа детей (90%) поствакцинальный процесс протекал гладко. Системных реакций, в том числе температурных, выявлено не было. На 5-6-е сутки после введения вакцины АКДС у 1 из 25 детей наблюдалось нарушение общего самочувствия и вялость в течение 2 дней. Состояние нормализовалось самопроизвольно и не потребовало медикаментозной терапии. При вакцинации КПК+грипп реакции отмечались у 1 из 20 детей в виде субфебрилитета и увеличения заднешейных лимфоузлов (до 12 мм) на 7-е сутки после введения вакцин. Местных реакций не наблюдалось. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Доля лиц среди здоровых детей в возрасте 6 мес. – 16 лет, имеющих поствакцинальные реакции, (n=99)

	Грипп (n=20)	АКДС (n=25)	АКДС +грипп (n=14)	АДС-М+грипп (n=20)		КПК+ грипп (n=20)
				Грипп	АДС-М	
Местные реакции всего, из них	-	4	-	-	2	-
Болезненность	-	4	-	-	2	-
Гиперемия	-	4	-	-	2	-
Общие реакции всего, из них	1	-	1	1		-
Общее недомогание	1	-	1	1		-
Повышение температуры тела до 37,0 - 37,5°C	-	-	-	-		1
Лимфаденопатия	-	-	-	-		1
Всего детей с реакциями	1	4	1	3		1

Изучение иммуногенности при моно- и сочетанной вакцинации здоровых детей 6 мес. – 16 лет показало отсутствие значимого влияния сочетанной вакцинации на формирование специфического иммунитета ко всем антигенам, входящим в состав комбинированных вакцин.

Моновакцинация АКДС у детей 6 мес. – 4 лет сопровождалась формированием иммунного ответа к дифтерийному анатоксину у всех 25 детей. Мы также не выявили исходно серонегативных к дифтерийному анатоксину детей в возрасте 6 мес. - 4 лет, что свидетельствует об эффективности предшествующей вакцинации против дифтерии. Среднегеометрическая титра АТ до и после вакцинации составила $83,4 \pm 23,4$, 640 и $1443 \pm 113,2$ соответственно. После вакцинации у всех 25 детей отмечался высокий титр АТ (более 1:2560).

Сочетанная вакцинация против гриппа с АКДС, АДС-М и КПК проводилась у 54 здоровых детей. Из них 14 были вакцинированы против гриппа в сочетании с АКДС, 20 - против гриппа в сочетании с АДС-М, 20 — против гриппа в сочетании с КПК.

Перед первой ревакцинацией против кори, краснухи и паротита исходно защитный титр АТ имели 13/20, 11/20 и 19/20 подростков соответственно, что послужило основанием для проведения повторной вакцинации, после которой защитные титры АТ отмечались уже у 18/20, 18/20 и 20/20 подростков соответственно. К дифтерийному анатоксину лишь у 1 подростка защитные титры АТ не определялись до вакцинации. После вакцинации у всех 20 подростков выявлялись высокие защитные титры АТ к дифтерийному анатоксину (более 1:2560).

Для оценки сероконверсии и серопротекции против соответствующих штаммов вируса гриппа в группе 40 подростков, получивших вакцину от гриппа совместно с АДС-М и КПК, нами были изучены показатели четырехкратного

прироста титра АТ (сероконверсия), кратность нарастания среднегеометрической титров АТ и определение доли лиц с защитным титром (более 1:40) специфических АТ (серопротекция).

Среди детей 14-16 лет, как и ожидалось, наибольший уровень серопротекции и сероконверсии (независимо от того, была ли это только вакцина против гриппа или ее комбинация с АДС-М или КПК) наблюдался к вирусу гриппа А и составил 70%-100% и 75%-85% соответственно. К вирусу гриппа В показатель серопротекции достигал 70%-95%, сероконверсии – 20%-55%. Показатели противогриппозной серопротекции (доля лиц с защитным титром АТ) у подростков 14-16 лет представлены на Рис. 2.

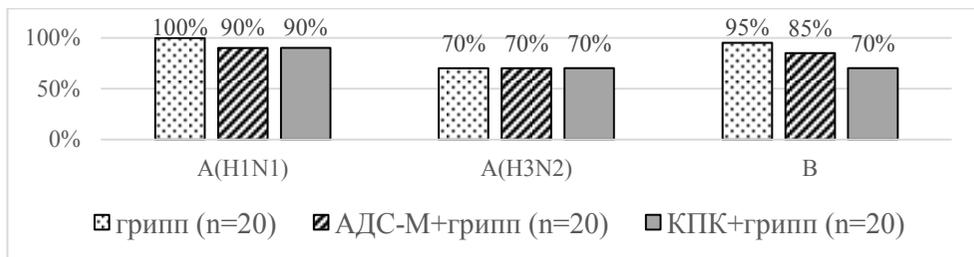


Рис. 2 Доля лиц с защитным титром АТ к соответствующим вакцинным штаммам вируса гриппа среди детей 14-16 лет, вакцинированных против гриппа, АДС-М или КПК, (n=60)

Наши результаты не противоречат данным, полученным в ГУ НИИ гриппа РАМН, показавшим, что уровень сероконверсии к штамму вируса гриппа В в составе различных противогриппозных вакцин составляет всего 52%-57%, тогда как к вирусу гриппа А – 61%-75% (Войцеховская Е. М., 2009).

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют высокую клиническую безопасность, низкую реактогенность и высокую иммуногенность вакцинации здоровых детей, как при раздельном, так и при сочетанном введении комбинированных вакцин (вакцина против гриппа, АКДС, АДС-М, КПК).

Следующей задачей стала оценка клинических реакций и иммунного ответа при сочетанной вакцинации комбинированными препаратами детей с хроническими соматическими заболеваниями. Для ее решения нами проводилась оценка реактогенности при моно- и сочетанной вакцинации детей с хроническими соматическими заболеваниями. Ни в одном случае вакцинация не сопровождалась осложнениями и необычными реакциями, а также не приводила к декомпенсации или обострению основного заболевания.

Нами оценивалась частота возникновения поствакцинальных реакций у детей раннего возраста (6 месяцев – 4 года) и подростков (14-16 лет). Среди детей 6 месяцев – 4 лет, вакцинированных против гриппа, ПК и АКДС, чаще всего отмечались общие реакции слабой и средней силы на АКДС (7/29) и АКДС+грипп (4/40). Вакцинация детей 1-2 лет ПК+грипп не сопровождалась реакциями ни в одном случае. Вакцинация только против гриппа сопровождалась у детей раннего возраста местными и общими реакциями в 3/42 и 2/42 случаев соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Доля лиц в возрасте 6 месяцев – 4 лет с хроническими заболеваниями, имеющих реакции после вакцинации против гриппа, АКДС и ПК, (n=150)

Поствакцинальные реакции	Грипп (n=42)	АКДС (n=29)	АКДС+грипп (n=40)	ПК+грипп (n=14)
	Абс.	Абс.	Абс.	Абс.
Местные реакции всего	3	1	2	-
Общие реакции всего, из них	2	6	4	-
Общее недомогание	-	3	1	-
T до 37,0 - 37,5°C	1	2	3	-
T до 37,6 - 38,5°C	1	2	1	-
T выше 38,5°C	-	3	-	-
Всего	5	7	4	-

В группе подростков с хроническими заболеваниями, вакцинированных против гриппа, дифтерии, столбняка, паротита и кори, наиболее часто поствакцинальные реакции регистрировались на введение АДС-М+грипп, при этом в 3/19 случаев отмечались симптомы болезненности в месте инъекции, инфильтрат до 20 мм и повышение температуры до 38,5 С, сопровождавшиеся общим недомоганием. Также у 1 ребенка отмечался субфебрилитет. Все отмеченные реакции купировались в течение 1-2 дней с применением симптоматической терапии и не сопровождались ухудшением состояния по основному заболеванию. Полученные нами результаты совпадают с данными С.М. Харит, показавшей, что вакцинация детей с различной соматической патологией против дифтерии и столбняка приводит к развитию местных или общих вакцинальных реакций в 6,3% – 25% случаев (Харит С.М., 2004). Ревакцинация против кори, паротита и гриппа протекала гладко в 36/37 (97,3%) случаев, а специфические поствакцинальные реакции в виде припухлости околоушных желез отмечались лишь у 1 подростка (2,7%)

Таким образом, сочетанное введение комбинированных вакцин детям 6 месяцев — 16 лет с хроническими соматическими заболеваниями в разные участки тела безопасно, не сопровождается выраженным нарушением состояния здоровья, в том числе сильными реакциями и поствакцинальными осложнениями, а также не вызывает обострения основного заболевания. При этом, также как у здоровых детей, у них наблюдаются реакции лишь слабой и средней силы, в том числе в 21,1% на АДС-М+грипп, в 2,7% на ПК+грипп, а также в 10% случаев на АКДС+грипп.

Для решения следующей задачи нами проводилась оценка специфического иммунного ответа на моно- и сочетанную вакцинацию комбинированными вакцинами детей с хронической соматической патологией.

Среди детей младшего возраста (6 месяцев – 4 года), вакцинированных против гриппа, доля лиц с защитным титром противогриппозных АТ превышала

рекомендованный ВОЗ уровень в 70% случаев и не различалась при моновакцинации против гриппа и при сочетании АКДС+грипп и ПК+грипп (Рис. 3). При этом 4-кратный прирост титра АТ (сероконверсия) к вирусу гриппа А (H1N1) отмечался у 23/30 и 8/10 соответственно среди исходно серонегативных детей и детей, имевших высокие титры АТ. К вирусу А (H3N2) и В 4-кратный прирост среди исходно серонегативных детей отмечался у 33/35 и 30/37 соответственно.

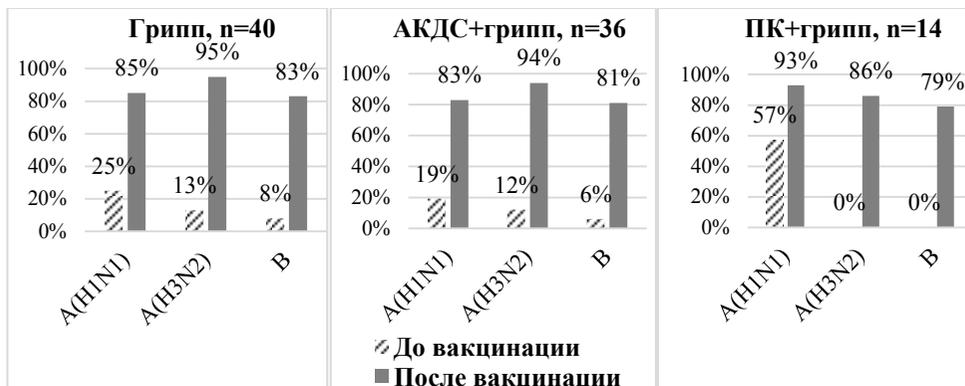


Рис. 3 Доля лиц с защитным титром противогриппозных АТ (более 1:40) к соответствующим вакцинным штаммам среди детей, вакцинированных против гриппа, АКДС+грипп, ПК+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=90)

Среди 36 детей, вакцинированных АКДС+грипп, формирование защитных титров АТ к дифтерийному и столбнячному анатоксину отмечалось у всех детей, в том числе получивших АКДС впервые. Уже после V1 АКДС серонегативных к столбнячному анатоксину лиц не выявлялось, а средние титры АТ определялись у 7/9 детей. Перед V3 титры АТ к столбнячному анатоксину были высокими (более 1:1280) у 11/14 детей, а перед RV - у всех 5 детей. Анализ противогриппозного иммунитета показал, что сочетанная вакцинация против гриппа с АКДС приводит к формированию серопротекции к вирусу гриппа в 80,6% – 94,4% случаев (Рис. 3), сероконверсии среди исходно серонегативных в 79,3% – 93,8% случаев.

У 19 подростков 14–16 лет с хроническими соматическими заболеваниями, вакцинированных против дифтерии, столбняка и гриппа, также проводилось исследование показателей специфического иммунного ответа. После вакцинации высокий защитный титр противодифтерийных и противостолбнячных АТ (более 1:1280) отмечался во всех 19 случаях. Количество подростков с защитными титрами АТ (более 1:40) ко всем вакцинным штаммам после вакцинации статистически достоверно выросло и составило 5/5, 14/15, 13/14 (94,7% – 100%).

Из 206 детей с хроническими соматическими заболеваниями 51 ребенок был вакцинирован против гриппа в сочетании с живой ПК-вакциной, в том числе 14 детей 1–2 лет получили первую вакцинацию и 37 подростков 14–16 лет – ревакцинацию ПК. Оценка противогриппозного иммунитета у детей 1 – 2 лет, вакцинированных ПК+грипп, выявила четырехкратный прирост титра АТ (сероконверсия) среди исходно серонегативных к различным штаммам вируса гриппа у 5/6, 8/14 и 11/14 (57,1% – 83,3%) детей соответственно. Защитный титр АТ (серопротекция) к соответствующим штаммам вируса гриппа был сформирован у 13/14, 12/14 и 11/14 детей (78,6% – 92,9%) (Рис. 3).

Анализ титров АТ против кори и паротита показал, что, как и следовало ожидать, у детей 1-2 лет до первой вакцинации противокоревых и противопаротитных АТ не выявлялось, и лишь у 1 ребенка (7,1%) были условно-защитные титры противопаротитных АТ (возможно, материнские). После проведенной вакцинации у всех детей выработались специфические противокоревые АТ. При этом среди исходно серонегативных условно-защитные и защитные титры противокоревых АТ сформировались у 7/14 (50%), а противопаротитных – в 4/13 (30,7%) и 8/13 (61,5%) случаев соответственно. У 1 (7,1%) ребенка с исходными условно-защитными титрами противопаротитных АТ после вакцинации также сформировались защитные титры, и 1 ребенок остался серонегативным (7,1%). Всего защитные титры противопаротитных АТ

сформировались в 64%, условно-защитные – в 28,6% случаев. Четырехкратное нарастание титров противокоревых и противопаротитных АТ среди исходно серонегативных отмечалось в 100% и 92,3% случаев соответственно.

У 28 подростков 14-16 лет, вакцинированных против гриппа в сочетании с ПК-вакциной, также изучался специфический противогриппозный иммунитет. Анализ данных показал, что после вакцинации доля лиц с 4-кратным нарастанием титров АТ к вирусам А(Н1N1), А(Н3N2) и В среди исходно серонегативных составила 3/4, 3/5 и 7/11 (75%, 60% и 63,6%) соответственно. Среди лиц с исходно защитным титром АТ (более 1:40) 4-кратное нарастание титров отмечалось у 17/24, 9/23 и 9/17 (70,8%, 39,1% и 52,9%) лиц соответственно. При этом защитные титры специфических АТ ко всем штаммам вируса гриппа были сформированы в 28/28, 28/28 и 27/28 (96,4% – 100%) случаев, в том числе среди исходно серонегативных.

До вакцинации серонегативных к вирусу кори подростков выявлено не было, к вирусу паротита 2/28 (7,1%) подростков не имели АТ. При этом условно-защитные и защитные титры АТ против кори отмечались у 19/28 (67,9%) и 9/28 (32,1%), а против паротита – у 8/28 (28,6%) и 18/28 (64,3%) подростков соответственно. После ревакцинации серонегативных не было. При этом, среди детей с исходно условно-защитными титрами АТ против кори, защитные титры выработались у 11/28 (57,9%), а у 8/28 (42,1%) подростков остались условно-защитными. Всего защитные титры АТ против кори отмечались у 20/28 (71,4%) случаев. Среди 2/28 исходно серонегативных к вирусу паротита 1 подросток сформировал условно-защитные и 1 - защитные титры. Среди лиц с исходными условно-защитными титрами, защитные титры сформировались у всех 8 подростков. Таким образом, всего условно-защитные титры противопаротитных АТ были сформированы у 1/28 (3,6%), а защитные титры – у 27/28 (96,4%) подростков.

Таким образом, у детей 1-2 лет с хроническими соматическими заболеваниями сочетанная вакцинация против гриппа, кори и паротита приводит к

формированию серопротекции к штаммам вируса гриппа в 79% – 93%, сероконверсии - в 57,1% – 63,3%, а также формированию защитного титра АТ к вирусу кори и паротита в 50% и 64% случаев соответственно.

Ревакцинация против кори и паротита в сочетании с вакцинацией против гриппа подростков в возрасте 14 – 16 лет способствует формированию защитных уровней противокоревых и противопаротитных АТ в 71% и 96% случаев соответственно, и серопротекции и сероконверсии к вирусу гриппа – в 96% – 100% и 60%–75% соответственно. Показатели противодифтерийных и противостолбнячных АТ сохраняются на высоком защитном уровне.

Результаты проведенного исследования показывают, что даже после проведения второй ревакцинации против кори и паротита, в 4% – 50% у детей 6 – 16 лет сохраняются лишь условно-защитные титры специфических АТ. Ограниченный объём исследования не позволяет однозначно интерпретировать полученные данные, однако мы можем предполагать, что наличие АТ в низких титрах не является защитой ребёнка от соответствующих инфекций в условиях эпидемической вспышки, длительной экспозиции высокой дозой вируса или в условиях транзиторной иммуносупрессии, например, за счёт присоединения интеркуррентных заболеваний или обострения основного.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что сочетанное введение комбинированных вакцин национального календаря детям с хроническими соматическими заболеваниями безопасно, клинические реакции возникают не чаще, чем у практически здоровых детей и не вызывают обострения основного заболевания. При этом сочетанное введение вакцин не оказывает отрицательного взаимного влияния на формирование специфического иммунного ответа, что позволяет рекомендовать его в качестве оптимального способа вакцинации, в том числе у детей с хроническими соматическими заболеваниями.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления реакций при раздельном и сочетанном введении комбинированных вакцин против гриппа, дифтерии, столбняка, коклюша, краснухи, паротита и кори здоровым детям 6 мес. - 16 лет наблюдаются в 10% случаев, а защитный титр АТ к вакцинным антигенам вырабатывается в 55% – 100% случаев.
2. Клинические проявления реакций у детей с хроническими соматическими заболеваниями в возрасте 6 месяцев – 16 лет отмечаются в 10% случаев на АКДС+грипп, в 21,1% на АДС-М+грипп и в 2,7% на ПК+грипп, что практически не отличается при раздельном их введении.
3. У детей в возрасте 6 месяцев – 4 лет с хроническими соматическими заболеваниями при сочетанной вакцинации АКДС+грипп противогриппозная серопротекция достигается в 80,6%–94,4% случаев, а специфические противодифтерийные и противостолбнячные АТ_а выявляются в 100% случаев уже после первой вакцинации.
4. У подростков 14–16 лет с хроническими соматическими заболеваниями при сочетанной вакцинации АДС-М+грипп противогриппозная серопротекция устанавливается в 94,7%–100%, а защитный титр специфических противодифтерийных и противостолбнячных АТ формируется в 100% случаев.
5. При сочетанной вакцинации против гриппа, кори и паротита детей в возрасте 1–2 лет с хроническими соматическими заболеваниями противогриппозная серопротекция наблюдается в 79% – 93%, защитный титр АТ к вирусу кори и паротита - в 50% и 64% случаев соответственно. Ревакцинация подростков в возрасте 14 – 16 лет приводит к противогриппозной серопротекции в 96% – 100%, и формированию защитных уровней противокоревых и противопаротитных АТ - в 71% и 96% случаев соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать комбинированные вакцины в связи с их высокой иммуногенностью и низкой реактогенностью у детей с хроническими соматическими заболеваниями.

2. Целесообразно проводить профилактику гриппа у детей с хроническими соматическими заболеваниями путем сочетанной вакцинации с другими вакцинами календаря.

3. В целях оптимизации национального календаря профилактических прививок рекомендуется одновременное введение вакцины против гриппа с другими комбинированными вакцинами в декретированные сроки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Шамшева О.В., Коновалов И.В., Файнгерц Г.Б., Учайкин В.Ф. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России // *Детские инфекции*. 2011. Т. 10. № 1. С. 25-32.**
2. Коновалов И.В., Шамшева О.В. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинации от гриппа детей с нарушенным состоянием здоровья // *Педиатрия и инфекции: Материалы XI Конгресса детских инфекционистов*. 5-7 декабря 2012г. – М.: Ассоциация педиатров-инфекционистов, 2012. – 40с.
- 3. Коновалов И.В., Шамшева О.В., Ельшина Г.А. Первые результаты оценки безопасности и иммунологической эффективности сочетанного применения вакцин национального календаря профилактических прививок у детей в возрасте 6-7 лет // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 11. № 4. С. 148-152.**
- 4. Коновалов И.В., Шамшева О.В., Ельшина Г.А. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами национального календаря профилактических прививок // *Детские инфекции*. 2013. Т. 12. № 1. С. 14-17.**
5. Коновалов И.В., Шамшева О.В. Исследование уровня антител в до- и поствакцинальном периоде у детей 6-7 лет // *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России*. 11-13 декабря 2013г. – М.: Ассоциация педиатров-инфекционистов, 2013. – С.34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

V1:	первая вакцинация
V2:	вторая вакцинация
V3:	третья вакцинация
RV:	ревакцинация
АДС-М:	анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным количеством антигенов
АКДС:	адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АТ	антитела
ВОЗ:	Всемирная организация здравоохранения
КПК:	живая краснушно-паротитно-коревая вакцина
ОП:	оптическая плотность
ПК:	живая паротитно-коревая вакцина
РПГА:	реакция пассивной гемагглютинации
РТГА:	реакция торможения гемагглютинации
ЦМВ:	цитомегаловирус
ЧБД:	часто болеющие дети
АДС-М+грипп:	сочетанное введение АДС-М и вакцины против гриппа в разные участки тела
АКДС+грипп:	сочетанное введение АКДС и вакцины против гриппа в разные участки тела
КПК+грипп:	сочетанное введение КПК и вакцины против гриппа в разные участки тела
ПК+грипп:	сочетанное введение ПК и вакцины против гриппа в разные участки тела
Сероконверсия:	доля вакцинированных лиц с четырехкратным нарастанием титра антител
Серопротекция:	доля вакцинированных лиц с защитным титром антител