

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бокучава Екатерина Григорьевна

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.08 – педиатрия

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

Научные руководители:

Член-корреспондент РАН

Намазова-Баранова Л. С.

д. м. н.

Торшхоева Р. М.

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГРИПП У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ: обзор литературы.....	9
Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1 Анализ клинических и лабораторных показателей до вакцинации	43
3.2 Оценка переносимости исследуемых вакцин.....	51
3.3 Оценка иммуногенности исследуемых вакцин.....	54
3.4 Оценка профилактической эффективности вакцин и/или с бактериальным иммуномодулятором.....	61
3.5 Влияние предшествующей вакцинации ребенка и членов его семьи на заболеваемость острыми респираторными инфекциями и гриппом.....	71
ОБСУЖДЕНИЕ	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ	110

Список используемых сокращений

АБ - аллергические болезни

АГ – антиген

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВДП – верхние дыхательные пути

ГА - гемагглютинин

ГКС - глюкокортикостероиды

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИДС – иммунодефицитное состояние

КАР – круглогодичный аллергический ринит

НА - нейраминидаза

НДП – нижние дыхательные пути

ОРИ – острые респираторные инфекции

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

ВВЕДЕНИЕ

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 специфическая 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 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 сенсибилизации, 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 дети 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 катаральном 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 катаральном 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, подтверждённая 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 двухкратное 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 ОРВИ (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 ОРВИ 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.

ГЛАВА I.

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГРИПП У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острые респираторные инфекции по-прежнему являются ведущей патологией детского возраста не только в России, но и в других странах. На их долю приходится до 90% всех регистрируемых заболеваний детского возраста и до 80% обращений за медицинской помощью [35]. Причем дети, склонные к аллергии, болеют ОРИ чаще и тяжелее сверстников [Намазова-Баранова Л.С., 2005].

По данным ВОЗ, в мире в год фиксируется более 1 млрд случаев ОРИ среди детского населения [84]. В соответствии с данными R. Garibaldi [61] и A. Fendrick и соавтор [60] в США ежегодно фиксируется от 75 до 100 млн визитов детей с ОРИ к врачу, при этом затраты на безрецептурные препараты достигают 2,9 млрд долларов, на рецептурные – до 400 млн долларов в год.

В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и другими ОРИ лиц младше 18 лет, что превышает аналогичный показатель у взрослых в 3-4 раза [4]. Наиболее высокий показатель заболеваемости регистрируют в возрастной группе от 2 до 6 лет [45]. Таким образом, проблема ОРИ все еще остается одной из наиболее актуальных в современной педиатрии. Это связано не только с высокой заболеваемостью ОРИ в популяции детского населения, но и с неблагоприятными последствиями инфекций респираторного тракта для здоровья ребенка и всего общества в целом [1,34,37]. Распространённость ОРИ связана с наличием чрезвычайного

множества респираторных патогенов, формированием типоспецифического постинфекционного иммунитета и легкостью передачи возбудителей. Известно, что ОРИ вызывают около 300 различных возбудителей вирусной или бактериальной этиологии, однако, наиболее опасным является, безусловно, гриппозная инфекция. По данным ВОЗ, ежегодно в мире гриппом болеют 3-5 млн., то есть каждый человек постоянно и повсеместно рискует заболеть гриппом, и каждый год отмечаются вспышки гриппозной инфекции.

Кроме ежегодных эпидемических вспышек, периодически отмечается эпидемии гриппа с поражением значительного числа населения всех возрастов, частыми осложнениями и высокой смертностью, особенно среди больных групп риска. Заболеваемость и смертность от гриппа, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, остаются стабильно высокими с 20-х гг. прошлого века во всех странах и не имеют тенденцию к снижению.

Вирусы гриппа отличаются исключительной способностью к изменчивости поверхностных гликопротеидов (гемагглютинин и нейраминидаза) и их относительно низкой иммуногенностью. Частичная антигенная изменчивость поверхностных гликопротеидов (например, обусловленная точечными мутационными процессами), называемая антигенным дрейфом, - причина развития эпидемии. Крупная или полная замена одного подтипа Н, реже N, на другой, называемая шифтом, приводит к развитию пандемии гриппа.

Проблема ОРИ имеет не только медицинские, но и социально-экономические аспекты. Доказано, что у детей с повторными эпизодами ОРИ достаточно часто возникает социальная дезадаптация, снижается успеваемость в школе, нарушается качество жизни не только самого ребенка, но и членов его семьи. Весьма высоким является экономический ущерб для государства и общества в целом [9].

В США количество пропущенных по причине ОРИ дней в школе колеблется от 22 до 189 млн, а общий экономический ущерб превышает 20 млрд долларов (R. Garibaldi и A. Fendrick и соавт.) [83, 84].

Тяжелое течение ОРИ и гриппа у 20-30% больных детей сопровождается развитием осложнений [38, 49], таких как возникновение вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС); дисбиоз слизистых оболочек, нарушение нормального роста и развития ребенка, созревания функциональных систем, формирование хронической патологии ЛОР органов, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, аллергических заболеваний, поражение центральной нервной системы [22, 39, 40], нередко с симптомами нейротоксикоза (головная боль, энцефалопатия, менингеальные симптомы). Одной из наиболее частых причин летального исхода у детей при тяжелой форме гриппа является энцефалопатия в сочетании с гемодинамическими расстройствами [42].

Следовательно, грипп особенно опасен для детей и взрослых с хроническими болезнями, к которым, в первую очередь, относятся: хронические болезни органов дыхания, в том числе бронхиальная астма (особенно у детей, длительно получающих кортикостероиды). Опасности связаны со способностью вируса гриппа подавлять иммунные реакции организма и нарушать обменные процессы, тем самым, усугубляя тяжесть хронических болезней и вызывая их декомпенсацию. У детей, больных бронхиальной астмой, присоединение гриппа не только вызывает приступ, но и существенно ухудшает состояние бронхов, затрудняя наступление ремиссии [71, 87].

Дети, страдающие аллергическими заболеваниями, особенно бронхиальной астмой, нуждаются в защите от острых респираторных инфекций, поскольку многочисленными исследованиями установлено, что респираторные вирусные инфекции могут приводить к обострениям и неконтролируемому течению бронхиальной астмы [3, 4, 97].

По данным Refabert L. (91), Micillo E. [96], а также Johnston S. [81], ОРИ в 80-85% случаев являются причиной обострений БА у детей. Респираторные вирусы могут вызывать обострение БА с помощью разных механизмов. Вирусные инфекции могут вызывать повреждение эпителия и провоцировать воспаление бронхиального дерева, и то, и другое может приводить к возникновению симптомов БА. Другим механизмом является выработка вирус-специфичных IgE-антител, которые идентифицированы для респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа, причем эти вирусы могут вызывать выработку и высвобождение медиаторов аллергии из клеток легких человека [99]. Сенсibiliзирующие свойства вирусов хорошо известны [52]. У детей с БА выявлена значительно более высокая по сравнению со здоровыми детьми сенсibiliзация к вирусам гриппа, парагриппа, адено- и респираторно-синцитиальному вирусу [3].

Наличие большого количества стертых и бессимптомных форм болезни ОРИ/гриппа и короткий инкубационный период обуславливают бурный подъем заболеваемости. Противоэпидемические мероприятия (изоляция больного, санитарно-гигиенические и профилактические мероприятия с использованием химиопрепаратов и иммуномодуляторов) не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа, лучшим из профилактических средств по прежнему является вакцинация [1].

Нарушения иммунных реакций при ОРИ и гриппе играют решающую роль в механизме развития заболевания, особенностях клинического течения и ответа на стандартное лечение. Клинические проявления дисфункции иммунных реакций при гриппе являются мотивацией для включения в комплексное лечение пациентов лекарственных средств, восстанавливающих нарушенный иммунный ответ [24].

Основные задачи иммунопрофилактики при гриппе – активация сниженной иммунореактивности, возможно, подавление повышенного иммунного ответа, например при аллергических болезнях и как заместительное лечение при дефектах иммунореактивности. В зависимости от механизмов

действия выделяют *специфическую и неспецифическую иммунопрофилактику* [23].

Результаты вирусологического мониторинга, проводимого ВОЗ разных странах мира показывают, что растущая резистентность вирусов к противовирусным препаратам, также их высокая стоимость, широкий круг побочных эффектов, противопоказания и ограничения к применению, ограниченная доступность в период эпидемий гриппа подчеркивают еще большую значимость иммунопрофилактики [11].

Целью иммунизации является защита лиц высокого риска, осложненного течения заболевания и предотвращение летального исхода.

Часто больные бывают недостаточно информированы об осложнениях, вызываемых гриппом даже при отсутствии эпидемии. Население до сих пор имеет неправильное представление о вакцинации. Например, многие считают, что вакцина может вызывать грипп, скептически оценивают эффективность вакцины и боятся побочных эффектов, которые якобы могут развиваться после ее введения [90].

Основное положение генеральной стратегии и заключений экспертов ВОЗ по гриппу: ежегодная вакцинация против гриппа, которая позволяет снизить заболеваемость, особенно тяжелыми формами гриппа, предупредить осложнения и ограничить циркуляцию вируса среди людей. Выделяют категорию лиц, которых целесообразно вакцинировать против гриппа и которых вакцинировать необходимо. К *первой категории* относят здоровых детей и подростков до 17-19 лет, а также здоровых взрослых до 50-60 лет. Их вакцинируют по желанию. *Вторая категория* - группа высокого риска заболевания, развития осложнений и смертности при гриппе. Их должны вакцинировать обязательно [11, 12].

ВОЗ относит к группам высокого риска следующие категории лиц:

- резидентов домов для престарелых и инвалидов;

- пожилых людей с хроническими заболеваниями сердца и легких, обмена веществ, почек, а также лиц с иммунодефицитом;
- всех лиц старше 6 месяцев с хроническими заболеваниями, перечисленными выше;
- всех пожилых людей, начиная с возраста, определенного национальными органами здравоохранения, независимо от наличия или отсутствия хронических заболеваний;
- Другие группы лиц, которые могут быть определены национальными органами здравоохранения, такие как контактирующие с лицами из групп высокого риска, беременные, работники здравоохранения и др., а также дети от 6 до 23 месяцев.

ВОЗ рекомендовал расширить вакцинацию против гриппа всех лиц, относящихся к группам высокого риска, кроме того, увеличить охват прививками пожилых лиц до 75% к 2010г.

В России к группам высокого риска относят:

- детей, посещающих детские учреждения;
- учащихся 1-11-х классов и студентов высших и средних профессиональных учебных заведений;
- всех лиц старше 60 лет;
- взрослых, занятых в отдельных профессиях (медицинские работники, работники образовательных учреждений).

В странах Европейского союза к группам высокого риска относят:

- всех пожилых лиц старше 65 лет;
- лиц любого возраста с хроническими заболеваниями кровеносной и дыхательной систем, заболеваниями почек, иммунной системы, сахарным диабетом.

Кроме того, рекомендуют вакцинировать людей, контактирующих с лицами из перечисленных групп, а также медицинских работников и беременных в III триместре [20].

В США на эпидсезон гриппа 2008-2009 гг. группам высокого риска относили следующие категории лиц:

- детей в возрасте от 6 месяцев до 19 лет;
- лиц любого возраста с хроническими заболеваниями дыхательной (включая астму) и кровеносной (за исключением гипертензии) систем, почек, печени и обмена веществ, включая сахарный диабет;
- лиц, получающих иммунодепрессанты;
- людей с плохим состоянием здоровья и нервно-мышечными расстройствами, способными ограничивать дыхательную функцию, выделение секрета или увеличивать риск аспирации;
- людей, длительно лечащихся ацетилсалициловой кислотой;
- резидентов больниц для хронических пациентов и женщин, которые будут беременны в эпидсезон гриппа.

Таким образом, не рекомендуется вакцинировать детей младше 6 месяцев, но следует вакцинировать всех лиц, контактирующих с ними [25].

В первую очередь специфическая иммунопрофилактика против гриппа показана детям и подросткам группы риска, особенно с хроническими легочными болезнями, в том числе с бронхиальной астмой.

Согласно существующему общему положению дети с аллергическими заболеваниями подлежат иммунизации всеми вакцинными препаратами. Противопоказаниями для вакцинации детей с аллергическими заболеваниями являются:

- выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции, обострение основного заболевания);

- документально подтвержденная пищевая аллергия к белку куриного яйца является противопоказанием для использования субъединичных и сплит-вакцин против гриппа; комбинированных вакцин зарубежного производства против кори, эпидемического паротита и краснухи; вакцин против желтой лихорадки и клещевого энцефалита;

- аллергические реакции на антибиотики (в том числе аминогликозиды) и другие компоненты, входящие в состав вакцинных препаратов;

Вакцинацию детей с аллергическими заболеваниями следует проводить на фоне необходимой базисной противовоспалительной терапии, зависящей от тяжести, длительности и клинической картины аллергического заболевания. Дети, страдающие бронхиальной астмой средней тяжести и получавшие ингаляционные кортикостероиды в низких и средних дозах, могут быть вакцинированы против дифтерии, столбняка, полиомиелита и гепатита В по общепринятой методике. Кроме того, детям с бронхиальной астмой вне зависимости от тяжести течения заболевания рекомендуется ежегодно проводить вакцинацию против гриппа [20].

При возникновении острого респираторного заболевания у ребенка вопрос о сроках проведения иммунизации должен решать педиатр, так как инструкция к вакцинным препаратам допускает проведение иммунизации (например, через неделю) после нормализации температуры на фоне нетяжелого ОРВИ. Иммунопрофилактику при обострении бронхиальной астмы, атопического дерматита следует проводить через 2 недели [49].

Для проведения иммунопрофилактики детей с аллергическими болезнями необходимо выбрать оптимальное время (период наименьшей аллергической активности, в некоторых случаях назначить антигистаминный препарат в течение трех дней после вакцинации, а иногда – и парентерально ввести их в день прививки). В этот период детям не рекомендовано употреблять новые виды пищи, а некоторым назначают гипоаллергенную диету. С учетом этих рекомендаций удастся своевременно и в полном объеме проводить иммунизацию всех детей, страдающих аллергией [71].

Многочисленные исследования, проведенные в разных регионах нашей страны, свидетельствуют о том, что вакцинация при бронхиальной астме, независимо от степени тяжести ее течения, не стимулирует активности аллергического воспаления в респираторной системе и атопических проявлений в целом. Наблюдается благоприятное течение поствакцинального периода, с уменьшением риска возникновения интеркуррентных заболеваний верхних и/или нижних дыхательных путей [20, 21, 22, 23].

Следует отметить, что эффективность гриппозных вакцин при вакцинации детей существенно зависит от возраста пациентов. По данным комитета советников по иммунизации США эффективность существующих гриппозных вакцин для детей от 2 до 5 лет составил 45%, для детей от года до 6 лет — 67%, от 3 до 6 лет — 56% и от 10 до 18 лет — 100%. Эффективность вакцинации школьников в одном исследовании составила 76-83%, а в другом — 70%. В других исследованиях эффективность вакцинации при лабораторном подтверждении гриппа составила: для детей от года до 6 лет — 44-49%, от 6 до 11 лет — 74-76% и от 11 до 16 лет — 71-81%. В США рекомендуют вакцинировать инактивированной вакциной всех детей этого возраста, а также лиц, контактирующих с детьми этого возраста в семье и вне дома [38].

Характеристика вакцин отечественного и зарубежного производства

Гриппозные вакцины готовятся из актуальных штаммов вируса гриппа человека, ежегодно рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения для использования в предстоящий эпидемический гриппозный сезон на основании анализа эпидемической ситуации. Эти рекомендации разрабатываются на основе данных эпиднадзора за ситуацией с гриппом, осуществляемого через всемирную сеть, состоящую из 110 лабораторий в 83 странах мира. Высокий показатель точности прогноза и данные публикаций ВОЗ наглядно свидетельствуют о важности вклада всемирной программы ВОЗ по эпиднадзору за гриппом в обеспечение доступности эффективных гриппозных вакцин для борьбы с этим серьезным инфекционным заболеванием

[23]. В настоящее время используется 3 вида инактивированных гриппозных вакцин: цельновирионные, расщепленные и субъединичные вакцины.

Цельновирионная вакцина содержит инактивированные высокоочищенные неразрушенные (цельные) вирионы вируса гриппа: вакцина гриппозная, инактивированная элюотно-центрифужная жидкая (Россия), Грипповак (Россия), Грифор (Россия).

Расщепленная вакцина содержит разрушенные инактивированные вирионы вируса гриппа – в ее состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены. За счет высокой очистки в ней отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона: Ваксигрип (Франция), Флюарикс (Великобритания), Бегривак (Германия), Инфлексал (Швейцария).

Субъединичная вакцина состоит лишь из двух поверхностных вирусных белков – гемагглютинина и нейраминидазы – которые наиболее важны для индукции иммунного ответа против гриппа. Остальные белки вириона и куриного эмбриона удаляются при очистке: Грипол (Россия), Агриппал (Италия), Инфлювак (Нидерланды).

Из перечисленных вакцин цельновирионная вакцина несколько более реактогенна, особенно для маленьких детей; субъединичные вакцины менее реактогенны [26].

Отечественная гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина отечественного производства «Гриппол плюс». Разработана российской компанией 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 иммуноадьювантом N-оксидированным поли-1,4-этиленпиперазина (азоксимера бромид). Одна иммунизирующая доза (0,5мл) 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. Способ введения внутримышечно или глубоко подкожно. Противопоказания – индивидуальная чувствительность к куриному белку или на любой из компонентов, входящих в состав вакцины. Защитный эффект развивается, как правило, через 14 сут после вакцинации и сохраняется до 12 мес, поэтому необходимо планировать проведение прививок перед началом эпидемии гриппа [38].

Вакцину Гриппол плюс производят в соответствии с мировыми стандартами GMP. Вакцина применяется для иммунизации детей с 6 месяцев и взрослых без ограничения возраста [21].

Инфлювак – трехвалентная субъединичная вакцина, содержащая только очищенные поверхностные протективные антигены гемагглютинин и нейраминидазу вирусов гриппа А и В (по 15 мкг). Производится фирмой Солвей Фарма (Нидерланды). Вакцина зарегистрирована в Российской Федерации – рег. № П-8-242- № 010306/09.07.98 г. Консервант – тиомерсал. Форма выпуска: по 0,5 мл в саморазрушающемся шприце [106].

В России перед регистрацией препарата были проведены испытания реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины. Результаты проведенных клинических испытаний в условиях строго контролируемого эпидопыта (при наличии опытной и контрольной групп, шифровании вакцины и плацебо, шифровании полученных сывороток крови для постановки серологических реакций) показали, что вакцина для профилактики гриппа (Инфлювак) обладает низкой реактогенностью и выраженной антигенно - иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа А и В [64].

Основное отличие вакцины отечественной от зарубежной и других инактивированных противогриппозных вакцин – наличие оригинального иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг ГА до 5 мкг (табл.1). В составе вакцины иммуноадьювант азоксимера бромид, с одной стороны, обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной

системы близкой к нативной форме вируса, с другой – стимулирует выработку эффективного специфического ответа.

Таблица 1. Критерии сходства и отличия вакцин

Инфлювак	Гриппол плюс
Сходство	
1. трёхвалентные инактивированные субъединичные вакцины; содержат очищенные поверхностные антигены: гемагглютинин (ГА) и нейраминидазу (НА); 2. вирусные штаммы: А (H ₃ N ₂ , H ₁ N ₁) и В; 3. рекомендованы для вакцинации детей с 6 месяцев и взрослых; 4. не содержат консерванта; 5. вводятся в/м и п/к	
Различия	
1. по 15 мкг Гемагглютинаина каждого штамма 2. не содержит адьювант	1. по 5 мкг ГА каждого штамма 2. содержит водорастворимый иммуноадьювант Полиоксидоний (500 мкг)

Азоксимера бромид (полиоксидоний) – высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. 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.

Следует отметить, что Азоксимера бромид является истинным иммуномодулятором, нормализующим измененные иммунные показатели: повышает заниженные и снижает повышенные параметры. Дополнительно, азоксимера бромид обладает выраженной антиоксидантной активностью,

повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов, способствуя снижению побочных эффектов базовой терапии [68].

Свойства полиоксидония были всесторонне исследованы как на моделях *in vitro*, так и в экспериментах *in vivo*. Установлено стимулирующее действие содержащих полиоксидоний вакцин на антителообразование и функциональную активность фагоцитирующих клеток; усиливает способность дендритных клеток активировать гемагглютинин-специфичные Т-хелперы, что может быть связано с усилением костимуляторной активности и захвата антигена дендритными клетками; обладает способностью активировать продукцию ряда цитокинов лейкоцитами периферической крови, причем такая активация имеет место при исходно низких или средних уровнях цитокинов; обладает модулирующим действием на синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , что объясняет его способность повышать антиинфекционную резистентность за счет аутокринной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов [9, 21].

В составе вакцины полиоксидоний обеспечивает презентацию вирусных антигенов, близкую к естественной, и продолжительную их экспозицию иммунокомпетентными клетками, а также оказывает модулирующее действие на релевантные клетки иммунной системы. Именно эти свойства полиоксидония позволили существенно снизить антигенную нагрузку на организм в вакцинах, в которых полиоксидоний работает как адъювант [28].

Таким образом, отечественная полимер-субъединичная вакцина, благодаря сниженному втрое содержанию антигенной нагрузки и содержащемуся иммуномодулирующему компоненту, представляется предпочтительным препаратом для иммунизации детей с аллергическими болезнями.

Можно привести множество данных, подтверждающих эффективность вакцинопрофилактики гриппа, которая в настоящее время не вызывает сомнений.

Для оценки иммуногенности (достигаемые титры антител) и реактогенности (нежелательные реакции на вакцинацию) субъединичных вакцин и сравнения этих показателей с таковыми у вакцин из расщепленных вирусов и цельновирионных вакцин был выполнен обзор литературы за период с 1975-го по 1995 год. Были выбраны 22 публикации, описывающие рандомизированные клинические испытания, проведенные на материале 5416 серологических наблюдений, 2858 зарегистрированных случаев местных реакций и 2990 случаев системных реакций. В испытаниях участвовали представители всех возрастных групп – от детей до лиц пожилого возраста. Для сравнения вакцин вычисляли абсолютные значения разности показателей защиты и частоты реакций. Их обрабатывали методом метаанализа, что обеспечивало интегральные значения разности этих показателей доверительный интервал на уровне 95% [53, 73, 74, 75].

Данные, суммирующие результаты 22 исследований иммуногенности вакцин различных типов, наглядно показывают, что все вакцины эквивалентны в отношении индукции антител в актуальной эпидемической ситуации.

Реактогенность вакцин складывается из местных и системных реакций. Метаанализ результатов 22 исследований, посвященных изучению иммуногенности и реактогенности различных вакцин, подтверждает меньшую реактогенность субъединичных вакцин по сравнению с вакцинами из расщепленных вирусов и цельновирионными вакцинами.

Эпизоды неблагоприятных реакций после введения любой из трех видов вакцин протекали в легкой форме и носили временный характер; вместе с тем субъединичные вакцины характеризовались более низкой частотой местных и системных реакций.

Поскольку главной причиной, по которой отдельные больные отказываются от прививок против гриппа, является боязнь побочных эффектов, совершенно очевидно, что вакцина, обладающая хорошей переносимостью, должна быть особенно привлекательна именно для тех пациентов, которые испытывают страх перед поствакцинальными реакциями [18].

В период с 1980 г. до начала 1990-х гг. аллергические заболевания, наряду с другими хроническими заболеваниями, считались противопоказанием к проведению вакцинации в детском возрасте. Все попытки расширить показания к проведению вакцинации данного контингента заканчивались неудачей. Однако нередко и в настоящее время, в России именно наличие хронической болезни часто рассматривают как противопоказание к вакцинации, в том числе против гриппа [3]. Что с сегодняшних позиций является абсолютно недопустимым (ложные противопоказания).

О вакцинации детей, больных бронхиальной астмой, имеется обширная литература, доказывающая безопасность и эффективность этого мероприятия [3,13]. Более того, сопоставление результатов вакцинации двух групп детей с бронхиальной астмой показало, что ни наличие симптомов болезни в момент вакцинации, ни прием преднизолона не отразились на эффективности и безопасности прививки; авторы исследования советуют прививать от гриппа даже детей, обратившихся в отделение неотложной помощи [105].

В исследовании, проведенном А.Б. Малаховым, Н.Ю. Снегиревой и др. в областной детской клинической больнице, г. Владимира, получены схожие данные. Результаты исследования 82 детей в возрасте от 2 до 18 лет с установленным диагнозом бронхиальной астмы не менее 1 года, не выявили статистически значимых отклонений в группе привитых вне зависимости от варианта вакцинации (моно- или сочетанная) и тяжести течения бронхиальной астмы. Реакция на прививку в виде общих (субфебрильная температура тела) или местных (гиперемия в месте введения, болезненность) проявлений была слабой или умеренной и не требовала проведения медикаментозной коррекции [41].

Очевидно, что этот эффект не основывается на способности гриппозных вакцин вызывать специфический иммунный ответ по отношению к другим вирусам. Конечно, определенную роль играет тот факт, что 20% и более случаев респираторных заболеваний вызывается смешанной вирусной инфекцией с участием вируса гриппа. Хотя такие заболевания протекают

достаточно ярко, их клиническая картина часто имеет черты, типичные для иного, нежели грипп, вируса. У вакцинированных лиц в отсутствие гриппа такая инфекция может протекать стерто, неярко, так что больной не обратится к врачу и не будет учтен в статистике. К тому же, гриппозная инфекция способна подавлять иммунный ответ и нарушать барьерные функции слизистых оболочек, что способствует активации вегетирующих в дыхательном тракте возбудителей [108].

Однако для педиатров важен еще один механизм влияния гриппозных вакцин, имеющих отношение к снижению заболеваемости ОРИ.

Гриппозная вакцина содержит РНК «гриппозного вируса» и является сильным интерферогеном: доказано повышение уровня γ -интерферона после введения вакцины, и это может предотвратить заболевание, связанное с заражением другим респираторным вирусом [3]. Наряду с γ -интерфероном под влиянием гриппозной вакцины происходит увеличение концентраций таких медиаторов, как sIL-2R, IL-8 при снижении IL-4, TNF- α и IgE, что указывает на нормализацию в соотношении субпопуляций лимфоцитов Th₁ и Th₂ за счет увеличения активности Th₁. Эти изменения особенно ярко выражены у детей с аллергической патологией, преобладание Th₂-хелперов у которых является наиболее вероятной причиной повышенной заболеваемости ОРИ [59].

В настоящее время бронхиальная астма является прямым показанием для иммунизации против гриппа, особенно детей, так как эти пациенты являются группой особого риска по развитию осложнений после гриппа [101].

Специалисты из Центра по контролю заболеваниями США провели исследование 131 тысячи детей, имеющих признаки астмы в возрасте от 1 до 6 лет, вакцинированных против гриппа. Ни в одном случае не зарегистрировано обострение бронхиальной астмы в течение первых двух недель после вакцинации. Результатом являлся вывод о том, что нет опасений того, что вакцина спровоцирует приступ [93].

В другом исследовании, охватившем 22 тысячи детей с бронхиальной астмой, было показано, что вакцинация против гриппа на 59-78% сокращает

частоту тяжелых приступов удушья по сравнению с периодом до прививки. Американские официальные научные и общественные медицинские организации в 90х годах сформулировали показания и противопоказания для вакцинации и представили перечень хронических болезней, при которых вакцинация считается допустимой и необходимой. Данный перечень включает и аллергические заболевания, и прежде всего, БА [48, 70, 93].

О низком охвате вакцинацией больных бронхиальной астмой (не более 20%) свидетельствуют и другие авторы. Исследователями было изучено влияние вакцины против гриппа на функцию внешнего дыхания, усиление симптомов астмы и интенсивность использования лекарственной терапии у 33 больных в ремиссии бронхиальной астмы. Выявлено, что вакцинация больных не ухудшает показатели пикфлоуметрии. Несмотря на то, что 92% больных регулярно использовали ингаляционные кортикостероиды, а 64% - β_2 -адреномиметики, в поствакцинальном периоде не было необходимости в увеличении дозы или кратности применения лекарственных средств. Вакцинация таких детей даже в приступном периоде не спровоцировала обострения заболевания и не сопровождалась развитием побочных реакций [47].

В исследовании, проводившемся в клиническом Центре иммунопрофилактики детских инфекций при НИИ вакцин и сывороток им.И.И. Мечникова РАМН, под наблюдением находилось 118 детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 3-х до 16 лет, из них 88 – страдали атопическим дерматитом, 30 – бронхиальной астмой. Вакцинация проводилась при относительно короткой ремиссии атопического дерматита и вне приступа бронхиальной астмы на фоне базисного лечения бронхиальной астмы. Для иммунизации использовали сплит-вакцину (Ваксигрип). Результаты наблюдения за больными в поствакцинальном периоде показали, что в 12 % случаев спустя 6-8 часов после прививки на месте введения вакцины отмечалась умеренная гиперемия и отек тканей, которые исчезали через 2-3 дня. Побочных реакций или обострения основного заболевания в

поствакцинальном периоде не отмечено. Оценивать эффективность данной вакцины можно было только по частоте вирусных инфекций в осенне-весенний период [1, 2]. Так, частота ОРВИ снизилась более чем в 2 раза, а сами заболевания протекали в более легкой форме. Эффективность вакцинации подтверждается также явным регрессом клинических проявлений болезни в течение последующего после вакцинации года и работой А.Б. Малахова и Н.Ю. Снегиревой [41].

Таким образом, мнение всех авторов однозначное, вакцинация против гриппа рекомендована детям с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, в периоде ремиссии, однако на практике это применяется далеко не всегда.

Большое место в иммунопрофилактике детей занимает неспецифическая иммунотерапия, которая направлена на восстановление иммунного ответа у больных воздействием на организм химических (иммуномодуляторы) и физических факторов.

Иммуномодуляторы - это препараты, которые влияют как на неспецифическую систему защиты, так и селективно, приводя к выработке специфического иммунного ответа против конкретных инфекционных агентов. Эффективность бактериальных лизатов, продемонстрированная в Европе в 80-90-е годы и, несколько позже, в России, явилась основой их рекомендации как безопасных средств снижения частоты ОРВИ у детей [69].

Для профилактики рецидивирующей респираторной инфекции и предотвращения обострений аллергической патологии также можно применять средства неспецифической иммунопрофилактики [44].

Главные активаторы врожденного и индукторы приобретенного иммунитета в организме человека являются антигены бактерий, поэтому с них и начата создание и изучение иммуностропных препаратов, которые составляют большую группу иммуномодуляторов. Выделяют экзогенные и эндогенные иммуномодуляторы [38].

К экзогенным микробным иммуномодулятором относят: рибосомы (рибомунил) и лизаты (бронхо-мунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон), бактерий, которые являются преимущественно возбудителями респираторных инфекций: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* [44].

Иммуномодуляторы эндогенного происхождения делят на иммуномодуляторные пептиды и цитокины.

Единственным препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью у детей по данным зарубежных клинических исследований¹ (Ia; Ib; IIa категории доказательств), является рибосомальный иммуномодулятор Рибомунил [7, 26]. Это рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибосом четырех наиболее актуальных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей – *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и протеогликанов клеточной стенки *Klebsiella pneumoniae* в качестве адьюванта. Рибосомы, входящие в состав препарата, содержат антигены, идентичные, поверхностным антигенам бактерий. В организме человека они способны вызывать образование специфических антител к указанным возбудителям. Имеющиеся в препарате мембранные протеогликаны (*Klebsiella pneumoniae*) усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также стимулируют неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности. Данный препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов класса IgA, IL1, а также α и γ IFN. Препарат имеет хороший профиль безопасности (практически не имеет противопоказаний), не имеет выявленных лекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами и разрешен к применению у детей с 6 месячного возраста [26, 46, 68].

Эффективность использования иммуномодуляторов у больных с ОРИ и гриппом доказано многочисленными клиническими исследованиями. По

данным Таточенко В.К., есть доказательства того, что входящие в бактериальные лизаты патогено-ассоциированные молекулярные структуры (ПАМС) являются лигандами для рецепторов врожденного иммунитета, прежде всего Toll-подобных (TLR), которые они активируют при взаимодействии. Бактериальные лизаты стимулируют также продукцию IgA, sIgA, лизоцима в слизистых, стимулируют активность натуральных киллеров, нормализуя число CD⁺ клеток при их снижении, а также подавляют продукцию IgE и антител этого класса. Именно это действие лизатов – основное, способствующее снижению респираторной заболеваемости. Лизаты включены в программу по ОРЗ Союза педиатров России [64]. Бактериальные лизаты (рибомунил, ИРС19) были использованы совместно с гриппозными вакцинами, что повысило их эффективность в отношении ОРВИ. По данным Таточенко, в плацебо-контролируемом исследовании, показан снижение всех фебрильных респираторных эпизодов у привитых против гриппа детей на 13%, а у детей с бронхиальной астмой в 1,5 раза. Проведенный анализ эффективности терапии бактериальным лизатом показал, что в 1-й год частота ОРВИ снизилась на 45,3%, а антибактериальной терапии – на 42,7%. Во 2-й год число ОРЗ на 1 ребенка составило 2,17±0,25, в контроле – 3,11±0,47. Также у детей с бронхиальной астмой, пролеченных бактериальным лизатом зарегистрировано в течение года в 3 раза меньше эпизодов ОРВИ (2,1 на 1 ребенка), чем за предыдущий год, тогда как в контрольной группе их было всего 25% меньше (4,5 на 1 ребенка) [61].

Следует отметить, что бактериальные лизаты занимают особое место в лечении и профилактике ОРВИ у детей с аллергической патологией.

Так, например, по данным Намазовой Л.С., добавление Рибомунила к базисной терапии БА у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями, приводило к урежению частоты ОРВИ и обострений астмы с 8-12 до 0-1 раз за полгода, снижению продолжительности ОРВИ в 3 раза, улучшении показателей ОФВ₁ и ПСВ на 35-40%. У всех детей переносимость данного вида терапии была хорошей, объективные изменения и субъективные жалобы в момент приема препарата отсутствовали [43].

Аналогичные результаты приводят Лебедеенко А.А. и Шортаньев А.А. с соавторами [35]. Применение рибомунила у детей с бронхиальной астмой позволило добиться достоверного снижения частоты ОРИ (с 6-8 до 2-3 раз в год) и урежения приступов астмы, что позволило снизить интенсивность базисной терапии, сократить приступный период и удлинить ремиссию болезни.

С 1985 по 1999 г. в Германии, Франции, России в 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 14 тыс. пациентов (взрослых и детей) была продемонстрирована эффективность Рибомунила при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях [17]. При респираторных инфекциях среди детей младше 5 лет, получавших Рибомунил, эпизоды ОРЗ не наблюдали у 20,4%, а в группе, получавшей плацебо, – у 4,4% детей [18]. У детей с БА при назначении Рибомунила не отмечалось повышения уровня IgE, снижались частота приступов затрудненного дыхания и гиперреактивность бронхов [19]. У детей с БА наблюдали положительный эффект Рибомунила через 3 и 6 мес. Отмечено повышение уровня IL-2, IFN- γ , снижение уровней фактора некроза опухоли- α , IL -4, LT B4, CD4+-, CD25+-, CD23+-клеток, повышение содержания CD3+-, CD8+-клеток [20].

Применение иммуномодуляторов приводит к увеличению длительности ремиссии, снижает частоту обострений, в том числе и хронических болезней, снижает частоту и продолжительность эпизодов ОРИ и способствует профилактике инфекционных осложнений.

Определение эффективности ИРС19 у больных рецидивирующими респираторными заболеваниями проводили Караулов А.В. и соавторы [21]. Авторы отметили, что у 86% детей, получавших ИРС19, частота заболеваемости снизилась в 2,4 раза ($p < 0,001$), течение болезни стало легче, эпизоды ОРИ короче, не требовалось назначения противомикробных препаратов [24].

О выраженном не только лечебном, но и профилактическом действии ИРС19 при терапии острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей,

предупреждающем развитие осложнений или облегчающем их течение или предотвращающем развитие повторных инфекций, пишут Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. и др. [5].

В настоящее время в отдельных работах изучена вакцинация детей против гриппа в других – применение иммуномодуляторов, однако в литературе, как отечественной, так и зарубежной, нет данных о сравнительных исследованиях противогриппозной вакцинации в сочетании с бактериальными вакцинами как здоровых, так и страдающих аллергическими заболеваниями и четких рекомендаций.

Таким образом, исследования в области изучения эффективности и безопасности различных схем профилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями по-прежнему являются одним из приоритетных направлений современной педиатрической науки.

Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Пациенты исследования

Работа выполнена в ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (директор – академик РАН, д.м.н. 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 иммуномодулятор (бактериальный лизат)
- дети группы D – только иммуномодулятор (бактериальный лизат).

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

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 1). 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.

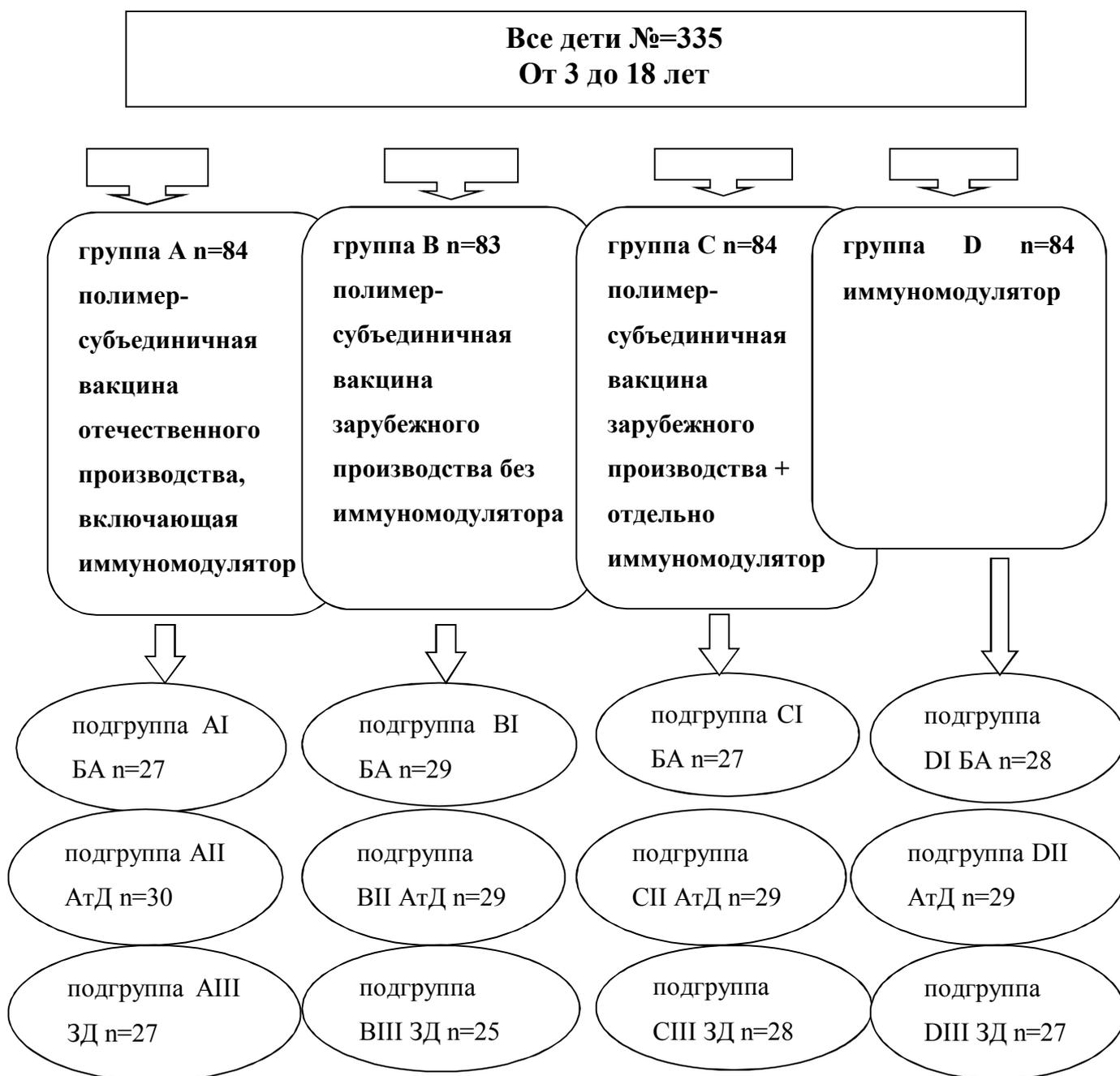


Рисунок 1.

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

Критериями включения пациентов с аллергией в данное исследование были: возраст ребенка, отсутствие противопоказаний, предусмотренных

инструкцией по применению (отсутствие тяжелых системных реакций на белок куриного яйца), отсутствие острого инфекционного и соматического заболевания или обострения хронического заболевания в период 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.

У добровольных участников данного исследования, отобранных в соответствии с критериями включения, непосредственно перед введением вакцин проводилась термометрия, опрос и осмотр врачом, ответственным за проведение вакцинации. Затем - забор крови и вакцинация. В прививочном кабинете, где проводилась вакцинация, в соответствии с существующим положением, находились все необходимые лекарственные средства, предусмотренные при проведении вакцинации, в том числе, препараты для неотложной терапии.

У всех детей на 0 день, на 30 день, на 180 день (через 6 месяцев) после вакцинации была взята кровь для определения титра антител к сезонным штаммам вируса гриппа подтипов А и В.

Анализ уровня IgG, IgM, IgA, IgE проводился на 0 и 30 день после вакцинации.

Серологическое исследование сывороток проведено в ГИСК им.Л.А.Тарасевича. Перед исследованием сыворотки были зашифрованы сотрудниками ГИСК, не принимающими участия в постановке серологических реакций.

После введения вакцины привитые в течение 30 минут находились под наблюдением врача, ответственного за проведение вакцинации, и в течение 5 дней или больше (при развитии поствакцинальной реакции – до стихания) – под амбулаторным наблюдением медицинского персонала.

На каждого привитого была заведена «Индивидуальная регистрационная карта» для регистрации общих и местных реакций, возникших после вакцинации.

У всех 335 детей, принимающих участие в исследовании, проводился анализ переносимости (общие и местные реакции) и иммуногенности (Таблица 2).

Таблица 2. Схема оценки переносимости и иммуногенности вакцин у исследуемых детей

1-й забор крови Обследование, Вакцинация	Оценка переносимости и (общие и местные реакции)	2-ой забор крови Оценка иммуногенности	3-ий забор крови Оценка иммуногенности	Сбор данных об интеркуррентной заболеваемости и
0 день	0-5 день	30-й день	6 месяцев после вакцинации	12 месяцев после вакцинации

Нежелательные явления регистрировались, и о них сообщалось в соответствии с действующим законодательством.

С целью исключения возможного побочного действия вакцинации у всех привитых детей с отягощенным аллергоанамнезом в течение 12 месяцев проведения сбор информации о соматической, аллергической и инфекционной заболеваемости путем обзвона родителей (ежемесячно) и расспроса на контрольных визитах (через 1, 6, 9 и 12 месяцев после вакцинации).

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

2.2 Методы исследования

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, клинических и

лабораторных показателей до и после каждой вакцинации, частоты и выраженности местных и общих реакций), оценка иммуногенности.

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).

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).

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 исследования

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.

Оценка выраженности кожных проявлений при атопическом дерматите проводилась по клиническим рекомендациям для педиатров «Аллергология и иммунология», утвержденных Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Союзом педиатров России, 2011 и по системе SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), разработанной Европейской рабочей группой (Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis/Dermatology, 2003) [59]. По мнению большинства исследователей, система SCORAD позволяет объективно оценить степень тяжести атопического дерматита. Она учитывает следующие показатели: распространенность кожного процесса, интенсивность клинических проявлений, субъективные симптомы. Величина индекса SCORAD рассчитывалась по формуле*:

$$\text{Индекс SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

* где А - распространенность кожного процесса, В - интенсивность клинических проявлений, С - субъективные симптомы

Субъективные симптомы

Оценка субъективных симптомов – зуда кожных покровов и нарушения сна – проводится у детей при условии понимания родителями принципа оценки. Наиболее частой ошибкой являлась регистрация «нарушения сна», хотя сон нарушался по другим причинам, не связанным с атопическим дерматитом. Пациенту или его родителям предлагалось указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки, соответствующую по их мнению, степени выраженности зуда и нарушению сна, усредненную за последние трое суток.

Исследование кожной чувствительности к аллергенам

Определение кожной чувствительности к аллергенам проводилось однократно с использованием бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов

производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, пылевых аллергенов – производства Ставропольского Института вакцин и сывороток.

Оценка физического развития ребенка

Оценка физического развития ребенка включала определение длины и массы тела ребенка.

Масса тела ребенка определялась с помощью стандартизованных медицинских весов. Для определения роста ребенка применялись стандартизованные ростомеры с регулярной калибровкой.

Определение функции внешнего дыхания.

Определение ФВД проводилось методом компьютерной флоуметрии на аппарате «Спиро-тест РС» (Россия). Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем», разработанными в отделении функциональной диагностики НЦЗД РАМН: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ОФВ₁, максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% ФЖЕЛ (МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅ соответственно). Полученные результаты выражали в процентах от должных величин и оценивали до начала исследования, а также по клинической необходимости, в течении наблюдения за пациентом.

Определение уровней иммуноглобулинов классов А, М, G, E

Для определения уровней IgA, IgM, IgG применяли иммунотурбодиметрический метод на коммерческих наборах Architect/Aeroset Immunoglobulin А, М, G от компании Эбботт. Принцип иммунотурбодиметрической процедуры, является измерение увеличение образца, вызванное образованием нерастворимых иммунных комплексов, при добавлении антител к Ig в образец. Образец содержащий тот или иной Ig, инкубируется с буфером (R1) и фоновое измерение образца

производится до добавления антител к тому или иному Ig (R2). В присутствии избыточного количества соответствующих антител концентрация Ig измеряется по степени мутности раствора. Общий IgE определяли на коммерческих тест-системах IMMULITE 2000 Total IgE (общий IgE) твердофазным, хемилюминесцентным иммуноферментным анализом (сэндвич).

При этом концентрация иммуноглобулинов считалась нормальной у детей в следующих пределах (таблица 3).

Таблица 3. Показатели общих Igg в норме

Показатель	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE г/л
Норма	0,52-4	0,5-2,3	5,4-16	0-200

Определение уровней иммуноглобулинов проводили до начала исследования и через 1 месяц и 6 месяцев после начала иммунизации.

Вакцинация и Оценка переносимости

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 результатам 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 расценивается как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в таблице 4.

Таблица 4. 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 и других компонентов вакцины. Наиболее часто регистрируемые общие реакции включают повышение температуры тела, головную боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. Общие реакции на иммунизацию бывают 3 степеней выраженности: легкая реакция, умеренная реакция, значительная реакция. 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 5.

Таблица 5. Степень выраженности общих реакций.

Признаки Степень	Температура тела	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,2 – 38,0°С	незначительная	незначительные	в день вакцинации
Умеренная	38,1 – 39,0°С	умеренная	умеренные	до 2 суток
Значительная	39,1°С 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 четырехкратным сероконверсиям 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 сероконверсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-х кратным приростом титров антител).

Методы статистического анализа

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. Для описания количественных показателей использовались среднее \pm стандартное отклонение при нормальном распределении признака. Медиана и 25, 75 перцентили использовались при отсутствии нормального распределения.

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 $p < 0,01$.

Методы исследования, использованные в работе представлены в таблице 6.

Таблица 6. Клинико-функциональные, биохимические методы исследования, использованные в работе.

Определяемый параметр	Метод	Число обследованных детей	Количество исследований
Кожная чувствительность к аллергенам	Постановка кожных алерго проб	228	228
Функция внешнего дыхания	Компьютерная флоуметрия	190	190
Уровень общего IgE	Количественный иммуноферментный анализ	335	335
Иммуноглобулины классов А, М, G	Радиальная иммунодиффузия	335	335
Оценка тяжести клинических проявлений	SCORAD	190	190
Консультация специалиста-аллерголога	Клинический осмотр	228	850

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. 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 107 (32%) детей, с бронхиальной астмой – 111 (33%) и с атопическим дерматитом – 117 (35%) больных (табл. 7).

Таблица 7. 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%)

Дети группы А 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 и дети группы С получали полимер-субъединичную вакцину зарубежного производства + отдельно иммуномодуляторы (бактериальные лизаты). Дети из группы D получали только иммуномодулятор (бактериальные лизаты).

У всех пациентов в анамнезе отсутствовали сведения о тяжелых системных реакциях на белок куриного яйца.

Средняя длительность аллергического 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 составляла в среднем от 4 до 6 раз

за год, а у детей с атопическим дерматитом – 3-4 раза в год (табл. 8). Стоит отметить, что обострения бронхиальной астмы были связаны с заболеванием ОРВИ/грипп. У всех наблюдавшихся детей течение заболевания перед вакцинацией было полностью контролируемым в течение 1 месяца и более.

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

Таблица 8. Клиническая характеристика пациентов

Показатель		Бронхиальная астма n= 111	Атопический дерматит n=117	Здоровые n=107
Длительность заболевания (лет)		3,5±1,27	3,7±0,84	-
Частота обострений основного заболевания (год)		3,92±2,3	2,36±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	МГКС в средних и высоких дозах (ингаляционные – при БА, топические – при АД)	73 (66%)	-	-
	МГКС в низких дозах (ингаляционные – при БА, топические – при АД)	22 (19,9%)	74 (63%)	-
	Кромоны для БА/увлажняющие средства для АД	-	95 (81%)	-
	Антигистаминные препараты	8 (7,1%)	52 (44%)	-
Наследственность по аллергии		83 (75%)	92 (79%)	26 (24%)
Частота ОРВИ (год)		3,46±2,23	3,12±1,36	3,16±1,14
Длительность ОРВИ (дни)		11,05±2,04	9,57±1,96	7,16±2,14

Необходимо отметить, что наследственность по аллергическим болезням (бронхиальная астма, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз) была отягощена у большинства пациентов - у 201 (60%) больных, а также у 26 (24%) детей из группы здоровых. В результате оценки аллергоанамнеза у детей I и II подгруппы установлено, что первые проявления АтД у подавляющего большинства пациентов 209 (91,7%) были связаны с пищевой сенсibilизацией и возникли на первом году жизни. У всех наблюдаемых детей основное заболевание сочеталось с другими проявлениями аллергии, в том числе с круглогодичным аллергическим ринитом/риносинуситом у – 96 (42%), поллинозом у – 98 (43%), пищевой и лекарственной аллергией у 115 (50,6%) и у 14 (6%) пациентов соответственно.

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%) - к эпидермальным аллергенам, а у 46 (20%) и 77 (34%) - к пыльцевым и пищевым аллергенам соответственно. Причем установлено, что у 11 (4,8%) из обследованных детей выявлена сенсibilизация одновременно и к бытовым, и к пыльцевым аллергенам, а у 4 (1,7%) - к бытовым и эпидермальным аллергенам. Средний уровень общего IgE у детей с аллергической патологией до вакцинации составлял 326 ± 80 МЕ/мл, у здоровых – 71 ± 18 МЕ/мл.

У большинства больных (242 пациента - 80,6%) длительность заболевания составляла более 3 лет, у 58 (19,4%) детей - менее 3 лет.

Сопутствующее заболевание в виде дискинезии желчевыводящих путей диагностированы у 158 (52,7%) детей, реактивные изменения поджелудочной железы выявлены у 105 (35%) больных, гастродуоденит - у 17 (6%) пациентов.

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, а рецидивы болезни отмечались 4-6 раз в год продолжительностью 2-3 недели, в основном на фоне ОРИ.

Характеристика больных с респираторными проявлениями аллергии (БА).

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», утвержденным Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Союзом педиатров России, 2011). При этом у детей отмечалось тяжелое персистирующее течение БА - 29 (26%), БА среднетяжелого персистирующего течения была диагностирована у 41 (37%) детей, а легкая - у 41 (37%) пациентов. В качестве базисной противовоспалительной терапии 73(66%) пациента получали ИГКС в средних и высоких дозировках, 22 (19,6%) больных получали ИГКС в низких дозах, 8 детей (7,1%) получали кромоны, 1 (1,1%) пациент получал сингуляр и 6 детей (6,7%) не получали базисной терапии. Все больные получали терапию в дозировках, адекватных степени тяжести заболевания. Все дети с Бронхиальной астмой имели контроль над заболеванием.

В среднем продолжительность заболевания составила $7,6 \pm 4,2$ года, при этом у большинства пациентов (79 детей, 87,8%) длительность бронхиальной астмы была более трех лет. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям выявлена у 92 пациентов (83,3%), из них по материнской линии – у 37 (40%) больных, по отцовской линии – у 33 (36%), по линии обоих родителей – у 22 (24%) детей. У 19 (17%) обследованных детей родственники аллергией не страдали. 60 пациентов (54%) имели проявления аллергии на 1-ом году жизни. У 85,6% больных была выявлена поливалентная сенсибилизация. Моновалентная сенсибилизация выявлена у 14,4% больных.

Большинство пациентов (96 детей, 86%) имели различные сопутствующие аллергические заболевания, при этом, следует отметить, что сочетание БА с круглогодичным аллергическим ринитом (84 ребенка, 75,6%) и поллинозом (52 ребенка, 46,7%), отмечалось наиболее часто; изолированно бронхиальная астма отмечалась у пациентов 14 (12,6%) (таблица 9).

Таблица 9. Сочетание аллергических заболеваний у пациентов

	Количество больных (n)	%
БА+Атопический дерматит (АтД)	111	86
БА+аллергический (круглогодичный) ринит (КАР)	84	75,6
БА+поллиноз	52	46,7
БА+КАР+поллиноз	38	34,2
БА (изолированно)	14	12,6

При опросе пациентов и их родителей было выявлено, что наиболее часто обострение бронхиальной астмы вызывают острые респираторные вирусные инфекции (109 детей, 98,2%), реже - физическая (73 ребенка, 65,8%) и эмоциональная нагрузка (51 ребенок, 45,9%) (таблица 10).

Таблица 10. Причины обострения БА у больных по данным опроса

Факторы	Количество больных (n)	%
ОРИ	109	98,2
Физическая нагрузка	73	65,8
Эмоциональная нагрузка	51	45,9

В качестве критериев контроля над заболеванием использовалась предложенная в проекте GINA, 2011 совокупность следующих показателей:

- минимальная выраженность (в идеале отсутствие) хронических симптомов астмы, включая ночные;
- минимальные (нечастые) обострения;
- отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи;
- минимальная потребность (в идеале отсутствие) в применении β_2 -агониста (по мере необходимости);
- отсутствие ограничений активности, в том числе физической;
- суточные колебания ПСВ менее 20%;
- нормальные (близкие к нормальным) показатели ПСВ;
- минимальная выраженность (или отсутствие) нежелательных эффектов от лекарственных препаратов.

Дозы базисных препаратов определялись в соответствии со степенью тяжести заболевания с учетом рекомендаций, предложенных Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2011).

Таблица 11. Достижение контроля пациентами, исходные данные

Показатель	n=111
Симптомы астмы за месяц	1,0±0,48
Ночные симптомы за месяц	0,05±0,22
Потребность в применении β_2 -агониста (инг/сутки) за неделю	0
ПСВ у, % от должного	91,82±7,87
ПСВ в, % от должного	98,66±6,87
СЛБ (%) за неделю	7,27±5,33
Частота госпитализаций из-за обострений за последние 6 месяцев	1
Необходимость в скорой и неотложной помощи за последние 6 месяцев	0
Достижение контроля на БА	Да

У детей с БА обострение отмечались в среднем $1,1 \pm 0,48$ раз за месяц, предшествующий началу исследования. Частота ночных симптомов астмы составляла в среднем $0,05 \pm 0,22$. За последнюю неделю у детей не было необходимости в дополнительном применении β_2 -агонистов короткого действия. По данным пикфлоуметрии утренняя пиковая скорость выдоха в среднем составляла $91,77 \pm 6,77\%$, вечерняя - $98,57 \pm 5,07\%$ от должных значений. Суточная лабильность бронхов за последнюю неделю составила в среднем $7,27 \pm 8,27\%$. У пациентов за последние 6 месяцев отмечалась в среднем 1 раз госпитализация, обращений за неотложной помощью из-за обострений бронхиальной астмы (таблица 11). При исследовании ФВД у детей III группы показатели ОФВ1 в среднем составили $98,35 \pm 22,95\%$, ПСВ - $103,9 \pm 15,8\%$, МОС₅₀ - $91,45 \pm 19,58\%$, МОС₇₅ - $82,25 \pm 21,53\%$ от должного.

Характеристика больных с кожными проявлениями аллергии (АтД)

В результате оценки аллергоанамнеза установлено, что первые проявления атопического дерматита у подавляющего большинства пациентов - 107 (92%), - были связаны с пищевой сенсibilизацией и возникли на первом году жизни.

При включении в исследование у детей кожных проявлений не отмечалось.

Наследственность по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз) была отягощена у большинства пациентов - у 82 (70%) больных. Элиминационный режим в быту соблюдался практически $\frac{3}{4}$ пациентов (87 детьми, 74%).

У всех наблюдаемых детей атопический дерматит сочетался с другими проявлениями аллергии, в том числе с бронхиальной астмой у 45 (38,3%) больных, круглогодичным аллергическим ринитом/риносинуситом у - 66

(56,6%), поллинозом у - 47 (40%), пищевой и лекарственной аллергией у 21 (18,3%) и у 4 (3,3%) пациентов соответственно.

У большинства больных атопическим дерматитом (82 пациента - 70%) длительность заболевания составляла более 3 лет, у 35 (30%) детей - менее 3 лет.

По результатам аллерго проб была выявлена высокая сенсibilизация, в том числе (таблица 12):

- к бытовым аллергенам – у 43 (36,7%),
- пыльцевым аллергенам – у 58 (49,6%),
- к эпидермальным аллергенам - у 26 (22,2%),
- к пищевым аллергенам – у 69 (58,9%) пациентов.

Таблица 12. Результаты аллергологического обследования пациентов с кожными проявлениями аллергии

	число детей с выявленной сенсibilизацией	
	п	%
Бытовые	43	36,7
Пыльцевые	58	49,6
Эпидермальные	26	22,2
Пищевые	69	58,9

При этом, поливалентная сенсibilизация чаще всего выявлялась к пыльцевым и бытовым аллергенам, а также к бытовым и эпидермальным аллергенам.

Важно отметить, что наиболее часто у наблюдаемых детей с атопическим дерматитом отмечалась сенсibilизация:

- к бытовым аллергенам - клещи *D. pteronyssinus* с 46 и *D. farinae* 262, домашняя пыль с.297 и домашняя пыль с.298, библиотечная пыль с.281;
- к пыльцевым аллергенам - пыльца полыни, ежи сборной, тимофеевки, березы, лещины и ольхи;

– к эпидермальным аллергенам - шерсти собаки и кошки.

Реже отмечалась аллергическая реакция к пищевым аллергенам – белкам коровьего молока, белку и желтку куриного яйца.

Высокий уровень общего IgE был диагностирован у 54 (90%) пациентов с атопическим дерматитом и в среднем составлял $326,64 \pm 40$ МЕ/мл.

Таким образом, установлено, что у пациентов с атопическим дерматитом чаще всего выявлялась сочетанная сенсibilизация к бытовым и пылевыми аллергенам, а также к бытовым и эпидермальным аллергенам. У всех обследуемых детей с атопическим дерматитом был подтвержден вызванный сенсibilизацией организма к экзогенным аллергенам IgE-опосредуемый механизм аллергических реакций, составляющий патогенетическую основу атопического дерматита.

Характеристика практически здоровых детей

В результате оценки аллергоанамнеза установлено, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям выявлена у 26 пациентов (24,3%), из них по материнской линии – у 14 (13,1%) больных, по отцовской линии – у 9 (8,4%), по линии обоих родителей – у 3 (2,8%) детей. У 81 (75,7%) обследованных детей родственники аллергией не страдали.

Важно подчеркнуть, что заболеваемость ОРВИ среди практически здоровых детей отмечалась также от 4 до 5 раз, при этом длительность болезни составляла от 7 до 13 дней, что соответствует показателям всех исследуемых пациентом.

3.2 Оценка переносимости исследуемых вакцин

В группе А общее количество детей со слабыми местными реакциями среди здоровых детей составило 3 человека (11%), среди детей с диагнозом бронхиальная астма - 5 (18%), среди детей с диагнозом атопический дерматит - 4 (13%). Общее количество привитых детей с местными реакциями в группе В составило: среди здоровых - 4 человека (16%), среди детей с бронхиальной

астмы - 7 человек (24%), среди пациентов с атопическим дерматитом - 5 человек (17%). В группе, получивших иммунопрофилактику импортной субъединичной вакциной в комплексе с бактериальным лизатом, общее количество привитых с местными реакциями составило: среди здоровых - 4 человека (15%), среди детей с бронхиальной астмой - 6 человек (21%), среди детей с атопическим дерматитом - 5 человек (17%) (табл. 13).

Таблица 13. 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 13, 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. Достоверных различий по группам отмечено не было.

Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых в группе А (привитых отечественной субъединичной вакциной, содержащей бактериальный иммуномодулятор) составило: 4 человека (15%) среди здоровых, 4 человека (15%) среди детей с бронхиальной астмой, 5 человек (17%) среди детей с атопическим дерматитом. Общее количество детей с общими реакциями в группе В (привитых импортной субъединичной вакциной) составило: 3 человека (12%) среди здоровых, 5 человек (17%) - среди

пациентов с бронхиальной астмы, 8 человек (27,6%) - среди пациентов с атопическим дерматитом. Общее количество детей с общими реакциями в группе С (привитых отечественной субъединичной вакциной в комплексе с бактериальным иммуномодулятором) составило: 4 человека (15%) - среди здоровых, 6 человек (21%) среди детей с бронхиальной астмой, 5 человек (17%) - среди детей с атопическим дерматитом. В подавляющем большинстве случаев наблюдаемые общие реакции не вызывали нарушения самочувствия, длились в основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл.14).

Таблица 14. 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 представленных данных видно, что во всех группах детей - и здоровых, и с аллергическими болезнями, тенденция к наименьшему количеству и выраженности местных и общих реакций отмечена в группе А – у детей, получивших отечественную гриппозную вакцину. 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 позволили 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 аллергическим заболеванием.

3.3 Оценка иммуногенности исследуемых вакцин

Известно, что человеческая популяция неоднородна по наличию антител к различным штаммам и подтипам вируса гриппа вследствие перенесенных ранее инфекций во время гриппозных эпидемий, а также за счет предыдущих вакцинаций.

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 (отечественная

субъединичная вакцина в комбинации с бактериальным иммуномодулятором и зарубежная субъединичная вакцина) 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) требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам.

Известно, что для гарантированной защиты привитых от вируса гриппа и создания среди населения условий, обеспечивающих популяционный уровень защиты, препятствующий развитию эпидемического процесса, важной 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. 15).

Показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 месяцев.

Таблица 15. Сравнительная характеристика уровня специфических антител между группам М± δ

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

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

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

Таблица 16. Сравнительная характеристика уровня специфических антител здоровых и больных $M \pm \delta$

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 16, 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% (таблица 17, 18). 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 ($p < 0,05$).

Таблица 17. Уровень сероконверсии через 1 месяц после вакцинации

Группа	Обследованные дети	Тип вируса гриппа	Уровень сероконверсии %
А	Здоровые	H1N1	89,9±3,4
	Бронхиальная астма	H3N2	83,9±3,8
	Атопический дерматит	В	77,5±4,2
В	Здоровые	H1N1	89,9±3,4
	Бронхиальная астма	H3N2	83,9±3,8
	Атопический дерматит	В	77,5±4,2
С	Здоровые	H1N1	88,9±3,2
	Бронхиальная астма	H3N2	84,9±3,7
	Атопический дерматит	В	76,5±4,5

Таблица 18. Уровень сероконверсии через 6 месяцев после вакцинации

Группа	Обследованные дети	Тип вируса гриппа	Уровень сероконверсии %
А	Здоровые	H1N1	77,8±6,9
	Бронхиальная астма	H3N2	75,0±7,2
	Атопический дерматит	В	94,4±3,9
В	Здоровые	H1N1	87,1±6,0
	Бронхиальная астма	H3N2	74,2±7,9
	Атопический дерматит	В	83,9±6,6
С	Здоровые	H1N1	86,4±4,0
	Бронхиальная астма	H3N2	75,2±6,9
	Атопический дерматит	В	82,9±5,4

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий (таблица 19, 20, 21).

Таблица 19. Уровень специфических антител до вакцинации м±δ

Группа	А			В			С		
	H1N1	H3N2	В	H1N1	H3N2	В	H1N1	H3N2	В
Здоровые	88,34 ±15,4	82,5± 14,7	50,7± 14,2	82,53± 12,5	54,4 ±12, 5	34,5± 10,5	84,53 ±11,5	55,4 ±10, 5	35,4 ±11, 5
Бронхиальная астма	85,47 ±17,1	52,7± 12,5	52,4± 14,4	79,4±2 1,4	52,2 ±17, 8	32,7± 9,5	77,4± 21,4	51,2 ±16, 8	31,5 ±9,4
Атопический дерматит	89,4± 12,4	49,4± 14,5	53,5± 19,7	80,5±1 6,8	50,5 ±14, 9	29,7± 12,5	83,5± 14,8	53,5 ±12, 9	28,7 ±11, 5

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

Таблица 20. Уровень специфических антител через 1 месяц М± δ

Группа	А			В			С		
	H1N1	H3N2	В	H1N1	H3N2	В	H1N1	H3N2	В
Здоровые	299,44 ±25,4	159,2 ±24,7	94,7± 14,2	300,73 ±28,5	157,4±1 7,3	96,5 ±14, 5	306,7 5±29, 5	159,4 ±14,3	94,5 ±12, 5
Бронхиальная астма	295,54 ±27,1	152,7 ±29,5	90,7± 18,4	289,7 ±24,4	155,7±2 0,7	89,7 ±10, 4	278,7 ±25, 4	154,7 ±21,7	87,7 ±12, 4
Атопический дерматит	296,32 ±22,4	157,5 ±21,4	89,4± 17,9	294,5 ±28,9	153,9±1 6,7	84,8 ±9,7	289,5 ±24, 9	157,9 ±14,7	87,8 ±9, 5

Достоверность различий между уровнем антител между группами через 1 месяц вакцинации $p > 0,05$

Таблица 21. Уровень специфических антител через 6 месяцев $M \pm \delta$

А			В			С			
Группа	H1N1	H3N2	В	H1N1	H3N2	В	H1N1	H3N2	В
Здоровые	179,78 $\pm 25,4$	95,7 \pm 34,7	48,7 \pm 10,9	157,47 $\pm 19,7$	89,4 \pm 17,3	42,3 \pm 17,5	154,4 5 \pm 19, 7	87,4 \pm 16,3	43,4 $\pm 14,$ 5
Бронхиальная астма	160,48 $\pm 27,1$	90,5 \pm 19,5	43,8 \pm 16,1	139,4 \pm 20,5	86,7 \pm 19,4	40,7 \pm 10,8	129,4 $\pm 20,4$	86,7 \pm 17,4	39,7 $\pm 11,$ 8
Атопический дерматит	157,57 $\pm 12,4$	94,2 \pm 21,4	42,9 \pm 14,7	132,5 \pm 18,4	79,9 \pm 16,3	42,9 \pm 8,7	134,5 $\pm 18,7$	78,7 \pm 14,3	41,7 $\pm 8,5$

Достоверность различий между уровнем антител между группами через 6 месяцев вакцинации $p > 0,05$

Кроме того, при иммунизации данными препаратами больных с аллергией (как бронхиальной астмой, так и атопическим дерматитом) уровень поствакцинального иммунитета остается высоким (рисунок 2).

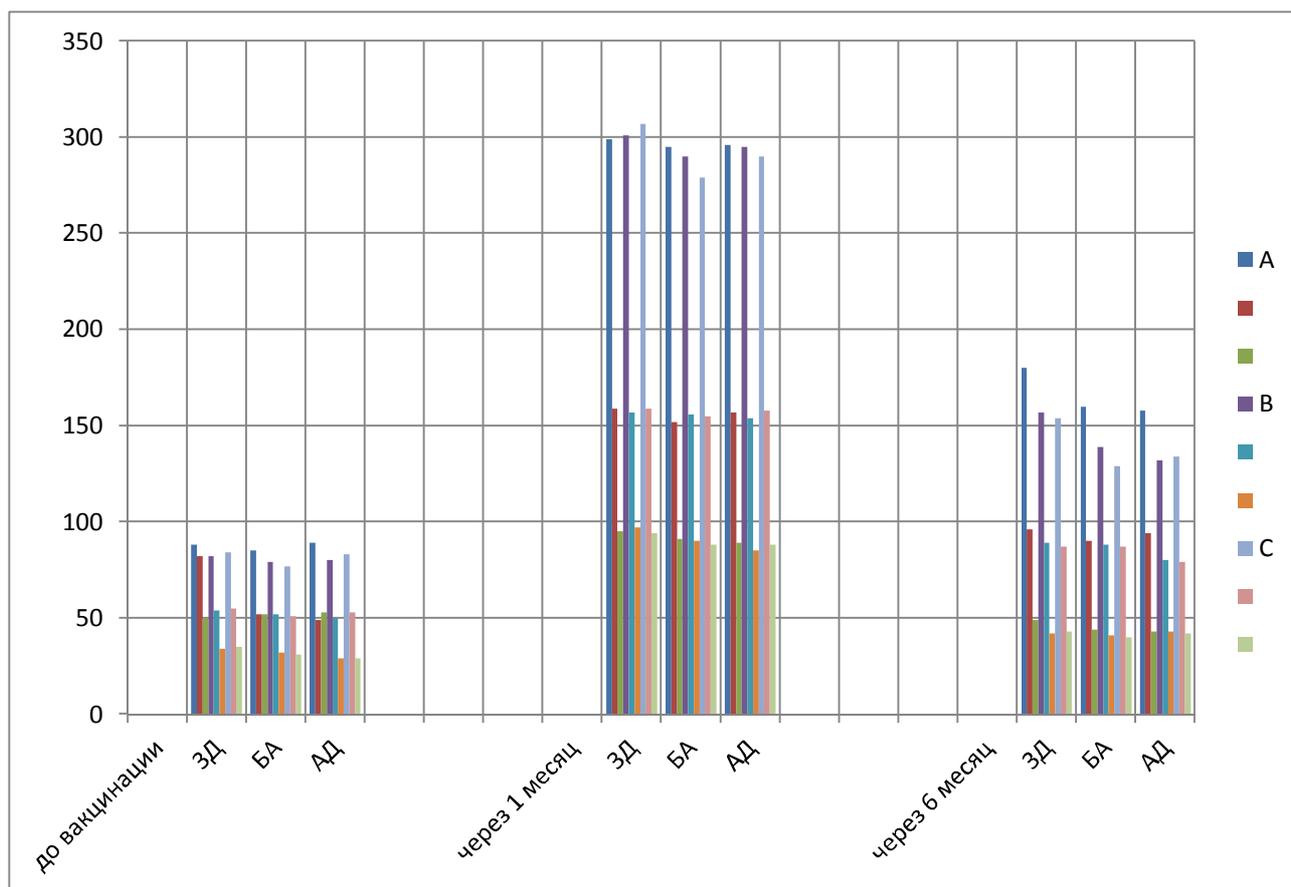


Рисунок 2. Оценка иммуногенности до и после иммунизации.

Определение концентрации уровня IgE в сыворотках крови привитых детей 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.

Исходно уровень всех иммуноглобулинов в группе здоровых детей был в пределах нормы, после вакцинации оставался без изменений.

Таблица 22. Динамика изменений уровней общих 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 Igg A, M, G, E в динамике показало, что вакцины не оказывают существенного влияния на колебания концентрации иммуноглобулинов, в том числе и IgE (табл. 22).

3.4 Оценка профилактической эффективности вакцин и/или с бактериальным иммуномодулятором

На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ за весь период наблюдения резко снизилось и распределилось следующим образом. Из 251 вакцинированного пациента за период наблюдения 13 (9,16%) детей не заболело ОРИ вообще, 46 (18,3%) - заболели 1 раз и оставшиеся 192 (76,29%) ребенка перенесли ОРИ от 2 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%.

Из 83 вакцинированных пациентов с бронхиальной астмой из групп А, В и С за период наблюдения у 3 (3,6%) детей заболеваемости ОРИ и гриппом не отмечено, 13 (15,7%) – заболели 1 раз за наблюдаемые 12 месяцев, остальные 68 (80,7%) перенесли ОРИ от 2 до 4 раз за год.

У 88 пациентов с атопическим дерматитом из групп А, В и С за период наблюдения 4 (4,6%) детей ОРИ и гриппом не заболели вообще, 15 (17 %) – заболели 1 раз, остальные 69 (78,4%) ребенка перенесли ОРИ от 2 до 4 раз в течение года.

У 80 практически здоровых детей из этих групп за период наблюдения 6 (7,5%) детей не заболели ОРИ вообще, 19 (23,5%) – заболели 1 раз, остальные 55 (68,75%) детей перенесли ОРИ от 2 до 4 раз за год.

У 28 детей из группы D проводивших неспецифическую иммунопрофилактику (только бактериальный иммуномодулятор) за период наблюдения, пациенты с бронхиальной астмой ОРИ заболели только - 2 (7,1%) детей, 5 (17,8%) – 1 раз заболели, остальные - 21 (75%) ребенка перенесли ОРИ от 2 до 4 раз за год.

У 29 пациентов с атопическим дерматитом 3(11%) ребенка не болели ОРИ вообще, 5(17%) перенесли ОРИ 1 раз, а остальные 21 (72%) пациентов болели ОРИ от 2 до 4 раз за год.

У 27 здоровых детей проводивших неспецифическую иммунотерапию 4 (15%) не заболели ОРИ, а 6 (22%) ребенка перенесли ОРИ только 1 раз, остальные 17 (63%) детей перенесли ОРИ от 2 до 4 раз.

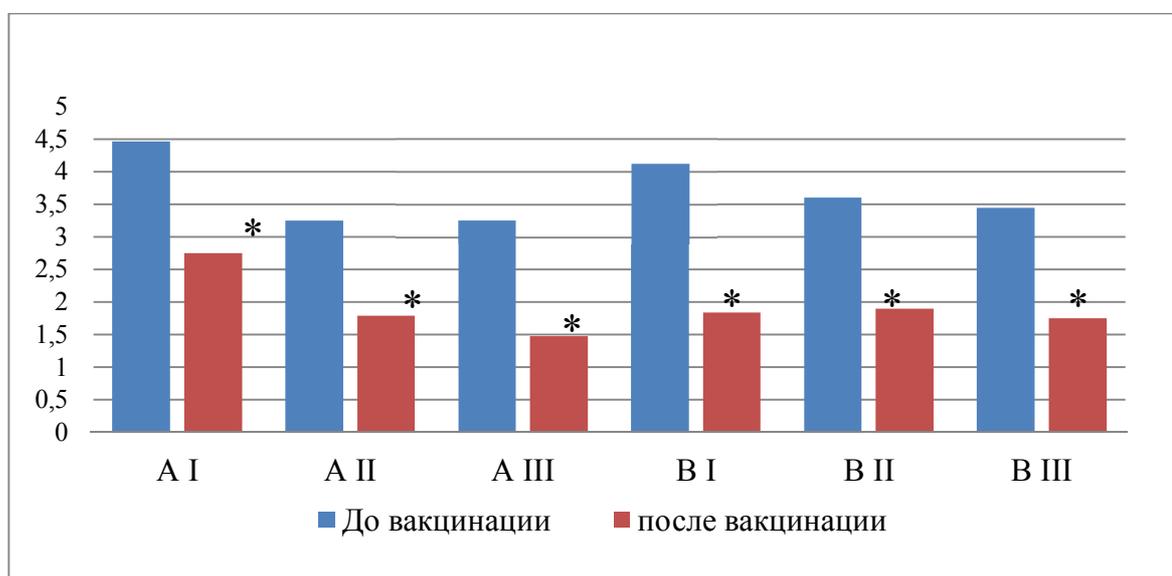


Рисунок 3а. Частота ОРИ до и после вакцинации в А и В группах
*** p < 0,05**

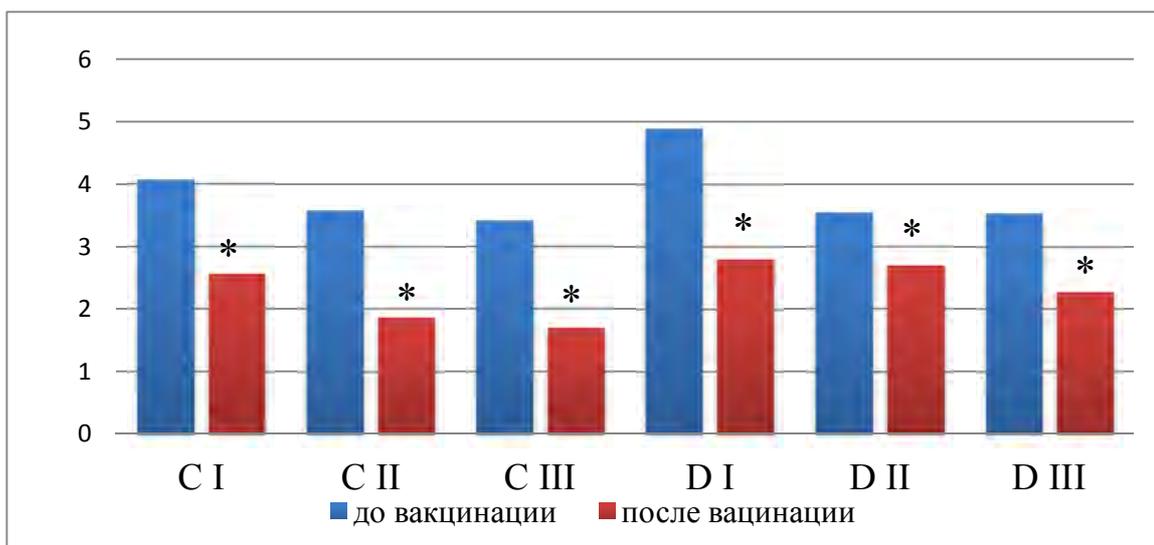


Рисунок 3б. Частота ОРИ до и после вакцинации/иммунизация в С и D группах * $p < 0,05$

Как видно из рисунка 3а-3б, частота ОРИ после иммунопрофилактики достоверно снизилась во всех группах.

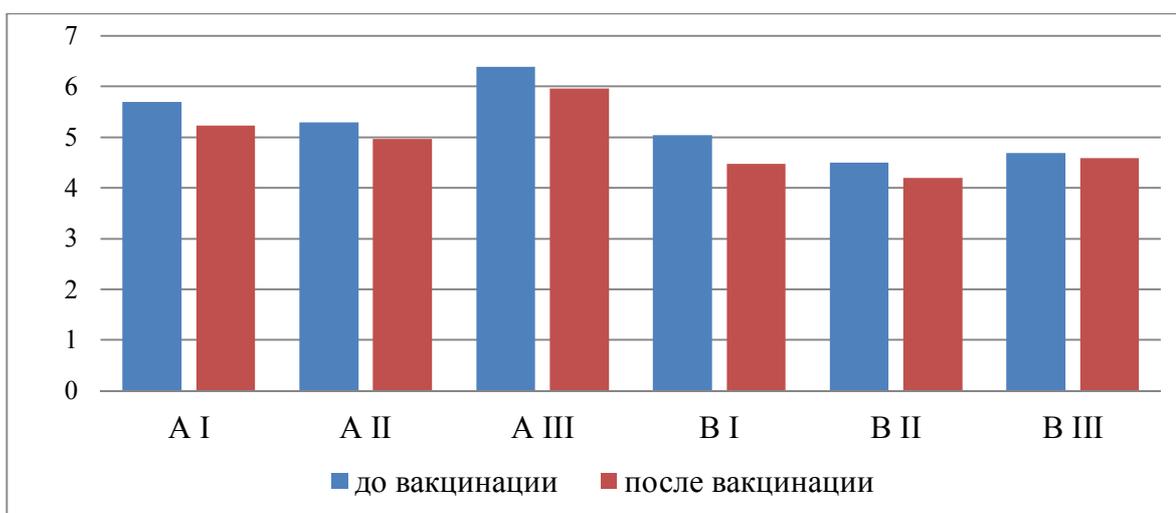


Рисунок 4а. Длительность ОРИ в группах А и В до и после вакцинации $p > 0,05$

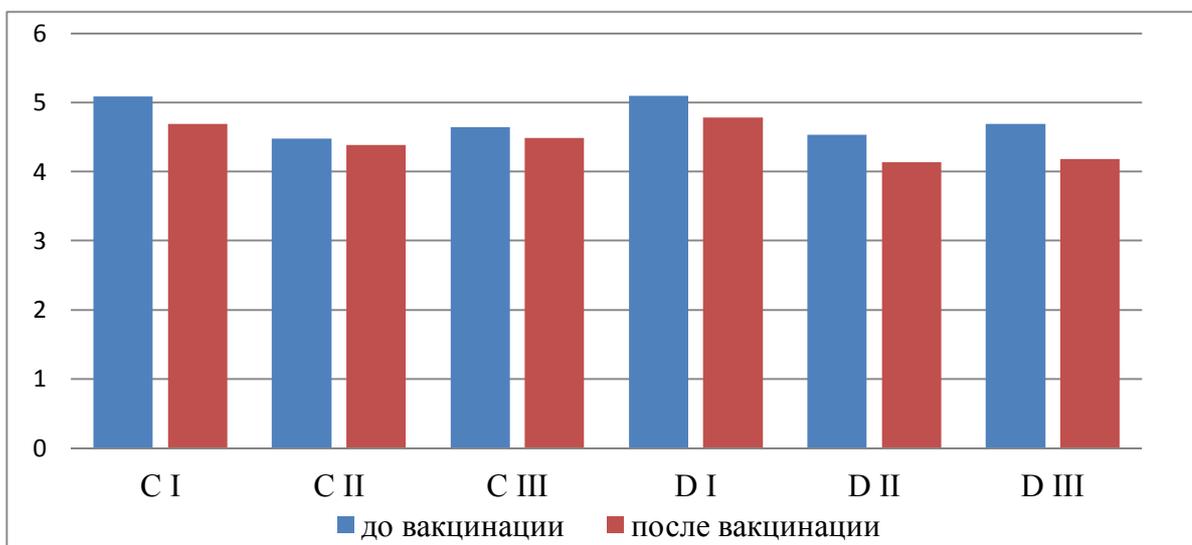
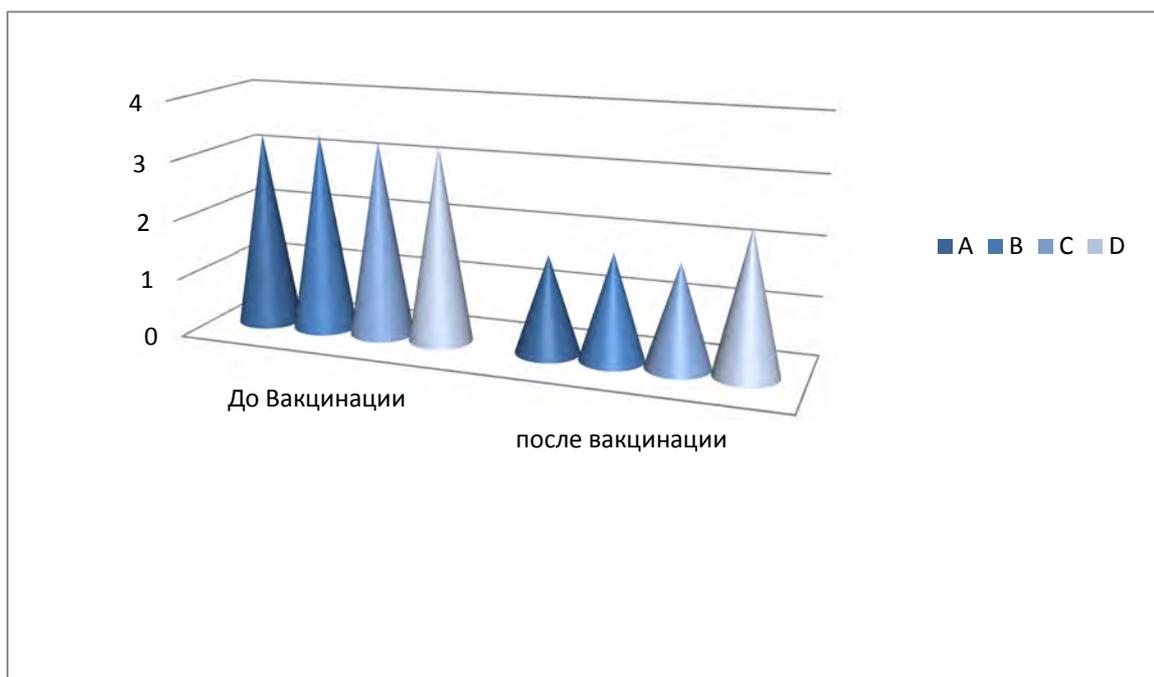


Рисунок 4б. Длительность ОРИ в С и D группах до и после вакцинации/иммунизация $p > 0,05$

Исходя из данных представленных на рисунке 4а-4б, длительность эпизодов ОРИ достоверно не изменилась во всех исследуемых группах. Хотя стоит отметить, что в группах А, В, С получавших специфическую иммунопрофилактику снижение частота ОРИ было значимо ниже, чем в группе D получавшей бактериальный иммуномодулятор.

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев «гриппа» за прошедший после вакцинации год в группах А,В,С, зарегистрировано не было. Достоверной разницы между данными полученными у вакцинированных детей в группе А, В и С через год после вакцинации выявлено не было. Важно подчеркнуть, что длительность течения ОРИ/гриппа, среди заболевших детей была низкой.



**Рисунок 5. Сравнительный анализ частоты ОРИ между группами
 $p > 0,05$**

Таким образом, проведенный анализ показал низкий уровень заболеваемости ОРИ у привитых детей. На фоне иммунизации частота острых респираторных заболеваний достоверно уменьшилась. Но при этом, в группах, где проводилась специфическая иммунопрофилактика вакцинами (отечественной/зарубежной), отмечается тенденция к более значительному снижению частоты ОРИ, чем у детей получавших только иммуномодуляторы (Рисунок 5).

Важно отметить, что в ходе проведенной работы появления или усиления аллергических реакций отмечено не было. Оценка переносимости вакцины показала, что противогриппозные вакцины хорошо переносились больными и их введение не приводило к обострению основного заболевания.

По данным нашего исследования частота ОРИ в группе А (привитых отечественной субъединичной вакциной, содержащих бактериальный иммуномодулятор), наблюдалась достоверное снижение частоты ОРИ, частота и длительности обострения бронхиальной астмы, что и можно сказать о группе В (привитых импортной субъединичной вакциной) и в группе С (привитых субъединичной отечественной вакциной в комбинации с бактериальным

иммуномодулятором). Также у детей с атопическим дерматитом частота обострения и длительность достоверно уменьшились после проведения иммунизации.

Дети, которые получали только бактериальный иммуномодулятор, в группе D, также отмечается снижение частоты ОРИ, у детей с бронхиальной астмой и с атопическим дерматитом снижение частоты обострения данного заболевания, и частота амбулаторных обращений.

После проведения обследования и иммунизации дети всех исследуемых групп для контроля за течением основного заболевания регулярно в течение последующих 12 месяцев находились под амбулаторным наблюдением.

Таблица 23. Частота обострений и длительность бронхиальной астмы

Группа		До вакцинации	Через 12 месяцев вакцинации	p
Частота БА	A	4,38±0,5	2,31±0,4	0,05
	B	3,97±0,6	1,97±0,5	0,04
	C	4,51±0,4	2,28±0,3	0,05
	D	4,68±0,3	3,04±0,2	0,05
Длительность БА	A	5,95±0,4	5,08±0,5	0,25
	B	6,18±0,4	5,73±0,3	0,14
	C	6,21±0,5	5,79±0,4	0,23
	D	6,24±0,4	5,81±0,5	0,4

Достоверность частоты обострений и длительности бронхиальной астмы до и после вакцинации
p<0,05

Таблица 24. Частота и длительность обострений атопического дерматита

Группа		До вакцинации	Через 12 месяцев вакцинации	p
Частота АтД	A	1,15±0,05	0,55±0,04	0,05
	B	1,27±0,06	0,57±0,05	0,05
	C	1,41±0,04	0,69±0,03	0,05
	D	1,68±0,03	0,97±0,02	0,05
Длительность АтД	A	2,04±0,04	1,95±0,05	0,15
	B	1,96±0,05	1,89±0,03	0,23
	C	2,05±0,05	1,94±0,04	0,19
	D	2,02±0,04	1,92±0,05	0,45

Достоверность частоты обострений и длительности атопического дерматита до и после вакцинации $p < 0,05$

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 (таблица 23,24), а также амбулаторных обращений к специалистам по поводу ОРИ в 1,5.

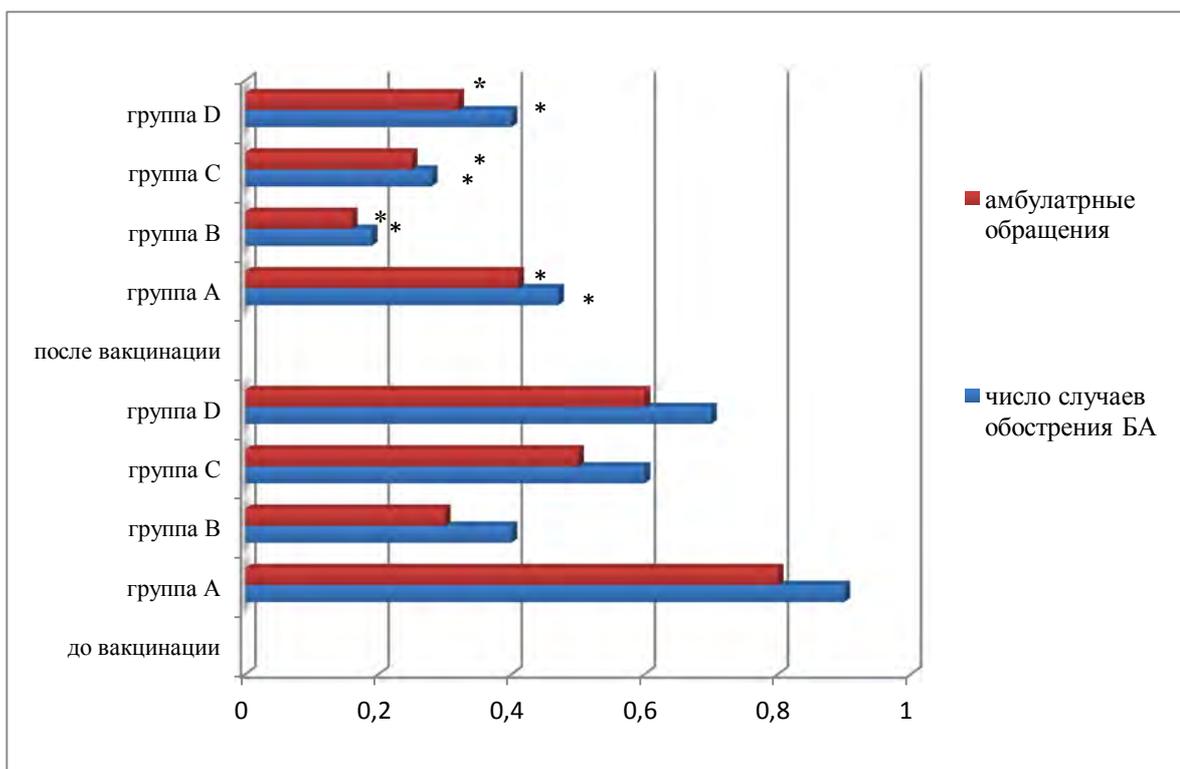


Рисунок 6а. Число случаев обострений бронхиальной астмы и амбулаторных обращений за прошедший год $p < 0,05^*$

Частота амбулаторных посещений и число случаев обострений бронхиальной астмы у детей, которым проводилась специфическая иммунопрофилактика в комбинации с иммуномодулятором и без, за год почти в два раза снизилась (группа А,В,С), а у пациентов, проводивших мототерапию бактериальным лизатом, – в 1,5 раза (группа D) (рисунок 6а).

Почти такая же картина наблюдается и у детей с атопическим дерматитом, где частота амбулаторных посещений и число случаев обострения основного заболевания в 2 раз уменьшились у тех детей, которым проводилась специфическая иммунопрофилактика в комбинации с иммуномодулятором и без (группа А,В,С), а у пациентов, проводивших мототерапию лизатом, – почти в 1,5 раза (группа D) (рисунок 6б).

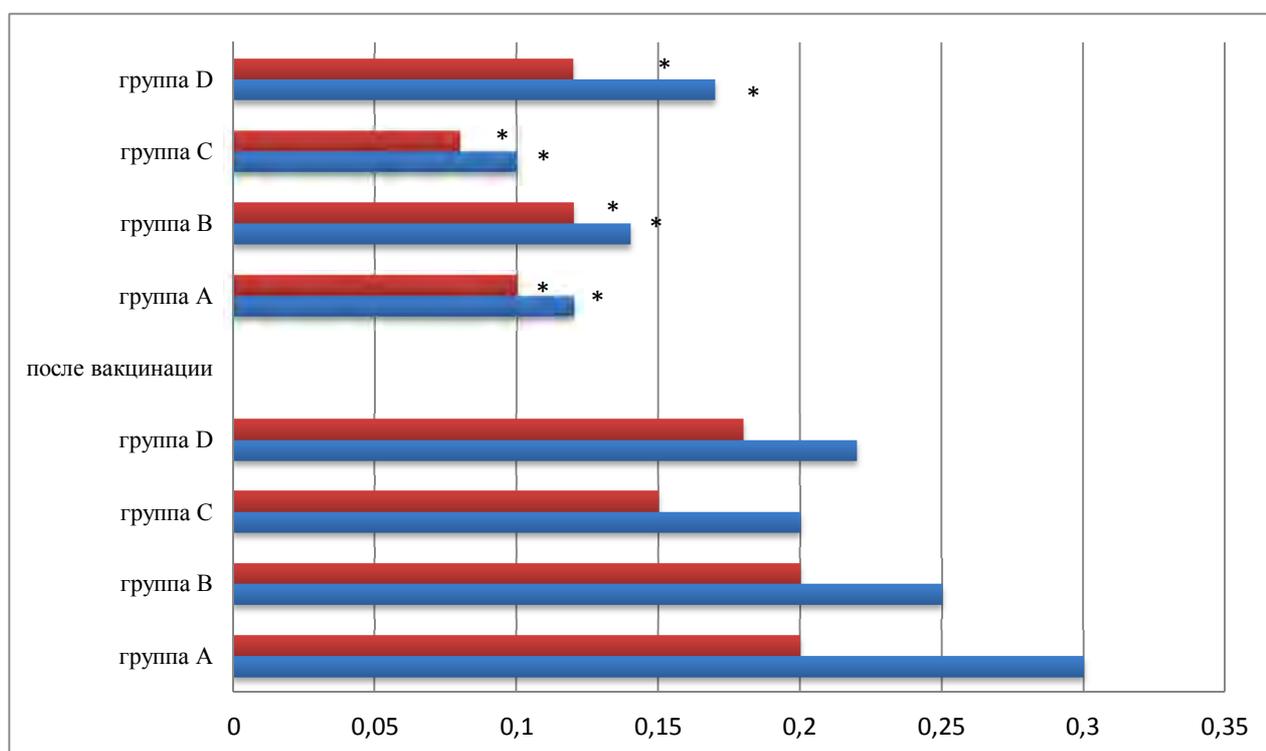


Рисунок 6в. Число случаев атопического дерматита и амбулаторных обращений за прошедший год, $p < 0,05^*$

Выявлено, что 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. 25). Не выявлено ни одного случая обострения заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа. Проведенный анализ показал также эффективность терапии лизатом, выразившийся в том, что в 1-й год частота обострения бронхиальной астмы и атопического дерматита снизилась.

**Таблица 25. 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%)

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

Таким образом, специфическая иммунопрофилактика детей как здоровых, так и больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом является необходимым и безопасным мероприятием, а ее проведение у детей

как здоровых, так и больных различными аллергическими заболеваниями значительно повышает эффективность проводимого лечения, снижает частоту ОРИ/гриппа.

3.5. 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 (табл. 26).

Таблица 26. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Бронхиальная астма n= 111 Атопический дерматит n=117	Здоровые n=107
Ранняя вакцинация ребенка	96 (42%)	95 (79%)
Ранняя вакцинация семьи	103 (45%)	65 (61%)

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.27).

Таблица 27. Частота заболеваемости ОРИ до начала и после проведения последующей 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 вакцинации $p < 0,01^*$

достоверность различий между показателями после вакцинации $p < 0,05^{**}$

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 наблюдается при сравнении данных частоты обострения основного заболевания между исследуемыми группами (табл.28).

Таблица 28. 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 вакцинации $p < 0,01^*$

достоверность различий между показателями после вакцинации $p < 0,05^{**}$

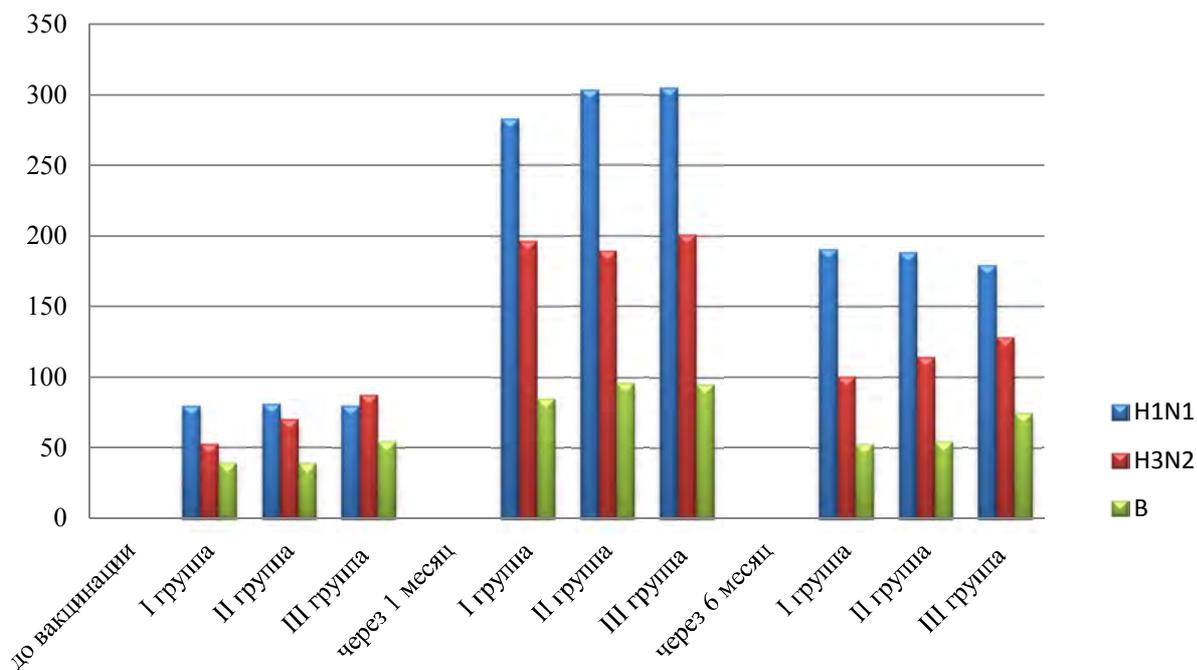


Рисунок 7. Данные по специфическим антителам

Достоверность различий между уровнем антител через 1 и 6 месяцев после вакцинации $p < 0,05$

По результатам исследования начального уровня специфических антител, титры H3N2 и B 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 7). Достоверной разницы в уровнях специфических антител после вакцинации (как первичной, так и повторной) не отмечено.

Проведенный анализ показал необходимость проведения иммунизации среди детей с аллергическими болезнями, причем своевременная вакцинация детей от гриппа способствует снижению объема проводимой базисной противовоспалительной терапии. Иммуномодулятор азоксимера бромид, входящий в состав полимер-субъединичной вакцины отечественного производства, и бактериальные

лизаты стимулируют специфический иммунный ответ прививаемого, при этом повышают общую резистентность организма к другим респираторным инфекциям.

Таким образом, вакцинация детей, как здоровых, так и больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, является необходимым и безопасным мероприятием, а ее проведение у пациентов с различными аллергическими заболеваниями значительно повышает эффективность проводимого лечения, снижает частоту и длительность ОРИ/гриппа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прошедший век ознаменовался впечатляющими результатами борьбы с инфекционными заболеваниями [1,2]. Достижения фундаментальной медициной науки и их внедрение в практическое здравоохранение позволили добиться значительного снижения уровня заболеваемости и смертности от многих, ранее широко распространенных инфекций.

Достигнутые успехи стали причиной оптимистических представлений о возможной скорой и окончательной победе человечества над всеми инфекционными заболеваниями. Однако данные утверждения являются ошибочными, поскольку человек и микроорганизмы, в том числе и патогенные, так тесно связаны друг с другом, что невозможно даже предположить полную эрадикацию инфекций [5, 6, 60]. Поэтому сегодня целесообразно, преодолев заблуждение, о том, что инфекционные болезни отошли на второй план и перестали быть актуальной проблемой практического здравоохранения, активно продолжать противоэпидемическую работу [57].

Как известно, ОРИ и грипп продолжают оставаться серьезной эпидемиологической и социальной проблемой для России. По официальным статистическим данным, эта группа заболеваний ежегодно занимает в структуре инфекционных болезней около 90% [55]. Особенно высокие показатели заболеваемости респираторными инфекциями регистрируются в крупных мегаполисах, таких как Москва. Дети, проживающие в крупных городах, относятся к группе особо высокого риска по распространенности инфекций респираторного тракта. Это связано с рядом факторов. Во-первых, большинство детей посещают организованные коллективы – детские сады и школы. Кроме того, большая часть этих лиц дополнительно посещают различные развивающие кружки и спортивные секции. Эпидемический процесс респираторной инфекции в организованных коллективах распространяется в очень короткие сроки, т.к. возбудители респираторных заболеваний вирусной этиологии, и особенно вирусы гриппа А и В, обладают высокой

вирулентностью и передаются воздушно-капельным и контактным путем. Не последнюю роль играет отрицательное воздействие неблагоприятных факторов большого мегаполиса на иммунитет детского населения. Отягощенный аллергологический анамнез у большинства детей, проживающих в крупных городах, а также снижение выраженности ответных реакций у них обуславливают необходимость поиска новых, более эффективных и одновременно чрезвычайно надежных схем лечения гриппозной инфекции. Частота госпитализаций детей младшего возраста чаще всего даже превышает таковую среди пациентов взрослого возраста, и, в первую очередь, из групп риска [48, 58, 72].

В настоящее время наиболее экономичным и доступным средством предупреждения инфекций является вакцинопрофилактика [3, 11, 15]. Следует отметить, что эффективность профилактики инфекционных заболеваний с помощью вакцинации во многом зависит от уровня охвата прививками. Так, установлено, что существенное снижение заболеваемости и летальности от детских инфекций возможно только при иммунизации 80 – 95% популяции детей. Однако, не всегда удается своевременно достичь столь высокого уровня охвата прививками. Среди основных причин этого следует отметить острые заболевания или обострения хронических болезней у детей, необоснованные медицинские отводы от вакцинации, а также отказы родителей. Нередко индивидуальный график плановой вакцинации нарушается из-за повторных респираторных инфекций, особенно если у ребенка есть хроническая аллергическая патология [6].

Профилактика респираторных инфекций, как одного из основных триггеров аллергии, является одной из основных задач современной детской аллергологии. Поэтому специфическая иммунопрофилактика ОРИ/гриппа направлена на снижение частоты обострения аллергических болезней, что, в свою очередь, приводит к снижению госпитализаций детей с хроническими заболеваниями, таким образом, улучшается качество жизни больных.

Современная концепция вакцинопрофилактики гриппа ориентирована, прежде всего, на иммунизацию лиц высокого риска заражения и последствий инфекции.

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.

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. Стоит отметить, что обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, у всех пациентов 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.

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 пыльцевым и пищевым аллергенам соответственно. Причем установлено, что у 11 (4,8%) из обследованных детей выявлена сенсibilизация одновременно и к бытовым, и к

пыльцевым 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.

Все дети, принявшие участие в исследовании, были рандомизированы на четыре группы, в зависимости от проводимой вакцинации:

- 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 иммуномодулятор (бактериальный лизат);
- дети группы D – только иммуномодулятор (бактериальный лизат).

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

Необходимость ежегодной иммунизации против гриппа и в первую очередь детей, особенно с проявлениями аллергии, повышение современных требований к оценке безопасности вакцин заставляют все большее внимание уделять их реактогенности и переносимости. Для получения объективных данных о переносимости вакцин в нашем исследовании на каждого наблюдаемого заводилась Индивидуальная карта наблюдений за привитым. Оценка переносимости исследуемой вакцины давалась по результатам 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.

Общие реакции на вакцинацию от гриппа обусловлены реакцией организма на введение чужеродных антигенов и других компонентов вакцины.

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

Анализ клинических проявлений местного вакцинального процесса показал, что в группе А общее количество детей со слабыми местными реакциями среди здоровых детей составило 3 человека (11%), среди детей с диагнозом бронхиальная астма - 5 (18%), среди детей с диагнозом атопический дерматит - 4 (13%). Общее количество привитых детей с местными реакциями в группе В составило: среди здоровых - 4 человека (16%), среди детей с бронхиальной астмой - 7 человек (24%), среди пациентов с атопическим дерматитом - 5 человек (17%). В группе С общее количество привитых с местными реакциями составило: среди здоровых - 4 человека (16%), среди детей с бронхиальной астмой - 6 человек (21%), среди детей с атопическим дерматитом - 5 человек (17%).

Как мы видим, 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. Достоверных различий по группам отмечено не было.

Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых в группе А составило: 4 человека (15%) среди здоровых, 4 человека (15%) среди детей с бронхиальной астмой, 5 человек (17%) среди детей с атопическим дерматитом. Общее количество детей с общими реакциями в группе В составило: 3 человека (12%) среди здоровых, 5 человек (17%) среди

пациентов с бронхиальной астмы, 8 человек (27,6%) среди пациентов с атопическим дерматитом. Общее количество детей с общими реакциями в группе С составило: 4 человека (15%) среди здоровых, 6 человек (21%) среди детей с бронхиальной астмой, 5 человек (17%) среди детей с атопическим дерматитом. В подавляющем большинстве случаев наблюдаемые общие реакции не вызывали нарушения самочувствия, длились в основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства. Детальная оценка общего состояния детей после вакцинации свидетельствует о хорошей переносимости применяемых вакцин. Однако во всех группах детей - и здоровых, и с аллергическими болезнями, тенденция к наименьшему количеству и выраженности местных и общих реакций отмечена в группе А – у детей, получивших отечественную гриппозную вакцину. 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 позволили 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 аллергическим заболеванием.

Наши данные согласуются с результатами других исследований, проведенных в различные годы, как в нашей стране, так и за рубежом, которые показывают высокий уровень безопасности проведения специфической иммунопрофилактики детям.

Так, согласно данным Галицкой М.Г., Намазовой-Барановой Л.С. (ФГБУ НЦЗД РАН), при анализе переносимости противогриппозной вакцинации здоровыми детьми (685 детей) и детьми с различной патологией (560), в том числе часто болеющих (166), детей с аллергическими заболеваниями (231), с патологией нервной системы (35), с патологией почек и мочевыводящих путей (47), с патологией желудочно-кишечного тракта (61) и с редко встречающимися заболеваниями (20), - процент местных реакций на введение противогриппозной вакцины варьировал от 16,4% в группе детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта до 20,5% в группе часто болеющих детей, составляя в среднем 18,3%. При этом в большинстве случаев наблюдалась слабая по своей выраженности реакция. Процент сильных местных реакций варьировал от 0% в группе детей с редко встречающейся патологией до 3,6% в группе часто болеющих детей, составляя в среднем 3,3%. Из 231 пациента с аллергическими заболеваниями местные реакции были выявлены у 41 (17,7%), причем слабой выраженности у 33 (14,2%) больных и сильной – у 8 (3,5%). Существенным является тот факт, что при анализе не выявлено достоверного отличия по частоте и выраженности местных прививочных реакций между группой здоровых детей и группами детей с различными хроническими заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья [15].

Общая реакция на противогриппозную вакцинацию наблюдалась в среднем у 19,7% детей, варьируя от 18,8% в группе здоровых детей до 21,7% в группе часто болеющих детей. В группе детей с аллергическими заболеваниями этот показатель составил 20,4%. При этом чаще наблюдались легкие по степени выраженности общие реакции. Лишь у небольшого процента детей (в среднем у 1,8%) общая прививочная реакция расценивалась как значительная.

При анализе общих реакций на противогриппозную вакцинацию также не было выявлено достоверного отличия ($p>0,05$) по частоте и выраженности общих реакций между группой здоровых детей и группами детей с хроническими заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья [15].

Таким образом, частота общих и местных реакций, наблюдаемых у детей (здоровых и с аллергией) в поствакцинальном периоде была очень сходной в данном исследовании и в нашей работе.

В целом, анализ безопасности вакцины показал, что используемые препараты хорошо переносятся детьми, реакции, зарегистрированные у небольшого числа привитых, относятся к нормальным реакциям слабой степени выраженности. Полученные результаты позволили заключить, что данные вакцины являются слабореактогенными препаратами, которые имеют высокий уровень безопасности и могут быть рекомендованы для широкого применения в детской практике.

Относительно иммуногенности использованных в исследовании вакцин 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 отмечено не было.

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. Полученные данные свидетельствуют о том, что оба препарата соответствуют Европейским требованиям, предъявляемым к инактивированным сезонным вакцинам против гриппа.

Известно, что для гарантированной защиты привитых от вируса гриппа и создания у населения условий, обеспечивающих популяционный уровень защиты, препятствующий развитию эпидемического процесса, важной 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.

Как мы видим, 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 ($p < 0,05$).

Показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 месяцев.

Ранее по результатам работ Заплатникова А.Л., Гириной А.А., Бурцевой Е.И. также было отмечено, что защитные титры АТ к вирусу гриппа сохраняются в течение всего эпидемиологического периода [21].

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.

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий.

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. Исходно уровень всех иммуноглобулинов в группе здоровых детей был в пределах нормы, после вакцинации оставался без изменений.

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.

Большинство исследователей при оценке эффективности гриппозной вакцинации указывают ее выраженное влияние на показатели заболеваемости гриппом. Но во многих сообщениях отмечается также и снижение заболеваемости другими ОРИ как среди взрослых, так и детей (2,3). Согласно литературным данным [46, 67, 71], противогриппозная вакцинация влияет на заболеваемость не только гриппом, но и другими ОРИ.

Так, по данным Таточенко В.К. и соавт. [59], в течение гриппозного сезона частота эпизодов ОРИ на одного привитого ребенка составила 0,69 по сравнению с 0,89 для непривитых. Это влияние особенно ярко проявляется у детей с аллергией и бронхиальной астмой, как известно, наиболее склонных к частым ОРИ. При наблюдении за респираторной заболеваемостью в течение 12 месяцев до и после вакцинации в группах привитых от гриппа детей частота ОРИ снизилась с 9,5–9,7 до 4,4–4,5 случаев на 1 ребенка в год, при этом частота приступов бронхиальной астмы также сократилась в 1,5 раза [64].

Схожие данные получены в проведенном исследовании в Санкт-Петербурге, включавшем 2768 здоровых детей, которое показало, что вакцинация против гриппа снижала общую заболеваемость респираторными

инфекциями детей в 1,4 раза. Анализ тяжести течения заболевания среди привитых и непривитых выявил, что частота случаев средней тяжести болезни у привитых составила 8,6% и была статистически достоверно ниже (в 2,5 раза) по сравнению с группой непривитых (21,3%). Также было отмечено, что иммунизация отечественной противогриппозной вакциной способствовала уменьшению числа осложнений ОРВИ в 2,5 раза по сравнению с таковыми в группе непривитых. 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% [71].

В нашем исследовании частота ОРВИ после иммунопрофилактики достоверно снизилась во всех группах. Наилучшие результаты достигнуты в группах А, В и С, получивших противогриппозную вакцинацию в сочетании с иммуномодулятором. Длительность эпизодов ОРВИ достоверно не изменилась.

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев «гриппа» за прошедший после вакцинации год ни в одной из групп (А,В,С) зарегистрировано не было.

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

При оценке эпидемиологической эффективности противогриппозной вакцинации у детей различных групп здоровья в работе Галицкой М.Г. также выявлено, что заболеваемость гриппом в последующий за вакцинацией сезон у детей, прошедших противогриппозную вакцинацию, снижается и значимо не отличается между группами здоровых детей и группами детей с хроническими болезнями и отклонениями в состоянии здоровья [15].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что вакцинация детей с аллергическими заболеваниями, независимо от степени тяжести ее течения, является не только важной, но и необходимой мерой.

По данным Костинова М.П и соавт. [26, 27], вакцинация 118 детей с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма) в возрасте от 3 до 16 лет в периоде ремиссии, не привела к обострению основного заболевания в поствакцинальном периоде, а также не отмечалось побочных реакций. Оценить эффективность противогриппозной вакцины возможно только по частоте вирусных инфекций в осенне-весенний периоды, и в данном исследовании частота ОРИ снизилась более чем в 2 раза, а сами заболевания протекали в более легкой форме.

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), уменьшение числа эпизодов назначения антибиотиков (в 3,5 раза).

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%). Не выявлено ни одного случая обострения заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа.

Полученные нами данные совпадают с работой А.Л. Заплатникова и соавт. По их данным, триггерными факторами обострения бронхиальной астмы (БА) у детей в 75% случаев являются ОРИ. Комбинированная иммунопрофилактика с использованием противогриппозной вакцины и бактериального лизата (Рибомунила), позволила в 68% случаев достичь контроля над БА при применении более низких доз базисной терапии. В исследовании участвовали 128 детей 9–17 лет с БА легкой и средней степени тяжести. Дети были вакцинированы против гриппа (вакцина субъединичная, Агриппал) и получали Рибомунил по стандартной схеме в течение 6 мес. Не отмечалось обострения БА по сравнению с контрольной группой детей с БА, вакцинированных только противогриппозной вакциной, и группой детей с БА без вакцинации. Защитные титры АТ к вирусу гриппа сохранялись в течение всего эпидемического периода. Заболеваемость гриппом и ОРИ у детей с БА (Агриппал + Рибомунил) снизилась на 20%, но разница не была статистически достоверной. Достоверно сократилась длительность ОРИ (с $9,54 \pm 0,63$ до $7,46 \pm 0,62$ дня), уменьшилась тяжесть эпизодов. Достоверно снизилась частота обострений БА – на 61,2% [21].

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.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали высокую безопасность и противоэпидемическую эффективность вакцин, что подтверждает обоснованность и целесообразность массовой вакцинопрофилактики детей, в том числе и с аллергопатологией.

Подробное изучение календаря прививок семьи детей, принимавших участие в нашем исследовании 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.

Профилактика гриппа с помощью вакцин не только защищает большинство вакцинированных от заболевания гриппом, но также значительно снижает экономический ущерб, вызываемый эпидемиями гриппа. Мировой опыт борьбы с инфекционными заболеваниями к настоящему времени свидетельствует, что для достижения эпидемиологического эффекта при профилактике вирусных заболеваний необходимо вакцинировать не менее 70-80% населения. Только при этом условии удастся не только защитить каждого вакцинированного, но и создать коллективный иммунитет, при котором возможность инфицирования непривитых лиц резко снижается. Существует ряд исследований, как в нашей стране, так и за рубежом [7,29,62], в которых показана возможность создания коллективного иммунитета при использовании противогриппозных вакцин. К сожалению, вакцинировать ежегодно такое количество людей не представляется возможным.

Однако совершенно очевидно, что кроме вышеперечисленных групп риска необходимо также вакцинировать детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, которые наиболее часто болеют гриппом и являются основными источниками инфицирования из-за тесного контакта с родителями и другими детьми в детских учреждениях. Кроме того, отдельную группу риска представляют медицинские работники, работники транспорта и сферы обслуживания, которые имеют частые контакты с большим количеством других лиц и у которых высока вероятность контакта с больными [53, 56]. При этом, как детей,

так и работников вышеупомянутых профессиональных предприятий необходимо вакцинировать не выборочно, а массово, по крайней мере, с охватом более 50% с тем, чтобы создать коллективный иммунитет. Следует отметить, что в Методических указаниях по вакцинопрофилактике гриппа Министерства Здравоохранения Российской Федерации отмечается необходимость профилактики гриппа большинства вышеупомянутых групп, однако на практике эти рекомендации не выполняются [55].

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 исследуемых группах до начала исследования, отмечено, что дети III группы достоверно реже болели ОРИ и гриппом, чем дети I группы.

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.

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. Достоверной разницы в уровнях специфических антител после вакцинации (как первичной, так и повторной) не отмечено.

Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что в поствакцинальном периоде нет необходимости в увеличении дозы или кратности применения проводимой до вакцинации лекарственной терапии.

Побочных явлений и обострения аллергических болезней в поствакцинальном периоде не отмечено. Оценка эффективности иммунопрофилактики против гриппа можно только по частоте острых респираторных заболеваний в эпидемическом периоде. Установлено, что частота эпизодов ОРВИ у вакцинированных против гриппа детей достоверно снижается.

Следует отметить, что эффективность гриппозных вакцин при вакцинации детей существенно зависит от возраста пациентов. По данным комитета советников по иммунизации США эффективность существующих гриппозных вакцин для детей от 2 до 5 лет составил 45%, для детей от года до 6 лет — 67%, от 3 до 6 лет — 56% и от 10 до 18 лет — 100%. Эффективность вакцинации школьников в одном исследовании составила 76-83%, а в другом — 70%. В других исследованиях эффективность вакцинации при лабораторном подтверждении гриппа составила: для детей от года до 6 лет — 44-49%, от 6 до 11 лет — 74-76% и от 11 до 16 лет — 71-81%. В США рекомендуют вакцинировать инактивированной вакциной всех детей этого возраста, а также лиц, контактирующих с детьми этого возраста в семье и вне дома [48, 81, 87]. В то же время в нашем исследовании вакцинация была эффективна у 93% детей.

Таким образом, полученные данные в целом согласуются с мировыми и отечественными исследованиями, в которых указывается ведущая роль вакцинопрофилактики детей с аллергическими заболеваниями, особенно детей с бронхиальной астмой, для снижения частоты и не только гриппа и ОРВИ, но и тяжести обострений основного заболевания и объема проводимой базисной и симптоматической терапии [43, 60, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поводом для настоящей работы явилась наметившаяся в последние годы тенденция к увеличению числа необоснованных отводов от вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей, особенно страдающих хроническими аллергическими болезнями или имеющих в анамнезе острые аллергические реакции. Данное обстоятельство влечет за собой, по меньшей мере, два негативные последствия: во-первых, возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, опасность которых несоизмерима с частотой и тяжестью побочных реакций на прививки, а во-вторых, увеличивается вероятность обострения аллергической патологии на фоне интеркуррентной инфекции. Известно, что многие инфекционные заболевания (грипп, РСВ, коклюш, корь и др.) являются триггерами обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита.

Аллергические болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в различных регионах Российской Федерации, аллергией страдает до 15% детей населения. В период с 1980 г. до начала 1990-х гг. аллергические заболевания, наряду с другими хроническими заболеваниями, считались абсолютным противопоказанием к проведению вакцинации в детском возрасте. Все попытки расширить показания к проведению вакцинации данного контингента заканчивались неудачей.

Необоснованный отказ от вакцинации приводит к тому, что дети с аллергическими заболеваниями оказываются незащищенными от инфекций, которые протекают у них особенно тяжело (например, грипп, туберкулез, коклюш у больных бронхиальной астмой) и нередко сопровождаются осложнениями. Это обуславливает повышенный риск летального исхода при управляемых на сегодняшний день инфекционных заболеваниях. Единственной альтернативой и наиболее действенной мерой защиты детей от инфекций является специфическая вакцинопрофилактика.

Многолетний опыт вакцинопрофилактики гриппа среди здоровых детей и детей групп риска по заболеваемости и развитию тяжелых постинфекционных осложнений стабильно показывает хорошие результаты.

Анализ данных по оценке безопасности и противоэпидемической эффективности ежегодной вакцинации детей, в том числе с аллергическими заболеваниями позволяет утверждать, что увеличение иммунизации детского населения за счет включения новых контингентов, в том числе детей с хронической и редкой патологией, представляется обоснованным и целесообразным.

Существующим Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации (2014 г.), ежегодной вакцинации против гриппа подлежат дети с 6 месяцев; учащиеся 6-11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных учреждениях; лица с хроническими заболеваниями; некоторые другие категории. Несмотря на это и то, что по рекомендации Всемирной организации здравоохранения все пациенты с аллергической патологией должны ежегодно быть вакцинированы против гриппа, независимо от формы и тяжести течения заболевания, проводимой лекарственной терапии, на практике это пока не применяется. Возможными причинами могут быть как недостаточная информированность родителей больных детей, так и нежелание самих врачей осуществлять иммунизацию.

Многочисленные исследования, проведенные в разных регионах нашей страны, свидетельствуют о том, что вакцинация при бронхиальной астме, независимо от степени тяжести ее течения, не стимулирует активности аллергического воспаления в респираторной системе и атопических проявлений в целом. Наблюдается благоприятное течение поствакцинального периода, с уменьшением риска возникновения интеркуррентных заболеваний верхних и/или нижних дыхательных путей.

Результаты проведенного нами исследования также подтвердили необходимость проведения иммунизации среди детей с аллергическими болезнями. Нами было установлено, что своевременная вакцинация детей от

гриппа способствует не только снижению заболеваемости гриппом и ОИР, но и уменьшению объема проводимой базисной противовоспалительной терапии. Иммуномодулятор азоксимера бромид, входящий в состав полимер-субъединичной вакцины отечественного производства, и бактериальные лизаты стимулируют специфический иммунный ответ прививаемого, при этом дополнительно повышают общую резистентность организма к другим респираторным инфекциям.

Согласно полученным данным, вакцинация детей, как здоровых, так и больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, является необходимым и безопасным мероприятием, а ее проведение у пациентов с различными аллергическими заболеваниями значительно повышает эффективность проводимого лечения, снижает частоту и длительность ОРИ/гриппа.

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

Полученные нами 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.

Также в нашем исследовании проанализированы следующие данные, 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.

Результатом проведенной работы является заключение о том, что 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.

Подводя итог можно сказать, что проведенное нами исследование позволяет заключить, что дети с аллергическими заболеваниями могут быть вакцинированы теми же препаратами, что и здоровые дети. Противопоказания для вакцинации одинаковы для всех детей. В процессе вакцинации целесообразно принять во внимание тяжесть течения основного заболевания и, при необходимости, назначать базисную терапию или продолжать ее. Следовательно, при желании врача, дети с аллергической патологией могут быть защищены против всех инфекций, которые управляются вакцинами.

Использованные в работе препараты имеют высокий профиль безопасности, хорошо переносятся детьми, обладают хорошим противоэпидемическим потенциалом при иммунизации детей, в том числе пациентов с аллергическими заболеваниями.

Также установлено, что своевременная вакцинация детей от гриппа способствует снижению объема проводимой базисной противовоспалительной терапии, и иммуномодулятор входящий в состав полимер-субъединичной вакцины отечественного производства, так же, как бактериальные лизаты, стимулирует специфический иммунный ответ прививаемого, что в свою очередь снижает резистентность организма к интеркуррентным заболеваниям.

Учитывая результаты нашего исследования, повторная вакцинация приводит к более существенному снижению частоты ОРВИ, поэтому для

увеличения эффективности профилактики ОРВИ и развивающихся на их фоне аллергических болезней целесообразной является повторная вакцинация от гриппа детей с аллергией и членов их семей.

Нередко причиной отказа от вакцинации детей с аллергическими болезнями является крайне негативное отношение родителей к прививкам, негативные советы врачей, религиозные мотивы или влияние антивакцинальной компании. Также часто в практике педиатра приходится встречаться с необоснованными медицинскими отводами от вакцинации. Для того, чтобы эффективно противостоять существующему антивакцинальному лобби, нужно обеспечить прежде всего образовательные программы в области иммунопрофилактики для врачей и последующие образовательные программы для родителей. На современном этапе иммунопрофилактики детей с аллергией ключевым моментом является сокращение необоснованных медицинских отводов от вакцинации, также необходимость проведения дополнительной информационной и разъяснительной работы среди населения.

Таким образом, можно заключить, что данные последних исследований подтверждают клиническую эффективность применения отдельных иммуномодуляторов для снижения частоты ОРВИ, но все-таки наиболее эффективной стратегией профилактики ОРВИ и снижения объема проводимой базисной противовоспалительной терапии у детей с аллергическими болезнями является специфическая иммунопрофилактика ОРВИ, в том числе в комбинации с бактериальным иммуномодулятором.

Выводы

1. Доказана достоверно высокая ($p < 0,05$) и равная эффективность исследуемых противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, подтверждённая 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 проводилась 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 компонентом 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 ОРВИ в (1,5 раза). Наилучший результат достигнут в группе, где проводилось вакцинация отечественной вакциной, имеющей в своем составе иммуноадьювант, 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), уменьшение числа эпизодов назначения антибиотиков (в 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, содержащих иммуноадьювант.

2. Для увеличения эффективности профилактических мер в отношении ОРИ и развившихся 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 информационной и разъяснительной работы среди населения.

Список Литературы

1. Алексина С.Г., Дорохова Н.Ф., Извольская З.А. и др. Опыт применения вакцины «Ваксигрипп» у детского и взрослого населения г. Москвы // Вакцинация.- 1999.- №5.- с.10.
2. Алексина С.Г., Дорохова Н.Ф., Извольская З.А. и др. Опыт применения вакцины «Ваксигрипп» у детского и взрослого населения г. Москвы // Вакцинация.- 1999.- №5.- с.10.
3. Алексеев А. Оценка эффективности вакцинации населения г. Москвы вакциной «Ваксигрипп». В сб.: Вакцинопрофилактика гриппа.-1998.- с.60–70.
4. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Изд-во НГМА. 2003. 180 с.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. Росс. Педиатрич. Журн. 2013; 5: 4-14.
6. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология/Москва. 2006; с 7-631.
7. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю. и др. Опыт применения препарата ИРС19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Детский доктор.- 2000.- № 2.- с.10-12.
8. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А Метаанализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций//Мед. Новости. – 2000;9: 32-33.
9. Борисова В.Н., Булгакова В.А., Ванеева Н7П. И др. Иммуномодуляторы и вакцинация. Под ред. М.П. Костинова, И.Л. Соловьевой. М.: 4Мпресс.2013. 272 с.

10. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика, Научно-практическая программа.- 2012.- 46с.
11. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение atopических болезней у детей.- Автореф. дисс...канд. мед. наук.- 2002.
12. ВОЗ. Профилактика и контроль пандемии гриппа и ежегодных эпидемий гриппа. Резолюция WNA56.19.WHO 2003: 1.
13. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. – Weekly Epidemiological Record. 2000; 75: 281 – 288.
14. Вознесенская Н. И., Маргиева Т.В. Острые респираторные инфекции у детей – выбор тактики введения. Педиатрическая фармакология. 2011;2;102-106
15. Галицкая М.Г. Научное обоснование новых подходов к вакцинопрофилактике гриппа у детей и членов их семей. Дисс. канд. мед. наук. М., 2007.
16. Гендон Ю.З. Инактивированная расщепленная гриппозная вакцина «Ваксигрип». // Вакцинация (информационный бюллетень), №11(5), 2000: 3 -11.
17. Горбунов М.А., Ельшина Г.А., Лонская Н.И. Грипп можно предупредить! // Медицина для всех, 1999 г., 3(14): 13.
18. Ельшина Т.А. Результаты регистрационных и пострегистрационных наблюдений за привитыми субъединичной вакциной Инфлювак. // Материалы доклада конференции «Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее». Моск. обл., 2002 г: 618.
19. Ершов Ф.И.. Система интерферона в норме и при патологии. // М.: Медицина, 1996 г: 23.
20. Ельшина Т.А., Горбунов М.А., Бектемиров Т.А. и др. Оценка безвредности и эффективности гриппозной тривалентной профилактической полимер-субъединичной вакцины Гриппол при

- введении детям школьного возраста. // Журн. Микробиология 2000 г., № 2: 50 - 54.
21. Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А. и соавт. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 129–133
 22. Зверев. В.В. Вакцинопрофилактика гриппа и эпидемический процесс. // Вакцинация (информационный бюллетень), 2001 г., №5: 3.
 23. Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация//национальное руководство, 2014, с 376-386
 24. Иванова В.Т., Далечин В.И., Минчалимова Г.А., Слепушкин А.Н. О влиянии вакцинопрофилактики на уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ.// Вакцинация (информационный бюллетень), №5, 2001 г: 10.
 25. Инфекционные болезни у детей – учебник// В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. М.,2015, с 71-112.
 26. Караулов А.В., Климов Э.В. Комбинированная иммунотерапия бактериальными иммуномодуляторами рецидивирующих респираторных заболеваний детского возраста. Medical Market.- 1999.-№1(31).- с.10-13.
 27. Колбин А.С. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиции доказательной медицины// Педиатрическая фармакология. – 2007; 4 (3):26-34.
 28. Комитет по патентованным лекарственным препаратам. Примечание к руководству по гармонизации требований к противогриппозным вакцинам. СРМР/ ВWP/214/96, 1997.
 29. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. – М. - 2002 г: 9 – 20, 26 – 27, 38 – 44.
 30. Костинов М.П.. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. // Практическое руководство для врачей. М., 2002: 7 – 9, 12 – 15, 19, 103 – 104.

31. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией.- 2002.- с.115.
32. Кузнецов О.К., Голубев Д.Б., ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург//Пандемии гриппа пока не будет?//журнал «Эпидемиология. Вакцинопрофилактика» №6, 2005: 3-5.
33. Киселев О.И. и др. Кн. «Грипп и другие респираторные вирусные инфекции». Санкт – Петербург, 2003: 244.
34. Коронаровирусная инфекция. // Руководство по инфекционным болезням под ред. Ю.В. Лобзина, 2000: 932.
35. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И. В. И др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Педиатрическая фармакология. 2008; 1: 21- 25.
36. Коровина Н.А. и соавт. Сравнительная эффективность вакцины «Ваксигрип» и средств неспецифической профилактики гриппа // Терра Медика, 1999, №2: 20 - 21.
37. Кузнецов О.К., Киселев О.И. Вирус гриппа с пандемическими потенциями и меры по предотвращению его появления. // Медицинский академический журнал, 2003, №2: 112 – 121.
38. Лебедеенко А.А. Эффективность лечения детей с бронхиальной астмой препаратом рибомунил. Опыт применения рибомунила в России // Сборник научных трудов под редакцией Н.А. Коровиной.- 1996.- с.53-54.
39. Львов Д.К. Грипп: вакцинация - лучшее решение проблемы. // Мед. газета №77, 25.9 1998: 6.
40. Лобанов Т.П., Кихтенко Н.В., Сараев Д.В. и др. Птичий грипп. // Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. – СПб., 2005: 63 – 102.
41. Лусс Л.В., Ильина Н.И., Грипп профилактика, диагностика, терапия// под редакцией Р.М. Хаитова., 2011, с 7-92

42. Малеев В.В., Соминина А.А., Цыбалова Л.М. и др. Птичий грипп: эпидемиология, клиника и лечение. // Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. – СПб., 2005: 103 – 122.
43. Макаров В.В., Воробьев А.А., Бондаренко В.М. и др. Высокопатогенный вирус гриппа птиц, вызывающий гриппозную пневмонию у человека. // Журн. Микробиол. 2005: 105 – 109.
44. Малахов А.Б., Снегирева Н.Ю. и др. Вакцинация в профилактике обострений бронхиальной астмы у детей и подростков. // Вакцинация (информационный бюллетень), №2, 2004 г: 4 – 5.
45. Маринич И.Г., Тимошенко О.Ф., Игнатьева Г.С., Морозов И.В.. Летальность от гриппа, других острых респираторных заболеваний и острой пневмонии в Санкт – Петербурге. // Вакцинация (информационный бюллетень), №5, 1999: 4 - 5.
46. Намазова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Нib-инфекции часто болеющих детей. // Пособие для врачей, Москва, 2005 г: 3 – 4.
47. Намазова Л.С. ОРИ у детей: что важнее – лечение или профилактика? Лечащий врач 2002; (1-2): 4-8.
48. Намазова Л. С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах. Детские инфекции. 2007; 2: 49-52.
49. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И. и др. Иммуноterapia пациентов с респираторной аллергией // Аллергология и Иммунология в Педиатрии.- 2004.- №2-3.- с.133-140.
50. Научно – практическая программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение, профилактика», М., 2003 г.
51. О национальном календаре профилактических прививок и календаре по эпидемическим показаниям. Приказ МЗ РФ №229 от 27.06.2001.
52. «Об организации мероприятий по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезон 2010–2011гг.» Приказ

- №104» от 01. 09. 2010 г. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве.
53. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Под. Ред. А.А. Баранова. 2002. 69с.
 54. Отчет о регистрационных испытаниях субъединичной вакцины Инфлювак. // ГИСК им. Тарасевича, 1998 г.
 55. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей, Москва, 2002г: 58 – 59.
 56. Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития.// Российские медицинские вести МЗ РФ, 1998: 4.
 57. Педиатрия. // Руководство под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. Том 3: 401.
 58. Письмо от 24.06.2013 №01/7080-13-32 «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2012–2013гг. и прогнозе на эпидсезон 2013–2014гг.»
 59. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений. // Пособие для врачей. Москва, 2004 г: 43 – 44.
 60. Покровский В.И., Киселев О.И., Грипп птиц: основы патогенности и вклад в эволюцию пандемических вирусов. // Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. – СПб., 2005: 15 - 59.
 61. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. // Инфекционные болезни и эпидемиология. М., 2000 г: 240-243.
 62. Романюк Ф.П., Сидорова Т.А., Алферов В.П., Часто болеющие дети. СПб., МАПО. 2000: 63с.
 63. Романова Л.А. Респираторные вирусные инфекции и аллергические (атопические) болезни органов дыхания у детей. Автореф. дис.....канд. мед. наук.- 1987.
 64. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. Лечащий врач. 2011; 3: 58-64

65. Самсыгина Г.А. О рецидивирующих инфекциях респираторного тракта и диспансерной группе часто болеющих детей. Детские инфекции. 2012; 3: 52-53.
66. Семенов. Б.Ф. Аргументы в пользу ежегодной вакцинации групп риска против гриппа. // Вакцинация (информационный бюллетень), №5, 2001 г: 2.
67. Таточенко В.К., Озерцкий Н.А. Иммунопрофилактика - 2011 (справочник) М., 2011, с 83 - 87.
68. Таточенко В. К., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. Практическая пульмонология детского возраста. М7, 2006. 250с.
69. Таточенко В.К. Вакцинация детей против гриппа // Вопросы современной педиатрии.- 2002.- т. 1.- №4.- с.44–48.
70. Учайкин В.Ф. Острые респираторные заболевания у детей. // Детский доктор. – 1999, №1: 33.
71. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. М., 2001: 179.
72. Учайкин В.Ф. Профилактика гриппа и ОРЗ сочетанным введением вакцины и бактериального лизата. // Журн. «Детские инфекции», № 2, 2003: 66 – 70.
73. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины), М. 1998: 345.
74. Харит С.М., Черняева Т.В., Лакоткина Е.А. Опыт вакцинации часто болеющих детей. // Вакцинация (информационный бюллетень), №2, 2004: 6.
75. Хомутова Т.В., Новожилова Н.М. Результаты иммунизации против гриппа в г. Барнауле в эпидсезон 1999/2000 // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики, 2000, №5: 2.
76. Шамшева О.В., Кладова О.В., Ельшина Г.А. Эффективность и целесообразность сочетанной иммунизации детей с хроническими заболеваниями. // Материалы доклада конференции

- «Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее». Московская обл., 2002 г: 6, 19.
77. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Бурцева Е.И. и др. Эффективность иммунопрофилактики гриппа субъединичной вакцины Инфлювак у детей с соматической патологией. // Росс. Вестник перинатологии и педиатрии. 2000, 4: 24 - 26.
78. Шаханина И. Грипп и острые респираторные заболевания - приоритетная социально – экономическая проблема здравоохранения. // В сб. Вакцинопрофилактика гриппа, М., 1998: 10 – 16.
79. Чучалин А.Г. // Русский медицинский журнал.– 1995, т.1, №4:10 - 14.
80. Ala`Eldin H., Ahmed A., Karl G.Nicholson, Victoria S. Hammersly, Kent J. Influenza vaccination in patients with astma: effect on peak expiratory flow. // Astma symptoms and use of medication (Vaccine-1997-V15, №9, с 1008-1009).
81. American Academy of pediatrics. Immunization of adolescents: recommendations of the American Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians and the American Medical Association // Pediatrics. – 1997. – vol. 99, №3. – p. 479–487.
82. Brigh R. Medina M., Xu X. et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A(H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause to concert. Lancet. 2005; 366: 1175 – 1181.
83. Bentejac M, Larbaigt G., Incedence of influenza vaccination on local and general tolerance. Rev.de Medicine, 1980, 38: 1989 – 1993.
84. Collegate A.E. First European Influenza conference. // St.Julians, Malta, 20-23 October, 2002, p. 60.
85. Centers for Diseas Control and Prevention? Prevention and control of influenza: recommendation Practices. Morb. Mortal Wkly Rep. 2004: 1 – 38.

86. Fedson D., Lift J. Implementation of vaccine policy. In Options for the control of influenza III. Eds Brown L., Hampson A., Webster R., Elsevier Sci., 1996: 140 – 148.
87. Fenderic A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003 Feb 24; 163 (4): 487-94.
88. Garibaldi R.A. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. Am J Med. 1985 Jun 28; 78 (6B):32-7.
89. Ghendon Y. The immune response to influenza in children and indication for prophylaxis. Rev. Inf. Dis., 2000, 2: 408 – 420.
90. Hersey P., Bindon C., Bradley M., Hasic E. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in poke weed in mitogen stimulated cultures of B and T cells. Int. J. Immunopharm. 1984; 6 (4): 321-328.
91. Horimoto T., Kawaka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A virus. // Clinical Microbiology Reviews, 2003, V. 14: 129 – 140.
92. Jenneings R. et al. Inactivated influenza virus vaccines in man: a comparative study of subunit and split vaccines using two methods for assessment of antibody responses. Vaccine, 1984, 2: 75 – 79.
93. Jianping H., Xin F., Changshun L. et ai. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. Vaccine, 1999, 17: 57 – 58.
94. Johnston SL. Research update British lung foundation news.- 2000; issue 5 (Sep).- №4.
95. Kuznetsov O.K. Basic assertions on emergence of influenza viruses with pandemic potential. Measures for prevention of their occurrence. Strengthening influenza pandemic preparedness through civilmilitary cooperation. // J. Neville and O.I. Kiselev (eds.), 2005:152 - 156.

96. Kramarz P., DeStefano F., Gargiullo P.M. et al. Вакцинация против гриппа у детей – астматиков в организациях медицинского обеспечения. // *Vaccine*, 2000,18: 2288 – 2294.
97. Lavalley P., Perchaud V., Gautier- Bertrand M. et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. // *Stroke*. 2002. V. 33: 513 – 518.
98. Margolis K., Ploand G., Nichol K. et al. Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. *Am. J. Med.*, 2000, 88: 27 - 29.
99. Margolis K., Nichol K., Ploand G. et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccination in the elderly. A randomized control trial/ *JAMA*, 2004, 264: 1139 – 1141.
100. Naghavi V., Barlas Z., Siadaty S. et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction/ // *Circulation*. 2000.v. 102, 102, № 25: 3039.
101. Odelin M., Pozzetto B., Aymaed M. et al. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1998 – 1999: clinical and serological data. *Gerontology*, 1999, 39: 109 – 116.
102. Park C.L., Frank A.L., Sullivar M. et al. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisane therapy. // *Pediatrics*, 1996 г., №2 с196-200.
103. Park C.L., Frank A // *Drug safety*.– 1998.– vol. 19 (2).– p.83–88.
104. Potter C. Chronicle of influenza pandemics. *Textbook of Influenza*. Eds. Nicholson K., Webster R., Hay H. Blackwell Sci., 1998: 3 – 18.
105. Refabert L, Mahut B, de Blic J, Scheinmann P. Acute viral respiratory infections and asthma // *Rev Prat*.- 1996.- Nov1.- №46(17).- p.2077-82.
106. Rennels M.B., Meissner H.C. Технический доклад: Снижение бремени гриппа у детей. – *Pediatrics*, 2002, 110: 80.

107. Simonsen L., Clarke M.J., Williamson G.D. et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. // *Ann. J. Public. Health.* 1997, 87: 1944 – 1950.
108. Shoenbaum S. In options for the control of influenza III, Elsevier. 1996: 17 – 25.
109. Solvay PHARMA. Вакцинопрофилактика гриппа. // Научный обзор.
110. Sheifele D., Biornson G., Johnston J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can. Med. Assoc. J.* 1990, 142: 127–130.
111. Shakur, B H., Branley, H. M. Inactivated influenza vaccine is safe for children and adults with stable asthma // *Evid Based Nurs.*- 2002.- №5.- p.77.
112. Tuffaha A., Gern J., Lemanske R. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma // *Clin Chest Med.*- 2000.- №21.- p.289-300.
113. URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru>
114. Welliver R.C., Wong D.T., Sun M. et al. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection // *N Engl J Med.*- 1981.- №305.- p.841-6.
115. WER. Avian influenza – current evaluation of risks to human from H5N1 following recent reports. // *WER/ 2004; 79: 245 – 269.*

ВИЗИТ №2 День 0
(до вакцинации, вакцинация)

Информированное согласие получено _____ подпись врача

Данные осмотра:

Изменений в состоянии участника за прошедшее время с ВИЗИТА 1
 НЕТ ДА

Если есть, то какие _____
 (обострение аллергического заболевания, ОРИ, другие)

Температура тела , °С

/ мм.рт.ст. (для детей от 10 лет)

Клинико-лабораторные показатели

• **Иммуногенность**

	A/H1N1	A/ H3N2	B
Титры антител к га в реакции ртга до вакцинации			

• **Иммунологическое исследование**

	IG G, МГ%	IG M, МГ%	IG A, МГ%
Норма (дети 3,5 – 8,5 лет)	5,4 – 14,1	0,5 – 2,1	0,52 – 2,4
Норма (дети 8,5 – 14 лет)	7,3 – 15	0,66 – 1,5	0,91 – 3,25
Норма (дети 14 >> лет)	7 – 16	0,4 – 2,3	0,7 - 4
Результат			

	Ig E, МЕ/мл
Норма (1-6 ЛЕТ)	0 – 60
Норма (6 – 10, 16>> ЛЕТ)	0,1 – 100
Норма (10 – 16 лет)	0,1 – 200
Результат	

Имеются ли противопоказания к вакцинации?

НЕТ ДА

ВИЗИТЫ №2-7 День 1-5 после вакцинации
ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ

Симптомы	Дни наблюдения за привитым после вакцинации					
	0 ДЕНЬ	1 ДЕНЬ	2 ДЕНЬ	3 ДЕНЬ	4 ДЕНЬ	5 ДЕНЬ
Температура (°C)						
Недомогание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Головная боль	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Нарушение сна	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Нарушение аппетита	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Тошнота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Рвота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Боли в животе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Насморк	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Боль в месте инъекции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Покраснение						
Припухлость						
Увеличение лимфоузлов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Зуд в месте инъекции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Симптомы основного заболевания*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* Комментарии по течению основного заболевания, срокам развития жалоб, лечебным мероприятиям: _____

(жалобы, площадь и характер высыпаний, насморк, покраснение глаз, зуд и слезотечение, кашель, приступы затруднения дыхания, удушье, одышка и др.)

- Зуд кожи да нет
высыпания да нет
отеки да нет

Если есть – описать локализацию высыпаний _____

Индекс по шкале scorad (для атопического дерматита) _____,

Характер высыпаний: покраснение, инфильтрация, лихенизация, мокнутие, сухость и шелушение, папулезные, пустулезные, папуло-пустулезные элементы, трещины, уртикарии, экскориации (нужное подчеркнуть).

- заложенность носа да нет
выделения из носа да нет

(отделяемое прозрачное, водянистое, светлое, желто-зеленое)

- зуд глаз да нет
слезотечение да нет
заложенность в грудной клетке да нет
чувство нехватки воздуха да нет
затруднение вдоха/выдоха да нет
удушье да нет
одышка да нет
хрипы да нет
кашель да нет

Характер кашля: сухой, влажный, приступообразный, покашливание (нужное подчеркнуть).

Характер мокроты: прозрачная, светлая, желто-зеленая, темная, жидкая, вязкая, обильная, скудная (нужное подчеркнуть)

Аускультативная картина: _____

Другое _____

Инструментальные и лабораторные показатели (ОАК, ФВД, рентгенография): _____

Лечение _____

ВИЗИТ №8 День 30

Данные осмотра:

Изменений в состоянии участника за прошедшее время с ВИЗИТА 7

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
НЕТ	ДА

Комментарии по течению основного заболевания, срокам развития жалоб, лечебным мероприятиям

Когда появились и какие жалобы: _____

зуд кожи да нет

высыпания да нет

отеки да нет

Если есть – описать локализацию высыпаний

Индекс по шкале scorad (для атопического дерматита) _____,

Характер высыпаний: покраснение, инфильтрация, лихенизация, мокнутие, сухость и шелушение, папулезные, пустулезные, папуло-пустулезные элементы, трещины, уртикарии, эксфолиации (нужное подчеркнуть).

заложенность носа да нет

выделения из носа да нет

(отделяемое прозрачное, водянистое, светлое, желто-зеленое)

зуд глаз да нет

слезотечение да нет

заложенность в грудной клетке да нет

чувство нехватки воздуха да нет

затруднение вдоха/выдоха да нет

удушье да нет

одышка да нет

дистантные хрипы да нет

кашель да нет

Характер кашля: сухой, влажный, приступообразный, покашливание (нужное подчеркнуть).

Характер мокроты: прозрачная, светлая, желто-зеленая, темная, жидкая, вязкая, обильная, скудная (нужное подчеркнуть)

Аускультативная картина: _____

Другое _____

Инструментальные и лабораторные показатели (оак, фвд, рентгенография): _____

Лечение _____

Клинико-лабораторные показатели

- Иммуногенность

	A/H1N1	A/H3N2	B
Титры антител к ГА в реакции РТГА			

- Иммунологическое исследование

	Ig G, МГ%	Ig M, МГ%	Ig A, МГ%
Норма (дети 3,5 – 8,5 лет)	5,4 –	0,5 –	0,52 –
Норма (дети 8,5 – 14 лет)	7,3 –	0,66 –	0,91 –
Норма (дети 14 >> лет)	7 – 16	0,4 –	0,7 - 4
Результат			

	Ig E, ме/мл
Норма (1-6 лет)	0 – 60
Норма (6 – 10, 16>> лет)	0,1 – 100
Норма (10 – 16 лет)	0,1 – 200
Результат	

Подпись исследователя: _____

Дата:

число Месяц Год

ВИЗИТ №9 6 мес. после вакцинации

Данные осмотра:

**Данные о заболеваемости гриппом, ОРИ, соматическими заболеваниями
за 6 мес после вакцинации**

(по дневнику наблюдения родителей, медицинским заключениям из поликлиники по м/жительства)

Диагноз	Дата начала заболевания	Сроки	Лечение

• **Иммуногенность**

	А/Н1N1	А/Н3N2	В
Титры антител к ГА в реакции РТГА			

Подпись исследователя: _____

Дата:

--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

число Месяц Год

ВИЗИТ №10 9 мес. после вакцинации

Данные осмотра:

**Данные о заболеваемости гриппом, ОРИ, соматическими заболеваниями
за 3 мес после Визита №9**

(по дневнику наблюдения родителей, медицинским заключениям из поликлиники по м/жительства)

Диагноз	Дата начала заболевания	Сроки	Лечение

Подпись исследователя: _____

Дата:

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

число

Месяц

Год

ВИЗИТ №11 12 мес. после вакцинации

Данные осмотра:

Данные о заболеваемости гриппом, ОРИ, соматическими заболеваниями за 3 мес после Визита №10

(по дневнику наблюдения родителей, медицинским заключениям из поликлиники по м/жительства)

Диагноз	Дата начала забол.	Сроки	Лечение

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (см. протокол)

Диагноз, синдром или симптом	Серьезное	Дата начала	Дата окончания	Связь с препаратом
				0-нет 1-маловероятна 2-возможна 3-вероятна
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3

Серьезное НЯ – любое НЯ, возникшее при вакцинации и приведшее к угрозе жизни участника, потере трудоспособности, госпитализации, смерти, наследственной аномалии или врожденной патологии потомства.

Подпись исследователя: _____

Дата:

число Месяц Год

