

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

На правах рукописи

КОНОВАЛОВ ИВАН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

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

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Шамшева О.В.

Москва - 2016

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	8
1.1 Клинико-эпидемиологические особенности управляемых инфекций у детей с хроническими соматическими заболеваниями.....	8
1.2 Особенности формирования иммунитета у детей с хроническими соматическими заболеваниями на вакцины календаря профилактических прививок.....	15
1.3 Эффективность и безопасность сочетанного введения комбинированных вакцин календаря профилактических прививок.....	21
Глава 2. Материалы и методы исследований.....	28
2.1 Клинические наблюдения.....	28
2.2 Методика определения специфических антител.....	34
2.2.1 Методика определения уровня антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам.....	34
2.2.2 Методика определения уровня антител к вирусам гриппа.....	35
2.2.3 Методика определения уровня антител к коревому, краснушному и паротитному антигенам.....	36
2.2.4 Используемые вакцинные препараты.....	37
Глава 3. Оценка клинических проявлений реакций и показателей иммунного ответа у здоровых детей на раздельное и сочетанное введение комбинированных вакцин против гриппа, дифтерии, столбняка, краснухи, паротита и кори.....	42
3.1 Клинические проявления реакций при сочетанном и раздельном введении комбинированных вакцин здоровым детям в возрасте 6 мес. – 16 лет.....	42
3.2 Показатели иммунного ответа при сочетанном и раздельном введении комбинированных вакцин здоровым детям в возрасте 6 мес. – 16 лет.....	44

Глава 4. Оценка клинической безопасности сочетанного введения комбинированных вакцин календаря профилактических прививок детям с хроническими соматическими заболеваниями	52
Глава 5. Оценка иммуногенности комбинированных вакцин при их сочетанном введении детям с хроническими соматическими заболеваниями.....	57
5.1 Показатели иммунного ответа на введение вакцины против гриппа	57
5.2 Иммунный ответ на сочетанное введение вакцин против гриппа с АКДС ...	59
5.3 Показатели специфического иммунного ответа на сочетанное введение вакцины против гриппа и АДС-М.....	68
5.4 Показатели специфического иммунного ответа на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори и паротита	71
Глава 6. Обсуждение полученных результатов	81
ВЫВОДЫ	88
Практические рекомендации.....	89
Список сокращений и условных обозначений	90
Список литературы	92

Введение

В настоящее время доказано, что вакцинация детей с различной соматической патологией безопасна, не вызывает обострения основного заболевания и иммунологически эффективна [11; 12; 14; 26; 28; 39; 44; 57; 58; 61; 63; 119; 127]. Доля лиц с вакцинальными реакциями у детей со стабильной неврологической патологией, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, аллергопатологией не превышает таковую у практически здоровых детей [38; 40; 48; 110; 141].

Расширение национального календаря профилактических прививок предусматривает одновременное введение нескольких комбинированных вакцин в разные части тела (АКДС, трехвалентные противогриппозные вакцины, паротитно-корева и др.). Проведение сочетанной вакцинации позволяет реализовать национальный календарь, в том числе у детей с хроническими заболеваниями, доля которых, по данным отечественных и зарубежных исследований, растет [64; 106]. Так, за период с 2000 по 2010 гг. общая распространенность нарушений здоровья и развития среди детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации увеличилась на 26,6% при росте первичной заболеваемости на 28,1%. Согласно данным, полученным в результате научных исследований в ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, не более 2–15% детей (в зависимости от возраста) можно признать здоровыми [6].

С другой стороны, в мире и России сохраняется высокая заболеваемость инфекциями, иммунопрофилактика которых уже проводится в рамках национального календаря. Ежегодно регистрируются эпидемические вспышки кори, краснухи, коклюша, гриппа, что связано с недостаточным охватом прививками, в том числе детей с нарушенным состоянием здоровья [21; 33; 42; 65; 66; 73; 81; 89; 122]. При этом дети с хронической патологией составляют группу риска по тяжелому течению и развитию осложнений инфекционных заболеваний [14; 48; 50; 82; 90; 102; 118; 119].

Вопросы безопасности и эффективности сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья, в том числе с хроническими соматическими заболеваниями, разрабатываются, однако они еще далеко не решены и требуют дальнейшего изучения, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования:

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей с хроническими соматическими заболеваниями частота поствакцинальных реакций на сочетанное введение комбинированных вакцин национального календаря профилактических прививок не превышает таковую у практически здоровых детей.
2. Сочетанное введение комбинированных вакцин безопасно и иммунологически эффективно как у практически здоровых детей, так и у детей с хроническими соматическими заболеваниями.
3. Показатели специфического иммунитета у детей с хроническими соматическими заболеваниями при сочетанной вакцинации комбинированными препаратами не отличаются от таковых при отдельном введении вакцин.

Практическая значимость

Доказанная в данной работе низкая реактогенность и высокая иммуногенность сочетанного введения комбинированных вакцин здоровым детям и детям с хроническими соматическими заболеваниями позволяет снизить

количество необоснованных медицинских отводов и повысить охват прививками детей, в том числе с нарушенным состоянием здоровья.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Результаты исследования внедрены в практику работы центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС», консультативно-диагностического отделения ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, консультативно-диагностической поликлиники при ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ.

Апробация работы

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

По теме диссертации опубликовано пять печатных работ: две статьи в журнале «Детские инфекции» [24; 62], одна статья в журнале «Вопросы современной педиатрии» [25] и два опубликованных тезиса: в материалах XI и XII Конгресса детских инфекционистов России [22; 23].

Структура диссертации

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

Глава 1. Обзор литературы

В последние годы в России наблюдается рост числа детей и подростков с различными формами хронической патологии, а также увеличение показателя инвалидности среди детского населения. Более половины детей и подростков имеют функциональные отклонения в состоянии здоровья или факторы риска заболеваний (2-я группа здоровья), 16% – хронические заболевания (3, 4 и 5-я группы здоровья) [11].

Заболеваемость детей до 14 лет за последние 20 лет увеличилась на 55% и составила 189007,4 в 2012 г. против 105130 в 1992 г. на 100 тыс. детей соответствующего возраста. В структуре патологии увеличилась доля заболеваний нервной системы (2731,1 в 2000 г. и 4181,7 в 2013 г. на 100 тыс. детей соответственно), органов дыхания (87805,6 и 118358,9 соответственно), врожденных пороков развития (659,5 и 1157,7 соответственно), болезней крови и нарушений с вовлечением иммунного механизма (1210,4 и 1519,0 соответственно), новообразований (228,4 и 477,4 соответственно). Уровень заболеваемости среди подростков 15-17 лет также возрос за последние 20 лет на 43%, составив 143 133,5 против 61 220,2 на 100 тыс. детей в 2013 и 1992 гг. соответственно [7].

Несмотря на программы иммунизации, другие противоэпидемические мероприятия, значение инфекционной патологии в структуре детской заболеваемости остается очень высоким. А пациенты с хроническими заболеваниями переносят любые инфекции значительно тяжелее, с присоединением осложнений и ухудшением течения основного заболевания.

1.1 Клинико-эпидемиологические особенности управляемых инфекций у детей с хроническими соматическими заболеваниями

По частоте осложнений грипп занимает лидирующую позицию среди детей с хроническими соматическими заболеваниями [33]. Именно для гриппа характерно среднетяжелое и тяжелое течение, нередко сопровождающееся осложнениями, такими как пневмония, плеврит, отит, синусит [51]. Дети первого года жизни и

беременные женщины составляют особую группу риска по развитию тяжелых, в том числе гипертоксических форм, нередко заканчивающихся летальным исходом [15; 41; 108; 140]. Особенно тяжело грипп протекает у детей с хроническими соматическими заболеваниями. Как правило, он является триггером, обостряющим течение основного заболевания, что может приводить к декомпенсации и летальному исходу [32; 60; 90; 102; 107]. Так, большинство случаев обострения бронхиальной астмы у детей обусловлено вирусом гриппа и риновирусами, которые являются наиболее мощными бронхоконстрикторами [46]. По данным В.К. Таточенко, у детей с неврологической патологией грипп может сопровождаться тяжелыми расстройствами дыхания, у больных диабетом - кетоацидозом, у реципиентов трансплантата - его отторжением. У детей с ревматическими заболеваниями, получающими ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные противовоспалительные препараты, присоединение гриппа чревато развитием тяжелой энцефалопатии - синдрома Рея [50].

Одним из наиболее эффективных методов борьбы с гриппом и его осложнениями является специфическая вакцинопрофилактика [20; 34]. Так, проведенное в Германии исследование показало, что всего 1590 из 17393 пациентов, госпитализированных с диагнозом внебольничной пневмонии, были вакцинированы против гриппа. Риск летального исхода среди привитых против гриппа был достоверно на 30% ниже, чем среди непривитых [131]. По данным турецких исследователей, вакцинация детей раннего возраста против гриппа приводит к снижению частоты заболеваемости средним отитом на 51% [115].

Согласно национальному календарю прививок России, прививку против гриппа должны получать все дети от шести месяцев до 2 лет жизни; однако в первую очередь должны быть привиты дети из групп риска, в том числе с хроническими легочными заболеваниями, с болезнями системы кровообращения, получающие иммуносупрессивную терапию, с заболеваниями крови и кроветворных органов, больные сахарным диабетом, хроническими почечными и

метаболическими заболеваниями, с иммунопатологией, в том числе иммунодефицитными состояниями [5].

Тем не менее, ежегодно отмечаются случаи гриппа у детей, как правило, среди непривитых или привитых с нарушением схемы вакцинации. В России в сезон 2013-14 гг. общий охват вакцинацией составил всего 27,8% (39,7 млн человек), в том числе около 22,4 млн взрослых и 12,7 млн детей. За счет внебюджетных источников было привито дополнительно 4,5 млн человек [34; 65]. Низкий охват прививками связан с отказом как врачей, так и родителей вакцинировать детей по причине неверной информации, в том числе в средствах массовой информации, о возможности заболеть гриппом после прививки, ее неэффективности, а также из-за наличия у ребенка хронических заболеваний [125; 134; 138].

В 1980 г. увеличение необоснованных медицинских отводов детей от вакцинации против коклюша привело к снижению охвата прививками населения СССР до 60% и, как следствие, к росту случаев коклюшной инфекции с 1979 по 1993 гг. В этот период заболеваемость ежегодно увеличивалась и составила 26,6 случая на 100 тыс. населения в 1993 г. [45]. Достижение охвата иммунизацией более 95% детского населения к 2000 году привело к снижению заболеваемости на 1,6 случая на 100 тыс. в год, что в 2006 году составило 5,7 случая на 100 тыс. населения. Однако в последние годы наблюдается некоторое замедление темпа снижения заболеваемости — до 0,5 случая на 100 тыс. населения в год. Так, в январе-декабре 2014 г. уровень заболеваемости составил 3,27 на 100 тыс. населения против 3,16 за аналогичный период 2013 года. Всего в 2014 г. было зарегистрировано 4678 случаев коклюша, в том числе 4500 – у детей до 17 лет (в 2013 г. – 4521 и 4365 случаев соответственно) [66]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте первого года жизни [42; 89; 122].

Исследования зарубежных и отечественных ученых показывают, что без дополнительной иммунизации уровень серопротекции против коклюша, дифтерии

и столбняка неуклонно снижается [35; 42; 55; 103; 122]. Так, по данным турецких исследователей, 65% взрослых не имеют иммунитета против дифтерии, 69% - против столбняка и 90% серонегативны по коклюшу [104].

Известно, что иммунный ответ на коклюшный компонент адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) формируется на ограниченное время, позволяя снижать циркуляцию возбудителя среди детей раннего возраста, что важно, поскольку коклюш у них часто протекает с осложнениями [42]. Наибольший риск неблагоприятного течения коклюшной инфекции отмечается у детей с предрасполагающей соматической патологией, в том числе с поражением центральной нервной системы и дыхательных путей. Данный контингент является уязвимым по развитию осложнений: приступов апноэ, пневмонии, ателектазов, судорог, энцефалопатии, а также летального исхода [36].

Актуальность всеобщей иммунизации детского населения против дифтерии подтверждается данными о подъеме заболеваемости с 1989 г. в связи с массовыми отказами от вакцинации. Высокий уровень охвата прививками с 1996 г., достигающий 95% и выше, привел к тому, что в настоящее время на территории Российской Федерации сохраняются лишь спорадические случаи заболеваемости дифтерией. Так, в 2014 г. выявлено 2 случая, в 2013 г. – 2, в 2012 г. – 5 случаев дифтерии [29; 35; 37; 66].

Ещё десять лет назад корь была контролируемой инфекцией, которая отмечалась лишь в странах с социальным неблагополучием и проблемами в обеспечении медицинской помощью, в том числе вакцинными препаратами – таких, как страны Африканского региона [111], Восточного Средиземноморья [132]. По информации ВОЗ, в результате проведения вакцинации с 2000 по 2012 гг. предотвращено 13,8 млн летальных исходов от кори [99; 124; 137].

Несмотря на очевидные успехи по элиминации кори в XX веке, начиная с 2009 г. во всем мире вновь возникают эпидемические вспышки в странах Европы, Средней Азии. Это связано со снижением охвата населения иммунизацией и

обратной корреляцией между количеством вакцинированных людей и заболеваемостью корью [13; 84]. Снижение количества спорадических случаев привело к уменьшению эпидемиологической настороженности в отношении кори и снижению уровня практической подготовки врачей первичного звена здравоохранения, что также затрудняет своевременную постановку диагноза и проведение противоэпидемических мероприятий в очаге [96].

По подсчетам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в период между 2000 и 2005 гг. около 5 млн детей 2-12 лет не получили прививки против кори, краснухи и паротита [79]. Данное обстоятельство привело к крупным вспышкам коревой инфекции: по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, в период между ноябрем 2012 г. и октябрём 2013 г. было зарегистрировано 10678 случаев кори в 30 странах Евросоюза и Европейской экономической зоны. До 94% всех случаев зарегистрировано в Германии, Италии, Нидерландах, Румынии и Великобритании. Из 10129 случаев у 83% лиц не было проведено вакцинации, 8% получило всего одну дозу вакцины [87]. В целом, в Европейском регионе в 2012 году отмечено 27134 случая, в 2013 – 31520 случаев кори [114].

В России массовые случаи кори регистрируются с 2011 г. В 2013 г. зарегистрировано 2174 случая, что составило 1,62 на 100 тыс. населения. В 2014 г. – 4690 случаев (3,28 на 100 тыс. населения) в 71 субъекте Российской Федерации [66]. Анализ заболеваемости в Белгородской области показал, что в группе заболевших детей абсолютное большинство (95,5%) было представлено не привитыми лицами, среди которых всего 23,8% составили дети первого года жизни, т.е. не подлежавшие вакцинации по возрасту, 42,9% - дети, не привитые из-за отказа родителей, 23,8% - не привитые по медицинским отводам и 4,8% - по другим причинам. Результаты серологического исследования напряженности иммунитета среди населения показали, что 9,9% населения не имели антител к вирусу кори [16].

В условиях эпидемиологически неблагоприятной ситуации по кори, особое внимание следует уделять ее профилактике у лиц группы риска по развитию

тяжелых форм коревой инфекции, приводящих к многочисленным осложнениям, вплоть до летального исхода. К такому контингенту относятся дети младшего возраста, пожилые, а также лица с хроническими соматическими заболеваниями. Учитывая отсутствие этиотропной терапии, контроль течения кори ограничивается лишь патогенетическим лечением и профилактикой осложнений, совместно с коррекцией основного состояния, которое зачастую отягощается [53]. Важным обстоятельством также является своевременный охват вакцинацией медицинского и обслуживающего персонала по уходу за детьми с хроническими заболеваниями, особенно в условиях нахождения детей в домах ребёнка, интернатах и лечебно-профилактических учреждениях. Это позволяет избежать контакта по кори тем детям, вакцинация которых прямо противопоказана по возрастным и медицинским основаниям (врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния, прием высоких доз кортикостероидов, проводимая химиотерапия и др.) [82; 95]. Актуальным остается вопрос о вакцинации детей с нервно-соматическими заболеваниями в связи с тем, что прививка от кори содержит живые ослабленные вирусы. Несмотря на широкий профиль безопасности и относительно низкий уровень поствакцинальных реакций [86], сохраняется значительный уровень необоснованных отводов детей от вакцинации со стороны врачей различных специальностей.

Эпидемический паротит у детей сохраняет свою актуальность, несмотря на высокий охват иммунизацией [17; 18; 123; 129]. Так, анализ персистенции специфических противопаротитных антител (АТ) у лиц, вакцинированных тривакциной (корь/краснуха/паротит), показал, что в течение 15 лет титры антител снижались, что, возможно, явилось причиной возникновения эпидемической вспышки паротита в США в 2006 году среди студентов [85]. В Российской Федерации за период январь – июль 2014 года отмечено 146 случаев эпидемического паротита, из которых 64 случая зарегистрированы у детей до 14 лет. Для сравнения, в 2013 году данный показатель составил 182 и 70 человек соответственно [54]. В США в 2013 году эпидемический паротит был зарегистрирован у 438 пациентов [80]. В странах Евросоюза в 2012 году

зарегистрирован 19061 случай, что свидетельствует о недостаточной иммунной прослойке [88]. При снижении объемов вакцинации против паротитной инфекции отмечается рост зарегистрированных случаев эпидемического паротита, прежде всего у детей, которые не были привиты, а также у тех, кто получил лишь одну дозу живой противопаротитной вакцины (в виде моновакцины или в составе комплексной паротит-корь или краснуха-паротит-корь вакцин) [123]. Лица с хроническими соматическими заболеваниями являются группой риска по развитию таких осложнений паротитной инфекции, как серозный менингит, орхит, оофорит [67].

До 1998 года вакцинация против краснухи не носила в Российской Федерации массового характера [49]. Появление высокоэффективной и безопасной живой вакцины позволило в кратчайшие сроки значительно снизить количество случаев заболевания, в том числе в виде синдрома врожденной краснухи, который, по данным J.M. Best, ассоциирован с 80% всех аномалий развития плода до 12 недель гестации [72]. В настоящее время вакцинация против краснухи проводится практически во всех развитых странах [136]. Наиболее эффективной стратегией для решения этой задачи является использование комбинированных вакцин против кори, краснухи и паротита. В США прививки MMR (measles, mumps, rubella) проводятся с 1969 г., в результате заболеваемость корью снизилась на 99,9%; паротитом — на 99,5%; краснухой — на 99,9%, и почти полностью исчезли случаи врожденной краснухи. В Швеции после десяти лет применения вакцины MMR не зарегистрировано ни одного случая заболевания краснухой беременных женщин и возникновения синдрома врожденной краснухи. Безопасность и эффективность вакцины подтверждаются более 25-летним опытом использования 300 млн доз [8].

После введения в 2000 году вакцинации против краснухи в национальный календарь России, заболеваемость данной инфекционной патологией значительно снизилась. Так, по данным Роспотребнадзора, за период январь-сентябрь 2013 года в Российской Федерации было зарегистрировано всего 158 случаев краснухи, в том числе 17 у детей до 17 лет. Для сравнения, на территории США, с 2004 года

заболеваемость краснухой составляет менее 1 на 10 000 000 человек, синдромом врожденной краснухи – менее 1 на 5 000 000 новорожденных [120]. В странах Европейского региона за период июнь 2013 – май 2014 гг. зарегистрировано 13078 случаев (12836 из которых – в Польше) [73].

Основным источником краснухи являются дети младшего дошкольного возраста. Зачастую, однократного введения краснушной вакцины недостаточно для формирования защитного титра специфических антител [73; 85]. Вакцинации подлежат, в том числе, дети с хроническими заболеваниями (в период ремиссии или стабилизации состояния по основному заболеванию). Доказано, что вакцинация против краснухи у данной категории лиц также высокоэффективна и хорошо переносится, редко включая в себя специфические поствакцинальные реакции, возникающие на 5-15 сутки после введения [86; 87; 129; 136].

Таким образом, в заключение следует сказать, что современная эпидемиологическая обстановка в мире и России остается достаточно напряженной, что связано с недостаточным охватом прививками декретированных возрастов против управляемых инфекционных заболеваний по причине высокого количества отводов и отказов как со стороны врачей, так и со стороны родителей. В то же время, для пациента с тяжелой соматической патологией гораздо опаснее инфекции, чем возможные побочные эффекты от проведенной вакцинации. Безопасность и иммуногенность вакцин у детей с нарушенным состоянием здоровья была доказана многочисленными исследованиями.

1.2 Особенности формирования иммунитета у детей с хроническими соматическими заболеваниями на вакцины календаря профилактических прививок.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что только с помощью вакцинопрофилактики можно добиться решающих успехов в борьбе с инфекционными болезнями. ВОЗ утверждает, что именно вакцинация является наиболее безопасной и эффективной мерой профилактики детской заболеваемости и смертности [43]. В связи с бурным развитием вакцинологии, созданием новых

комбинированных вакцин, встает вопрос об их эффективности и безопасности, в том числе у детей с различной хронической патологией.

Согласно рекомендациям Роспотребнадзора, вакцинопрофилактика детей с различными хроническими заболеваниями является на сегодняшний день приоритетной задачей. В настоящее время проведено много исследований, посвященных изучению реактогенности и иммуногенности вакцин при их введении лицам с хроническими соматическими заболеваниями.

Ряд научных работ показывает, что проведение профилактических прививок детям с различной соматической патологией является не менее безопасной, чем у здоровых детей.

Так, по данным НИИ Детских инфекций, вакцинация детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции живыми и инактивированными препаратами протекала гладко у большинства привитых, при этом клинические проявления поствакцинального периода как в группе детей с латентной туберкулезной инфекцией, так и в группе детей больных туберкулезом не отличались от такового у здоровых детей. Наблюдение за детьми в течение 1-6 месяцев после вакцинации не выявило ухудшения течения основного инфекционного процесса. Иммунный ответ на проведенную вакцинацию сопровождался достоверным повышением защитного уровня специфических антител у всех привитых детей [14].

Н.А. Коровина с соавт. приводит данные о том, что выявляемые особенности иммунитета в группе часто болеющих детей (ЧБД) не влияют на характер выработки специфических антител, как при использовании инактивированных, так и живых вакцин. Напряженность поствакцинального иммунитета у них и у эпизодически болеющих детей не имеет статистических различий. При этом первичная прививка АДС-анатоксином сопровождалась выработкой защитных титров противодифтерийных антител у 75% ЧБД и у 71,6% здоровых детей, а после второй дозы препарата в обеих группах отмечалась 100% серопротективность [26].

Согласно результатам исследования, проведенного Т.И. Гаращенко с соавт., у детей, вакцинированных против гемофильной (Ніb) и пневмококковой инфекций, в 3 раза снизилась частота обострений рецидивирующих отитов, а частота эпизодов острой респираторной инфекции снизилась с 7,5 до 2,5 раз в год. При этом вакцинация позволила сократить прием системных антибактериальных препаратов в 8,3 раза. Частота носительства Ніb и пневмококков среди вакцинированных значительно снизилась, с 29,0% и 34,6% до 4,4% и 10,8% соответственно. Частота выявления гипертрофии аденоидных вегетаций 3 степени снизилась в 2,4 раза, улучшились показатели акустической импедансометрии. При этом поствакцинальные реакции регистрировались всего в 1,25%-18,75% случаев [12].

Анализ безопасности и эффективности вакцинопрофилактики у детей с тяжелыми хроническими заболеваниями, проведенный М.В. Федосеенко с соавт., не выявил достоверного отличия по частоте и выраженности местных реакций между здоровыми детьми и группами пациентов с различными хроническими болезнями [57]. По данным М.Г. Галицкой, вакцинация при бронхиальной астме независимо от степени тяжести ее течения не стимулирует активности аллергического воспаления в респираторной системе и атопии. Противогриппозная вакцинация способствовала значительному снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями в группе ЧБД и достоверному снижению частоты обострений бронхиальной астмы [10].

В работе А.А. Тарасовой показано, что вакцинация детей с сахарным диабетом 1-го типа против пневмококковой инфекции и гриппа не сопровождается развитием тяжелых побочных реакций и не отягощает течение основного заболевания. Иммунизация проводится в фазе компенсации и субкомпенсации и характеризуется достаточным иммунным ответом [47].

Исследование А.Г. Гайворонской продемонстрировало, что в группе вакцинированных против Ніb детей с тяжелой сочетанной патологией (синдром Дауна, болезни обмена веществ, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей) все пациенты продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность

иммунизации. Оценка иммунного статуса показала, что значения общих иммуноглобулинов и интерлейкинов не отличались от показателей у здоровых детей ни до, ни после вакцинации. Уровни С-реактивного белка и прокальцитонина оставались отрицательными в динамике. Все дети продемонстрировали выраженный иммунный ответ на вакцинацию, антитела против гемофильной инфекции оказались в оптимальных титрах через год после законченной серии прививок [9].

Сочетанное введение вакцин национального календаря одновременно с вакциной против гриппа у детей с соматическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями изучалось С.М. Харит с соавт. Исследование показало, что вакцина против гриппа обладает высокой безопасностью. Местные и общие реакции, слабые и средней силы, были зарегистрированы в единичных случаях и не отличались в группах сравнения. Одновременное применение указанной вакцины не влияло на динамику синтеза противодифтерийных, противопаротитных и противокраснушных антител, однако снижало синтез антикоревых; дифтерийная и коревая вакцина при сочетанном введении с указанной вакциной, в свою очередь, подавляли антителогенез к штамму вируса гриппа А/Н3N2 [59].

За рубежом вакцинация детей с хроническими заболеваниями также является приоритетной задачей здравоохранения, и охват ей детей из групп риска служит одним из критериев эффективности национального здравоохранения [68; 83; 94].

Так, проведенное в Италии исследование продемонстрировало уровень охвата вакцинами детей с сахарным диабетом 1 типа, ВИЧ-инфицированных, синдромом Дауна, кистозным фиброзом и заболеваниями нервной системы. До 85% детей получили вакцины АКДС, против полиомиелита, вирусного гепатита В (ВГВ). Тем не менее, охват тривакциной КПК составил всего лишь 62%, а гриппозной вакциной – 59% [119].

При изучении вспышки коклюша в США, Capili с соавт. была показана эффективность и безопасность ревакцинации против коклюша у лиц с

бронхиальной астмой. Было установлено, что течение коклюша у таких пациентов протекает значительно тяжелее, чаще требует лечения в стационарных условиях и характеризуется неблагоприятным прогнозом. При этом поствакцинальные реакции у лиц с астмой возникали не чаще, чем у практически здоровых людей, а уровень защитных антител после прививки был также высок [78].

Оценка безопасности и клинической эффективности вакцинации против гриппа, проведенная Smith с соавт. у 2138 детей с неврологическими нарушениями, продемонстрировала снижение случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) среди привитых, при этом частота встречаемости неврологических нарушений не отличалась от таковой в контрольной группе. По оценкам врачей, принимавших участие в исследовании, грипп являлся угрожающим состоянием для детей с церебральным параличом в 74% случаев, при эпилепсии – в 50% случаев [130].

Иммунологическая эффективность вакцинации пациентов с хроническими соматическими заболеваниями различается, что показано в некоторых отечественных и зарубежных исследованиях. Так, О.В. Шамшевой выявлено относительное снижение профилактической эффективности вакцин против ВГВ у некоторых детей с онкогематологической патологией [61; 63]. При этом форсифицированная вакцинация путем введения дополнительных доз рекомбинантной вакцины с иммуномодулятором приводила к повышению уровня серопротекции.

При исследовании иммуногенности коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины у недоношенных детей, получавших кортикостероидную терапию по поводу хронических заболеваний лёгких, проведенном в Великобритании, отмечалось относительное снижение титра поствакцинных антител [88].

В работе Yoo с соавт. также у детей, страдающих бронхиальной астмой, был установлен более низкий уровень специфических антител после вакцинации против кори [139].

В некоторых случаях вакцинация может усилить специфический иммунный ответ при различных инфекционных заболеваниях. Так, исследование,

проведенное в Египте, показало, что эффективность противовирусной терапии при хроническом гепатите С увеличивалась при последующей вакцинации против ВГВ. Из 500 обследованных пациентов ответ на лечение был значительно выше у вакцинированных против ВГВ через 1 месяц после окончания курса противовирусной терапии, в сравнении с непривитыми (80% против 54,3%, $\chi^2 = 40.3$, $P = 0,000$ соответственно). При этом наличие у некоторых из пациентов сопутствующего сахарного диабета не повлияло на их способность к выработке специфических антител [92].

В работе Мена с соавт. оценка эффективности и безопасности вакцинации против гепатита А и В среди ВИЧ-инфицированных пациентов показала прямую зависимость вирусной нагрузки и уровня серопротекции после прививки. При снижении вирусной нагрузки в результате противовирусной терапии отмечалось нарастание титров поствакцинных антител, при этом переносимость вакцинации была сравнима с таковой у здоровых лиц [112].

Исследования, проведенные Протасовым А.Д. с соавт. показали, что в группе лиц, страдающих хроническими заболеваниями дыхательных путей, у привитых против пневмококковой, Н1в-инфекции и гриппа отмечалась высокая клиническая эффективность (снижение случаев обострения хронической обструктивной болезни легких в 3,7 раза) [39].

В заключение следует сказать, что вопросы применения вакцин у детей с различной патологией остаются нерешенными для врачей многих специальностей, в первую очередь, специалистов первичного звена здравоохранения. Несмотря на опыт, накопленный за десятилетия применения вакцин у детей с хронической патологией, наличие соматического заболевания нередко является основанием для принятия решения о временном, а иногда и постоянном отводе от вакцинации. В свою очередь, отказ от вакцинации против одного инфекционного заболевания может привести к снижению охвата прививками против других инфекций, компоненты которых входят в состав комбинированных вакцин. Таким образом, вопрос оптимизации календаря профилактических прививок остается актуальным.

Решением может стать применение комплексных препаратов и их сочетанное введение в разные участки тела, в том числе у детей с нарушенным состоянием здоровья.

1.3 Эффективность и безопасность сочетанного введения комбинированных вакцин календаря профилактических прививок

Программа иммунопрофилактики предполагает необходимость одномоментной иммунизации, которая реализуется путем использования комбинированных вакцин в составе комплексного препарата или одновременного введения различных вакцин в разные участки тела. ВОЗ рекомендует вводить одновременно все вакцины детям в соответствии с их возрастом, включая АКДС, оральную полиомиелитную вакцину (ОПВ), тривакцину КПК и вакцину ВГВ, в том случае, если повторное посещение ребенком поликлиники невозможно или возникает необходимость в сочетанной вакцинации (например, в случае выезда его за пределы страны) из-за несоблюдения графика профилактических прививок.

В Российской Федерации, согласно приказу МЗ РФ №229 от 27.06.2001 года, вакцины, применяемые в рамках Национального календаря профилактических прививок (кроме противотуберкулезной вакцины (БЦЖ), разрешается вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела. Такая необходимость вызывает неоднозначное отношение к вакцинации как общества в целом, так и профессионального сообщества, в первую очередь - представителей первичного практического звена здравоохранения [116]. Рост негативного отношения к активной иммунизации детей продолжается, несмотря на ее явную медико-социальную эффективность. Дебаты относительно побочных эффектов вакцинации, которые вводят в заблуждение родителей и заставляют их верить в то, что вакцины могут быть вредны, базируются на неточной информации из различных публичных источников. Часть родителей верит в альтернативные пути профилактики инфекционных заболеваний, используя при этом методы, которые далеки от медицины [1; 75]. Во многих случаях, несмотря на проводимые государством

информационные программы, родители становятся противниками плановой иммунизации детей [77; 93; 97; 98; 101; 118].

По данным медико-психологического опроса А.Е. Абатурова с соавт. наиболее частыми причинами отказа родителей от вакцинации своих детей явились следующие доводы: страх развития возможных поствакцинальных осложнений — 32%, проведение активной иммунизации бесполезно — 10%, прививки ослабляют иммунную систему — 10%, несколько вакцинальных компонентов в одном шприце — слишком большая нагрузка на иммунитет ребенка — 9%. При этом, в 16% сведения о вреде прививок и неблагоприятных событиях после вакцинации родители получили из материалов, представленных средствами массовой информации. В то же время, собственный негативный опыт прививок стал причиной отказов лишь в 6% случаев. Также, авторами была показана взаимосвязь хронических заболеваний у ребёнка (прежде всего аллергического характера, а также врожденных пороков сердца, хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронического тонзиллита и бронхиальной астмы) и увеличение количества отказов родителей от проведения вакцинации в отсутствие медицинских противопоказаний [1].

Исследование, проведенное нидерландскими учеными, показывает, что неблагоприятные реакции, фиксируемые родителями вакцинированных детей и педиатрами, отслеживаются и регистрируются гораздо тщательнее и наблюдаются чаще, чем таковые на другие лекарственные средства [74].

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт слежения за побочными вакцинальными реакциями таких комбинаций, как АКДС и ОПВ, который свидетельствует об отсутствии снижения эффективности и суммирования побочных эффектов при одновременной их иммунизации [110; 126; 141].

Систематический обзор сведений о неблагоприятных реакциях у детей в США после вакцинации показал отсутствие взаимосвязи между одновременным введением вакцин КПК и ветряной оспы и формированием аутизма. При этом

самой часто встречаемой реакцией являлось повышение температуры тела на введение КПК, как при сочетанной, так и при отдельной вакцинации [110].

В работе Ротштейна с соавт. было показано, что сочетанная вакцинация как цельноклеточной, так и бесклеточной АКДС, ОПВ и КПК детей в возрасте 15-16 месяцев не сопровождается повышением частоты местных и общих реакций, при этом уровень специфических антител после вакцинации достигает защитных титров [128].

Изучение эффективности ассоциированной иммунизации проводилось также при совмещении бактериальных антигенов против брюшного тифа и паратифов и столбнячного анатоксина. При этом в литературе описано, что такая ассоциация приводит не к угнетению, а к стимуляции активности столбнячного анатоксина. Таким образом, возникло представление о синергии антигенов при ассоциированной иммунизации. Усиление иммунизирующей активности отдельных компонентов ассоциированного препарата отчетливее всего проявляется при применении анатоксинов с корпускулярными вакцинами [30, 31]. Механизм этого явления отождествляется с действием депонирующих препаратов, когда вакцина выполняет функцию депо для анатоксина, что легло в основу разработки конъюгированных вакцинных препаратов, таких как менингококковая, Hib, пневмококковая. Их отличительной особенностью является, к примеру, высокая иммуногенность в раннем возрасте (с 2-3 месяцев жизни), в отличие от полисахаридных вакцин, эффективных лишь при достижении ребенком возраста 1-2 лет [56; 109].

Гипотеза о конкуренции антигенов не явилась тормозом в развитии теории и практики ассоциированной иммунизации. Подтверждением этому стал этап, начавшийся после второй мировой войны и характеризовавшийся бурным развитием комбинированной вакцинопрофилактики, что привело к созданию таких известных отечественных препаратов как АКДС, АДС (анатоксин дифтерийно-столбнячный), АДС-М (анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным количеством антигенов), ОПВ, полисахаридных, гриппозных цельновирионных

вакцин. За рубежом также активно развивалась сочетанная вакцинация. Проводимые исследования показали, что одномоментная иммунизация 20800 американских детей в возрасте 2, 4, 6 месяцев жизни АКДС, ОПВ и вакциной против Ніб привела к 100% серопротекции к дифтерии, столбняку, коклюшу и полиомиелиту и 97% - к Ніб [70; 117]. Исследователи из Финляндии показали отсутствие каких-либо серьезных реакций на одновременное введение вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Ніб у 56500 детей, иммунизированных в возрасте 2, 4, 6 месяцев, и высокий показатель сероконверсии ко всем вакцинным компонентам при одновременной иммунизации. Другое исследование включало в себя более 700 детей, вакцинированных вакцинами против Ніб, конъюгированной менингококковой вакциной, ВГВ одновременно и отдельно с вакциной против коклюша, дифтерии, столбняка, инактивированной полиомиелитной (АКДС+ИПВ). Результаты показали хорошую переносимость и высокую иммуногенность при введении любых комбинаций вакцин [133]. Высокие значения уровней специфических титров антител против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гепатита В при их одномоментном введении в разные участки тела детям в возрасте 2,4, 6 месяцев жизни, сопоставимые с таковыми при иммунизации в разные сроки, были отмечены многими учеными [3; 4; 19; 71; 100; 105; 121; 128; 135]. Так, исследование, проведенное И.А. Алексеевой, показало иммунологическую эффективность и клиническую безопасность вакцинации детей комплексными вакцинами против коклюша (цельноклеточная), дифтерии, столбняка и ВГВ [3]. В работе А. В. Казьянина, И.В. Фельдблюм, включившей более 6 тыс. детей 1-2 лет жизни, было показано, что введение АКДС+ВГВ-вакцины обуславливает высокий уровень серопротекции ко всем четырем ее компонентам [19]. За последние годы в соответствии с рекомендациями ВОЗ существенно активизировались исследования по разработке и применению комбинированных вакцин. Основная мотивация – слишком много вакцин, а будет еще больше. Предполагается, что в 21 веке суммарное количество инъекций ребенку, в том числе вакцинных, многократно возрастет и в глобальном масштабе достигнет 7,5 млрд [52].

Иммунный ответ на любую вакцину является поливалентным. Это касается даже высокоомогенных монопрепаратов. Например, рекомбинантный HBs-антиген вакцины ВГВ содержит несколько детерминант, каждая из которых вызывает образование антител определенной специфичности. Таким образом, реакция даже на моновакцину представляет собой сумму ответов на ее пептидные фрагменты. Закономерно встает вопрос о возможностях иммунной системы в отношении ассоциации вакцинных антигенов, введение которых приводит к сложному процессу образования антител ко многим антигенным детерминантам. West, Rabalais приводят данные исследования здоровых детей после введения комплексной вакцины ВГВ-Hib совместно с вакцинами АКДС, ОПВ, ИПВ, КПК. Результаты показали, что при одновременном введении вакцины ВГВ+Hib с другими вакцинами защитный титр антител вырабатывался при любых сочетаниях, кроме краснухи, против которой титр антител при сочетанной вакцинации был несколько снижен [135].

В работе Lagos с соавт. был изучен иммунный ответ у 711 детей, вакцинированных АКДС, ИПВ/ОПВ, Hib путем введения комплексной пятивалентной вакцины или одновременного введения соответствующих вакцин в разные участки тела. Результаты показали, что в обеих группах формировались высокие титры антител против всех вакцинных компонентов, при этом реактогенность при введении комплексной вакцины не превышала таковую при отдельной вакцинации [105].

Взаимное влияние антигенов при их совместном введении допустимо, и реакция иммунной системы на комплексную вакцину в значительной степени отличается от иммунного ответа на моновакцины [68; 69; 91]. Исследования показали, что при правильном подборе концентрации разных антигенов можно значительно ослабить отрицательное действие компонентов друг на друга. При этом конкуренция антигенов в значительной степени уменьшается, если вакцины вводятся одновременно, но в разные части тела [2].

Так, по данным М.П. Костинова сочетанное введение вакцин против гриппа и менингококковой инфекции (А и С) у детей 1,6 - 16 лет не привело к развитию тяжелых поствакцинальных осложнений, вакцинальный процесс протекал гладко в 97% случаев [27]. Также, А.Д. Протасовым была показана эффективность и безопасность комплексной вакцинации против пневмококковой, Н1в инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [38]. Исследование, проведенное В.В. Рихтер с соавт., доказало эффективность сочетанной профилактики гепатита А, пневмококковой и гриппозной инфекций [40]. В работе американских ученых было показано, что уровень сероконверсии против полиомиелита при сочетанном введении ИПВ совместно с 3 и 4 другими вакцинными препаратами была выше, чем при моновакцинации [76]. В исследовании Michel приводится информация о схожей эффективности одновременного введения живых аттенуированных вакцин против желтой лихорадки и кори у детей 9-15 месячного возраста в сравнении с отдельной вакцинацией через 4 недели путем оценки процента сероконверсии. Вирус-нейтрализующие антитела против желтой лихорадки выработались у 90,7% и 92,9% детей, вакцинированных совместно и отдельно с коревой вакциной соответственно [113].

В заключение обзора литературы следует сказать, что несмотря на то, что история вакцинопрофилактики со времен открытия Э. Дженнером вакцины против натуральной оспы насчитывает уже более двух столетий, проблемы ее безопасности и эффективности остаются актуальными. Это обусловлено следующими факторами:

- постоянное изменение общей эпидемической обстановки (за счет бурного роста численности населения Земли, широкой миграции, увеличения доли лиц с хронической патологией);
- разработка новых кандидатов в вакцины, появление многокомпонентных вакцин, необходимость их одномоментного введения;

- увеличение неиммунной прослойки, рост случаев отказов и отводов от проведения вакцинации, особенно среди лиц с нарушенным состоянием здоровья.

С другой стороны, количество исследований, посвященных вопросам безопасности и эффективности вакцинации детей с нарушенным состоянием здоровья, одновременного введения им комбинированных препаратов, ограничено, что требует дальнейшего изучения проблемы. Исходя из этого, предпринимаемое нами исследование представляется целесообразным и актуальным.

Глава 2. Материалы и методы исследований

Работа проводилась на базе Московского медицинского училища №3 ДЗМ, центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС».

2.1 Клинические наблюдения

Всего было провакцинировано 280 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Характеристика детей по возрасту и гендерному признаку представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика детей по возрасту и гендерному признаку

	6 мес. – 4 года (n=184)	14-16 лет (n=96)	Итого
Мальчики	102 (55,4%)	40 (41,6%)	142 (50,7%)
Девочки	82 (44,6%)	56 (58,4%)	138 (49,3%)

Как видно из данных таблицы, детей в возрасте 6 месяцев – 4-х лет (медиана возраста 1 год 10 месяцев) было 184, 14-16 лет (медиана возраста 16 лет) – 96 человек. Мальчиков было – 142, девочек – 138.

Из 280 привитых детей 181 страдали различными хроническими заболеваниями и вошли в основную группу, в том числе 98 детей от 6 мес. до 4 лет и 83 подростка. Группу сравнения составили 99 практически здоровых ребенка, в том числе 39 в возрасте от 6 мес. до 4 лет и 60 подростков. Патология детей из основной группы представлена в таблице 2.

Таблица 2

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

	Дети в возрасте 6 мес. – 4 лет, (n=98)		Дети в возрасте 14 – 16 лет, (n=83)	
	Абс.	%	Абс.	%
Пороки развития (Q), в том числе				
Q90 (синдром Дауна)	41	41,8	-	-
Q24 (врожденный порок сердца)	12	12,2	5	6,0
Q62 (гидронефроз)	4	4,1	-	-
Болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ (E), в том числе				
E55 (рахит)	18	18,4	-	-
E64 (гипотрофия)	9	9,2	-	-
E66 (ожирение)	-	-	2	2,4
E06.9 (тиреозит)	-	-	1	1,2
Психические расстройства и расстройства поведения (F), в том числе				
F45.3 (соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы)	-	-	10	12,0
Болезни нервной системы (G), в том числе				
G80 (детский церебральный паралич)	70	71,4	-	-
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59), в том числе				
H52.0 (гиперметропия)	-	-	6	7,2
H52.1 (миопия)	-	-	13	15,7
Болезни системы кровообращения (I), в том числе				
I10 (артериальная гипертензия)	-	-	2	2,4
I42 (кардиомиопатия)	12	12,2	-	-
Болезни органов дыхания (J), в том числе				
J31.1 (хронический назофарингит)	14	14,3	5	6,0
J35.0 (хронический тонзиллит)	-	-	6	7,2
J45 (бронхиальная астма)	4	4,1	9	10,8
Болезни органов пищеварения (K), в том числе				
K29.9 (хронический гастродуоденит)	1	1,0	7	8,4
K42 (пупочная грыжа)	6	6,1	-	-
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L), в том числе				
L20 (атопический дерматит)	24	24,5	5	6,0
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M), в том числе				
M41.1 (сколиоз)	-	-	9	10,8
Болезни мочеполовой системы (N), в том числе				
N11 (хронический пиелонефрит)	-	-	6	7,2
N76.1 (хронический вульвовагинит)	-	-	1	1,2
Отдельные состояния неонатального периода (P), в том числе				
P35 (внутриутробная инфекция)	4	4,1	-	-

Как видно из данных таблицы, у детей 6 мес. - 4 лет наиболее часто отмечалось поражение нервной системы – детский церебральный паралич (G80) – у 71,4%. Также, у многих регистрировались врожденные пороки развития, в том числе: синдром Дауна (Q90) – у 41,8%, врожденный порок сердца (Q24) с кардиомиопатией (I42) – у 12,2%, гидронефроз (Q62) – у 4% детей. Болезни обмена веществ в виде рахита (E55) – в 18,4% и гипотрофии (E64) - в 9,2% случаев. У 24% детей отмечался атопический дерматит (L20). Среди болезней органов дыхания у 14,3% детей регистрировался хронический назофарингит (J31.1), бронхиальная астма (J35.0) – у 4,1%. Заболевания органов пищеварения отмечались в 1% случаев в виде хронического гастродуоденита (K29.9), в 6,1% случаев была диагностирована пупочная грыжа (K42). У 4,1% детей была выявлена внутриутробная инфекция (P35).

Среди 83 привитых подростков с отклонениями в состоянии здоровья наиболее часто регистрировались болезни органов зрения: миопия (H52.1) – в 15,7%, гиперметропия (H52.0) – в 7,2%. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3) отмечалась в 12%. Среди заболеваний органов дыхания выявлялся хронический назофарингит (J31.1) и хронический тонзиллит (J35.0) – в 6,0% и 7,2% случаев, соответственно; бронхиальная астма (J45) – в 10,8% случаев. У 8,4% подростков отмечался хронический гастродуоденит (K29.9). Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде сколиоза (M41.1) отмечались в 10,8% случаев. Болезни мочеполовой системы – хронический пиелонефрит (N11) и хронический вульвовагинит (N76.1) в 7,2% и 1,2%, соответственно. Врожденный порок сердца регистрировался в 6% случаев. У 2,4% подростков отмечалась артериальная гипертензия (I10). Заболевание кожи – атопический дерматит (L20) было диагностировано у 6%. Среди болезней эндокринной системы, нарушения обмена веществ в 2,4% случаев регистрировалось ожирение (E66), в 1,2% - тиреоидит (E06.9).

Все 280 детей основной и контрольной групп были привиты против дифтерии, столбняка, кори, краснухи, паротита и гриппа в различных сочетаниях в

декретированные календарем профилактических прививок России сроки. Прививку от гриппа получили 226 детей, что составило 80,7%. Критериями включения в исследование явилось отсутствие обострения хронического или наличие острого заболевания, аллергических реакций на компоненты вакцин и на предшествующие вакцинации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

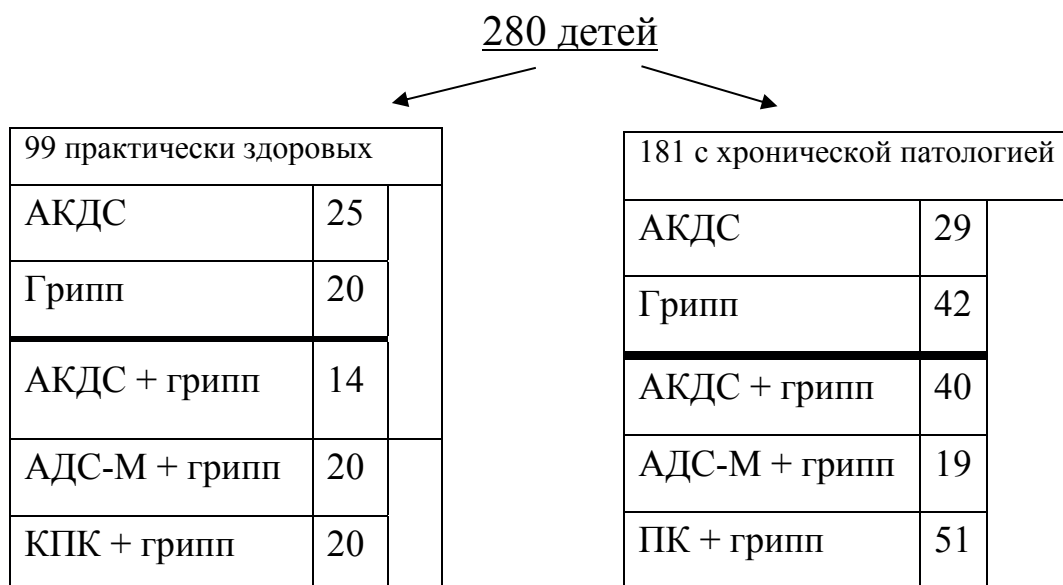


Рисунок 1. Дизайн исследования

Как видно на рисунке 1, из 99 практически здоровых детей 25 получили вакцину АКДС и 20 — вакцину против гриппа. Среди детей, получивших сочетанную прививку одновременно в разные части тела, 14 были привиты АКДС+грипп, 20 — АДС-М+грипп, 20 — КПК+грипп. Дети получали противогриппозную вакцину по эпидемическим показаниям (перед подъемом заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями).

В основной группе детей с различными хроническими заболеваниями вакцину АКДС получили 29 детей, вакцину против гриппа — 42 ребенка. Среди детей, вакцинированных несколькими препаратами, 40 детей получили АКДС+грипп, 19 — АДС-М+грипп, 51 — ПК+грипп.

Проведенный нами анализ показал, что из 54 детей, привитых только АКДС, 31 ребенок получил третью вакцинацию и 23 ребенка – ревакцинацию АКДС. В группе детей, получивших сочетанную вакцинацию АКДС+грипп, первую вакцинацию АКДС получили 14, вторую — 14, третью — 17 и ревакцинацию — 9 детей. АДС-М получили в общей сложности 39 детей, КПК/ПК — 71 человек.

Из 184 детей в возрасте 6 месяцев – 4-х лет 25 детей были вакцинированы только против гриппа с использованием инактивированной субъединичной трехвалентной противогриппозной вакцины. Поскольку дети раньше не прививались и не болели гриппом, все они получили вакцину двукратно с интервалом 28-30 дней в дозе 0,25 мл. Клинические проявления оценивались после первого и второго введения. После первого введения регистрировались реакции местного и общего характера. Необходимо отметить, что на второе введение ни у одного ребенка не было отмечено никаких проявлений (местного и общего характера).

Непосредственно перед вакцинацией для выявления противопоказаний проводился анализ историй развития детей и их физикальный осмотр с обязательной термометрией. При выявлении наличия противопоказаний и/или признаков острой инфекции и/или лихорадки выше 37°C ребенок исключался из исследования. Прививки осуществлялись в строгом соответствии с показаниями и противопоказаниями к их проведению согласно инструкции, прилагаемой к препарату. Для вакцинации использовались вакцины отечественного и зарубежного производства, предназначенные для иммунизации против гриппа, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, краснухи и паротита.

За привитыми осуществлялось наблюдение в течение первых 30 минут после прививки, когда теоретически возможно развитие немедленных реакций анафилактического типа. Далее наблюдение проводилось первые 3 дня после введения всех вакцин и на 5-6 и 10-14 день - после введения живых вакцин. Необычных реакций и осложнений согласно Методическим указаниям Минздрава РФ (МУ 3.3.1.1123-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Мониторинг

поствакцинальных осложнений и их профилактика) после проведенной вакцинации не отмечалось ни в одном случае. После вакцинации проводился первичный учет всех необычных неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с последующей расшифровкой их возможной связи с иммунизацией. Согласно данным литературы (Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., 2015 г.) обычные вакцинальные реакции оценивались отдельно как местные, так и общие. Так, местная реакция в виде уплотнения тканей, гиперемии, не превышающей 8 см в диаметре, инфильтрат (не более 5 см), болезненность в месте введения вакцины считались допустимыми. Все, что превышало данные показатели, считалось чрезмерной вакцинальной реакцией или очень сильной. К общим вакцинальным реакциям относили повышение температуры, кратковременную интоксикацию (недомогание, головная боль, нарушения сна и аппетита). Общие вакцинальные реакции разделялись на:

- слабые – появление субфебрильной температуры тела до 37,5°C, при отсутствии симптомов интоксикации;
- средней силы – подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, умеренно выраженная интоксикация;
- сильные – лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации.

У детей, привитых живыми вакцинами, к нормальному вакцинальному процессу относили также симптомы со стороны органов и систем, к которым имеется тропность возбудителя. Для коревой вакцинации, помимо температуры и интоксикации, характерными считали катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (кашель, насморк, конъюнктивит, гиперемия слизистой носоглотки), для паротитной – катаральные проявления в носоглотке и увеличение околоушных слюнных желез. Согласно данным литературы (О.В. Шамшева, 2015г.), все проявления обычного вакцинального процесса считаются кратковременными и при введении инактивированных вакцин длятся не более 3-х дней (в первые 3 дня после иммунизации), а при использовании живых – в среднем

3–5 дней (с 5–6 по 12–14 день). При отсутствии температурной реакции и других клинических проявлений вакцинальный процесс считался бессимптомным.

2.2 Методика определения специфических антител

В работе использованы методы, необходимые для оценки иммуногенности вакцин, согласно методическим указаниям МУ 3.1.2943-11. Для определения уровня специфических антител осуществлялся забор крови у вакцинированных за 0-2 дня до вакцинации и через 28-30 дней после законченного курса вакцинации. Сыворотки получали путем центрифугирования венозной крови, полученной в тот же день. Все сыворотки подвергались шифрованию в журнале «Регистрация сывороток» с указанием точной даты забора крови и регистрации сыворотки, а также данных ребенка, от которого эта сыворотка получена (фамилия, имя, возраст, организация). Для исключения ложных результатов исследуемые образцы сывороток хранились при температуре минус 20°C и ниже не более одного года. Непосредственно перед постановкой проб сыворотки подвергались размораживанию (не более одного раза).

Основными критериями иммунологической эффективности вакцин являлись два показателя: процент сероконверсий и уровень специфических антител у привитых. Первый определялся по нарастанию титров антител в сыворотках крови вакцинированных лиц; при этом регистрировалось число сывороток с условно защитными и выше титрами антител. Процент сероконверсий исчислялся в процентах по соотношению числа сывороток привитых с защитными и выше титрами, полученными после вакцинации, к общему числу сывороток привитых, взятых до вакцинации (x100).

2.2.1 Методика определения уровня антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам

Уровень антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам определяли с помощью РПГА (реакции пассивной гемагглютинации) с использованием столбнячного и дифтерийного антигенных эритроцитарных диагностикумов

производства АОТ «Биомед» им. И.И. Мечникова (Московская область, Петрово-Дальнее) в лаборатории ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Перед определением уровня дифтерийного и столбнячного анатоксинов исследуемые сыворотки разводили 0,85% свежеприготовленным раствором натрия хлорида и прогревали в течение 30 минут при температуре 56°. Разведенную и подогретую сыворотку адсорбировали формализированными 50% эритроцитами барана, выдерживая 20 часов при температуре 2-8°. За защитный титр антител против дифтерии и столбняка в исследуемом материале считали агглютинацию в разведении не менее 1:40. Условно значения титров противодифтерийных и противостолбнячных антител были распределены следующим образом: низкие (1:40 – 1:160), средние (1:320 – 1:640) и высокие (1:1280 и выше).

2.2.2 Методика определения уровня антител к вирусам гриппа

Для оценки иммуногенности гриппозных вакцин путем постановки РТГА (реакции торможения гемагглютинации) по стандартной методике с использованием исследуемых образцов сывороток в лаборатории ГИСК им. Л.А. Тарасевича и в НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) оценивали уровни антител к вакцинным штаммам вируса гриппа. В реакции были использованы диагностические антигены вирусов гриппа, аналогичные штаммам, входящим в состав вакцин – А(Н1N1), А(Н3N2) и В. Перед постановкой РТГА для устранения неспецифических ингибиторов, сыворотки обрабатывали нейраминидазой нехолерных вибрионов и прогревали при 56°С в течение 30 минут. РТГА ставили на микропланшетах с 0,75% эритроцитами 1(0) группы человека.

Соответствие противогриппозных вакцин требованиям ВОЗ включает наличие более чем у 40% вакцинированных четырехкратного прироста титра антител (сероконверсия).

Уровень серопротекции оценивался как наличие защитного титра антител (> 1:40) у более чем 70% вакцинированных, а также кратность нарастания титра антител более чем в 2,5 раза.

Оценку антигенной активности противогриппозной вакцины проводили по динамике уровня средних геометрических титров антител (СГТА), уровню иммунологической защиты путем определения доли лиц с титрами специфических антител 1:40 и выше (в %) до и после вакцинации.

2.2.3 Методика определения уровня антител к коревому, краснушному и паротитному антигенам

С целью определения уровня специфических антител к коревому и паротитному антигенам в исследуемых сыворотках крови использовались иммуноферментные тест-системы для выявления соответствующих антител «Корь-скрин», «Краснуха-скрин» и «Паротит-скрин» (ЗАО Биотехнологическая компания «Биосервис»). Исследование проводилось в лаборатории Института вирусных препаратов им. О. Анджапаридзе. Перед постановкой исследуемые сыворотки разводились 1:100 с использованием приготовленного фосфатно-солевого буферного раствора со стабилизатором. Результаты учитывались по измерению оптической плотности (ОП) образцов при длине волны 492 нм. Для каждой сыворотки вычислялась ΔОП. При ΔОП меньше 0,2 сыворотка считалась отрицательной, а пациент считался «серонегативным». Сыворотки, при исследовании которых ΔОП составляла 0,2–0,8 расценивались как содержащие антитела к соответствующему вирусу в низких концентрациях, а обследуемые пациенты относились к группе «условно защищенных». Значения ΔОП выше 0,8 для исследуемой сыворотки приравнивало пациентов к группе «защищенных». На основании определения уровня антител класса G к вирусам кори, паротита и краснухи (до и через 30 дней после иммунизации) методом ИФА с расчетом СГТ по калибровочному графику в зависимости оптической плотности от содержания специфических антител в парных сыворотках крови. Для проведения ИФА использовались ИФТС для выявления антител класса G к вирусам кори («корь-скрин»), паротита («паротит-скрин») и краснухи («краснуха-скрин») производства ЗАО БТК «Биосервис» (Москва), учет и интерпретацию результатов осуществляли

в соответствии с инструкциями по применению ИФТС. Все парные сыворотки крови были зашифрованы и исследовались одновременно.

2.2.4 Используемые вакцинные препараты

В нашем исследовании использовались вакцины отечественного производства, в т.ч. АКДС, АДС-М, паротитно-коревая и вакцины против гриппа — Гриппол и Гриппол плюс. Кроме того, для профилактики кори, паротита, краснухи мы использовали вакцину Приорикс, производства Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз, (Бельгия).

Характеристика вакцинных препаратов

АКДС (производитель - ФГУП «НПО «Микроген», Россия) — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, состоит из взвеси убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на геле гидроксида алюминия. В 1 мл препарата содержится 20 млрд. коклюшных микробных клеток, 30 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного анатоксина и 10 антитоксин-связывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксина. В одной прививочной дозе (0,5 мл) содержится не менее 30 Международных иммунизирующих единиц (МИЕ) дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина и не менее 4 Международных защитных единиц (МЗЕ) коклюшной вакцины. Консервант — мертиолят (тиомерсал). АКДС соответствует требованиям ВОЗ.

АДС-М (производитель - ФГУП «НПО Микроген», Россия) – очищенный адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным (по сравнению с АКДС) содержанием антигенов. Анатоксин состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на алюминия гидроксида. Препарат содержит в 1 мл 10 флокулирующих единиц дифтерийного анатоксина (Lf), 10 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксина (ЕС), 100 мкг мертиолята (консервант).

Вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая (производитель - ФГУП «НПО Микроген», Россия) — дивакцина, представляющая собой смесь вакцинных штаммов вируса паротита Л-3 (не менее 20 000 ТЦД50 (50%-ная тканевая цитопатическая доза) в 1 дозе) и вируса кори Л-16 (не менее 1000 ТЦД50 в 1 дозе). Содержит гентамицина сульфат не более 25 мкг.

Приорикс (производитель – Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз, Бельгия) представляет собой комбинированный препарат аттенуированных живых вакцинных штаммов вируса кори (Schwarz, не менее 103 ТЦД50) эпидемического паротита (RIT 43/85, не менее 103,7 ТЦД50) и краснухи (Wistar RA 27/3, не менее 103 ТЦД50), культивируемых отдельно в культуре клеток куриного эмбриона (вирусы кори и паротита) и диплоидных клеток человека (вирус краснухи). Другие компоненты: неомицина В сульфат (не более 25 мкг), лактоза, сорбит, манит, аминокислоты. Вакцина применяется для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи с 12-месячного возраста.

Гриппол (производитель – НПО Петровакс Фарм, Россия) - трехвалентная полимер-субъединичная вакцина, представляет собой высокоочищенные поверхностные протективные антигены вирусов гриппа типов А и В - гемагглютинин и нейраминидаза, связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуномодулятором Полиоксидонием.

Вакцина представляет собой бесцветную прозрачную жидкость без посторонних примесей и включений. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2), В и 500 мкг Полиоксидония. Вакцина является высокоочищенным препаратом, свободным от примесей невирионного происхождения. Консервант - тиомерсал.

Вакцинация проводится ежегодно в осенне-зимний период. Возможна вакцинация в начале эпидемического подъема заболеваемости гриппом. Вакцину вводят внутримышечно или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу), детям младшего возраста в передне-

наружную поверхность бедра. Детям от 6 месяцев до 3 лет по 0,25 мл двукратно с интервалом 4 недели; по 0,5 мл однократно, если ребенок в предыдущий сезон был вакцинирован против гриппа. Детям старше 3 лет и взрослым без ограничения возраста по 0,5 мл однократно. Больным с иммунодефицитом возможно введение вакцины двукратно по 0,5 мл с интервалом 4 недели.

Гриппол плюс (производитель – НПО Петровакс Фарм, Россия) – вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная. В отличие от других вакцин для профилактики гриппа препарат характеризуется сниженным в 3 раза содержанием антигенов вируса и наличием в составе иммуноадьюванта Полиоксидоний.

Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В, производства Эббот Байолоджикалз Б.В., Нидерланды, 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний в фосфатно-солевом буфере; не содержит консерванта. Препарат применяется у детей, начиная с 6 месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста. Детям старше 36 месяцев и взрослым вакцину вводят по 0,5 мл однократно, детям от 6 до 35 месяцев – двукратно по 0,25 мл.

Используемые в настоящем исследовании вакцины представлены в таблице 3.

Характеристика вакцинных препаратов

Вакцины	Инфекции	Доза	Компоненты	Другие вещества
АКДС	Коклюш, дифтерия, столбняк	0,5	Коклюшная цельноклеточная убитая вакцина 4МЗЕ (10 млрд. микробных клеток), Дифтерийный анатоксин 30 МИЕ, Столбнячный анатоксин 60 МИЕ.	Гидроксид алюминия, Мертиолят
АДС-М	Дифтерия, столбняк	0,5	Дифтерийный анатоксин 5 Лf, Столбнячный анатоксин 5 ЕС.	Гидроксид алюминия, Мертиолят
Гриппол	Грипп	0,25*2 0,5	Поверхностные антигены – гемагглютинин и нейраминидаза вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) по 5 мкг и вируса гриппа В 11 мкг в 0,5 мл	Куриный белок, полиоксидоний, Мертиолят
Гриппол плюс	Грипп	0,5	Поверхностные антигены – гемагглютинин и нейраминидаза вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В по 5 мкг в 0,5 мл	Куриный белок, полиоксидоний
Паротитно-корева культуральная живая сухая	Паротит, корь	0,5	Аттенуированный вирус кори штамм Л-16 – 1000 ТЦД-50 Аттенуированный вирус паротита штамм Л-3 – не менее 20000 ТЦД-50	Гентамицин сульфат, Белок клеток эмбрионов японских перепелов
Приорикс	Краснуха, паротит, корь	0,5	Аттенуированных живых вакцинных штаммов вируса кори (Schwarz, не менее 103 ТЦД-50) эпидемического паротита (RIT 43/85, не менее 103,7 ТЦД-50) и краснухи (Wistar RA 27/3, не менее 103 ТЦД-50)	Неомицина В сульфат, лактоза, сорбит, манит, аминокислоты, белок клеток куриных эмбрионов

Статистический анализ результатов проведен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M) и стандартной ошибки (m). Достоверность различий между нормально распределенными переменными оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий непараметрических данных использовался точный метод Фишера и критерий χ -квадрат Пирсона. Критический уровень значимости p принимался за 0,05, при $p < 0,05$ значимость различий между выборками и взаимосвязь показателей в исследуемых группах считалась достоверной.

Для статистического анализа полученных результатов использовался онлайн-портал <http://www.mathportal.org/calculators/statistics-calculator/index.php>. Табличные данные и графическая обработка материалов подготовлены с использованием программы Microsoft Excel, подготовка текста к печати – с помощью текстового редактора Microsoft Word.

**Глава 3. Оценка клинических проявлений реакций и показателей
иммунного ответа у здоровых детей на отдельное и комбинированное введение
комбинированных вакцин против гриппа, дифтерии, столбняка, краснухи,
паротита и кори**

**3.1 Клинические проявления реакций при комбинированном и отдельном
введении комбинированных вакцин здоровым детям в возрасте 6 мес. – 16 лет**

Клинические проявления поствакцинальных реакций были изучены у 99 здоровых детей 6 мес. – 16 лет, составивших в нашем исследовании группу сравнения. Из них 20 получили моновакцинацию против гриппа, 25 – АКДС, 14 – комбинированную вакцинацию против гриппа и АКДС, 20 – против гриппа и АДС-М и 20 – против гриппа и КПК. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

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

	Грипп (n=20)	АКДС (n=25)	АКДС+ грипп (n=14)	АДС-М+грипп (n=20)		КПК+ грипп (n=20)
				Грипп	АДС-М	
Местные реакции всего, из них	-	4	-	-	2	-
Болезненность	-	4	-	-	2	-
Гиперемия	-	4	-	-	2	-
Общие реакции всего, из них	1	-	1	1	-	-
Общее недомогание	1	-	1	1	-	-
Повышение температуры тела до 37,0 - 37,5°C	-	-	-	-	1	-
Повышение температуры тела до 37,6 - 38,5°C	-	-	-	-	-	-
Повышение температуры тела выше 38,5°C	-	-	-	-	-	-
Лимфаденопатия	-	-	-	-	1	-
Всего детей с реакциями	1	4	1	3	1	-

Как видно из данных таблицы, наиболее часто наблюдались поствакцинальные реакции местного характера на введение АКДС и АДС-М, как при моновакцинации АКДС, так и в сочетании АДС-М с вакциной против гриппа. Так, при моновакцинации АКДС у 4 / 25 детей отмечалась местная реакция в виде гиперемии до 20 мм и болезненности в месте инъекции. При сочетанном введении вакцины от гриппа и АДС-М клинические реакции отмечались у 3 / 20 детей, в том числе реакции местного характера при введении АДС-М - у 2, общая реакция - у 1 ребёнка в виде умеренно выраженного недомогания в первые сутки после введения вакцин.

При вакцинации только против гриппа ни у одного из привитых не отмечалось каких-либо местных реакций. Из общих реакций у 1 из 20 детей было выявлено нарушение самочувствия в виде вялости в течение второго дня после введения вакцины. У 69 из 74 привитых против гриппа детей (90%) поствакцинальный процесс протекал гладко. Системных реакций, в том числе температурных, выявлено не было.

На 5-6-е сутки после введения вакцины АКДС у 1 из 25 детей наблюдалось нарушение общего самочувствия и вялость в течение 2 дней. Состояние нормализовалось самопроизвольно и не потребовало медикаментозной терапии.

При вакцинации КПК+грипп реакции отмечались у 1 из 20 детей в виде субфебрилитета и увеличения заднешейных лимфоузлов (до 12 мм) на 7-е сутки после введения вакцин. Местных реакций не наблюдалось.

Таким образом, гладко поствакцинальный процесс протекал у 89 из 99 здоровых детей, что составило 90%. При этом, наибольшая частота поствакцинальных реакций наблюдалась при введении вакцин АКДС и АДС-М, как при моно-, так и при сочетанном введении с вакциной против гриппа. На введение вакцины против гриппа не было выявлено ни одной реакции.

3.2 Показатели иммунного ответа при сочетанном и отдельном введении комбинированных вакцин здоровым детям в возрасте 6 мес. – 16 лет

Из 99 здоровых детей 20 получили вакцину против гриппа, 25 – АКДС, 14 - АКДС+грипп, 20 - АДС-М+грипп, 20 - КПК+грипп.

Показатели сероконверсии к актуальным вакцинным штаммам вируса гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В у здоровых детей 14-16 лет после вакцинации против гриппа представлены в таблице 5.

Таблица 5

Доля лиц с четырехкратным приростом титра антител к вирусам гриппа среди здоровых детей, вакцинированных против гриппа, возраст 14-16 лет, (n=20)

Штамм	Число парных сывороток	4-кратный прирост титров антител
		Абс.
А(Н1N1)	20	17
А(Н3N2)	20	15
В	20	11

Как видно из данных таблицы, сероконверсия была достигнута ко всем трем штаммам вируса гриппа. 17 из 20 вакцинированных детей сформировали более чем четырехкратный прирост титра антител (сероконверсия) к вирусу А(Н1N1), 15 - к вирусу А(Н3N2) и 11 - к вирусу гриппа В. В таблице 6 представлена доля лиц с защитным титром антител более 1:40 (серопротекция).

Таблица 6

**Доля лиц с защитным титром антител >1:40 среди здоровых детей,
вакцинированных против гриппа, возраст 14-16 лет, (n=20)**

Штамм вируса гриппа	Число парных сывороток	СГТА		Кратность нарастания титров	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше
		До вакцинации	После вакцинации		
					Абс.
A(H1N1)	20	46,6±8,8	640±116,9	13,7	20
A(H3N2)	20	15,2±3,2	92,8±33,3	6,1	14
B	20	59,4±10,7	144,2±64,8	2,4	19

Как видно из данных таблицы, среднегеометрическая титра антител к вирусу гриппа A(H1N1), A(H3N2) и B составила 46,6±8,8, 15,2±3,2 и 59,4±10,7 до вакцинации и 640±116,9, 92,8±33,3 и 144,2±64,8 после вакцинации соответственно. Ко всем трём штаммам кратность нарастания титра превышала 2 раза и составила 13,7, 6,1 и 2,4 раз соответственно. При этом доля лиц, сформировавших защитный титр антител (>1:40), составила 20 / 20 (100%), 14 / 20 (70%) и 19 / 20 (95%) соответственно. Данные показатели позволяют говорить о высоком уровне серопротекции вакцинированных детей.

Таким образом, при вакцинации против гриппа здоровых детей 14-16 лет наибольший уровень сероконверсии (75% – 85%) и серопротекции (70% – 100%), как и ожидалось, наблюдался к вирусу гриппа А, в то время как к вирусу гриппа В он составил 20% - 55% и 70% - 95% соответственно.

Данные серологического исследования сывороток на специфические антитела к дифтерийному анатоксину (ДА) у здоровых детей в возрасте 6 месяцев – 4 лет, вакцинированных АКДС, представлены в таблице 7.

Таблица 7

Распределение титров антител к дифтерийному анатоксину у здоровых детей, вакцинированных АКДС, возраст 6 мес. – 4 года, (n=25)

Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА к ДА	
		До вакцинации	После вакцинации
1:40 – 1:160	17	$83,4 \pm 23,4$	>2560
1:320 – 1:640	1	640	>2560
1:1280 и выше	7	$1443 \pm 113,2$	>2560

Как видно из данных таблицы, все дети сформировали иммунный ответ к дифтерийному анатоксину. Мы также не выявили исходно серонегативных к дифтерийному анатоксину детей в возрасте 6 мес. - 4 лет, что свидетельствует об эффективности предшествующей вакцинации против дифтерии. Защитные титры антител до вакцинации распределялись следующим образом: низкие (1:40 – 1:160) у 17 / 25, средние (1:320 – 1:640) у 1 / 25 и исходно высокие (> 1:1280) у 7 / 25 детей. Среднегеометрическая титра антител до вакцинации составила $83,4 \pm 23,4$, 640 и $1443 \pm 113,2$ соответственно. После вакцинации у всех 25 детей отмечался высокий титр антител (> 1:2560).

Из 99 здоровых детей сочетанная вакцинация была проведена у 54. Из них 14 были вакцинированы против гриппа в сочетании с АКДС, 20 - против гриппа в сочетании с АДС-М, 20 — против гриппа в сочетании с КПК. Данные серологического обследования детей, вакцинированных против гриппа и КПК, представлены в таблице 8.

Таблица 8

Доля лиц с защитным титром противокоревых, противопаротитных и краснушных антител среди здоровых детей, вакцинированных КПК+грипп, возраст 14-16 лет, (n=20)

	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	Титры антител после вакцинации		
			Серонегативные	Условно-защитные	Защитные
Противокоревые антитела	Серонегативные	5	1	1	3
	Условно-защитные	2	-	-	2
	Защитные	13	-	-	13
Противопаротитные антитела	Серонегативные	6	-	2	4
	Условно-защитные	3	-	-	3
	Защитные	11	-	-	11
Противокраснушные антитела	Серонегативные	1	-	-	1
	Условно-защитные	-	-	-	-
	Защитные	19	-	-	19

Как видно из данных таблицы, исходно серонегативными к вирусу кори были 5 / 20 подростков; условно-защитные титры отмечались у 2 / 20 и защитные титры – у 13 / 20 обследованных. После вакцинации лишь 1 ребенок оставался серонегативным; у 1 отмечались условно-защитные, и у 3 детей - защитные титры антител.

Исходно серонегативными к вирусу паротита были 6 / 20 детей в возрасте 14-16 лет, у 3 / 20 отмечались условно-защитные и у 11 / 20 - защитные титры антител. После вакцинации 18 / 20 детей сформировали защитные и 2 / 20 - условно-защитные титры антител.

Исходно серонегативным к вирусу краснухи был 1 ребенок, у 19 / 20 детей отмечались защитные титры антител. После вакцинации защитные титры антител сформировались у всех 20 детей.

Перед первой ревакцинацией против кори, краснухи и паротита исходно защитный титр антител имели 13, 11 и 19 из 20 детей соответственно, что послужило основанием для проведения повторной вакцинации, после которой защитные титры антител отмечались уже у 18, 18 и 20 из 20 подростков соответственно. К дифтерийному анатоксину исходно серонегативным в возрасте 14-16 лет был всего 1 подросток, после второй ревакцинации специфический иммунитет сформировался во всех 20 случаях.

В таблице 9 представлены показатели иммунного ответа к дифтерийному анатоксину в группе детей, получивших вакцину против гриппа в сочетании с АДС-М.

Таблица 9

Распределение титров антител к дифтерийному анатоксину у детей, вакцинированных АДС-М+грипп, возраст 14-16 лет, (n=20)

Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА к ДА	
		До вакцинации	После вакцинации
<1:20	1	20	>2560
1:40 – 1:160	1	40	>2560
1:320 – 1:640	5	784 ± 59,8	>2560
1:1280 и выше	13	>2560	>2560

Как видно из данных таблицы, лишь у одного подростка защитные титры антител к дифтерийному анатоксину не определялись до вакцинации. У одного подростка отмечались низкий титр антител (1:40), у пяти - средние (1:320 – 1:640)

и у 13 - высокие ($>1:1280$) титры антител. После вакцинации у всех 20 подростков выявлялись высокие защитные титры антител ($>1:2560$).

Для оценки сероконверсии и серопротекции против соответствующих штаммов вируса гриппа в группе 40 подростков, получивших вакцину от гриппа совместно с АДС-М и КПК, нами были изучены показатели четырехкратного прироста титра антител (сероконверсия), кратность нарастания СГТА и определение доли лиц с защитным титром ($>1:40$) специфических антител (серопротекция). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10

Доля лиц с четырехкратным приростом титра антител к вирусу гриппа среди детей, вакцинированных АДС-М+грипп, КПК+грипп, возраст 14-16 лет, (n=40)

Штамм	Вакцины	Количество парных сывороток	4-кратный прирост титров антител
А(Н1N1)	АДС-М+грипп	20	14
	КПК+грипп	20	14
А(Н3N2)	АДС-М+грипп	20	13
	КПК+грипп	20	10
В	АДС-М+грипп	20	9
	КПК+грипп	20	4

Как видно из данных таблицы, к вирусу гриппа А(Н1N1) четырехкратный прирост титра антител при вакцинации против гриппа в сочетании с АДС-М и КПК отмечался у 14 / 20 подростков. К А(Н3N2) четырехкратный прирост отмечался у 13 и 10 из 20 подростков соответственно. Наименьший показатель четырехкратного прироста титра антител отмечался к вирусу гриппа В у 9 и 4 из 20 подростков соответственно.

Также нами была проанализирована динамика среднегеометрических титров антител против соответствующих вакцинных штаммов вируса гриппа до и после вакцинации при сочетанной вакцинации против гриппа с АДС-М и КПК. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Доля лиц с защитными титрами антител среди детей, вакцинированных АДС-М+грипп, КПК+грипп, возраст 14-16 лет, (n=40)

Штамм	Вакцины	Число парных сывороток	СГТА		Кратность нарастания титров	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше
			До вакцинации	После вакцинации		
А(Н1N1)	АДС-М + Грипп	20	37,5 ± 9,4	250,3 ± 78,6	6,7	18
	КПК + Грипп	20	55,6 ± 12,7	281,3 ± 54,6	5,2	18
А(Н3N2)	АДС-М + Грипп	20	20 ± 4,3	119,1 ± 41	6,0	14
	КПК + Грипп	20	15 ± 2,0	95,8 ± 22,0	6,4	14
В	АДС-М + Грипп	20	26,7 ± 4,7	67,1 ± 16,8	2,5	17
	КПК + Грипп	20	30,6 ± 4,7	44,2 ± 5,4	1,4	14

Как видно из данных таблицы, во всех случаях отмечалось нарастание титра антител, при этом наиболее иммуногенным оказался штамм вируса А(Н1N1), нарастание кратности титров антител к которому составило в группах привитых против гриппа в сочетании с АДС-М и КПК в 6,7 и 5,2 раз соответственно. К штамму А(Н3N2) кратность нарастания составила соответственно 6,0 и 6,4 раза. К вирусу гриппа В кратность нарастания титров антител была наименьшей и составила 2,5 и 1,4 раза соответственно.

Анализ полученных данных показал, что к вирусу гриппа А(Н1N1) защитный титр антител сформировался в 90% случаев как при сочетанной вакцинации с АДС-М, так и с КПК. К вирусу гриппа А(Н3N2) защитный титр сформировался в 70% в каждой из групп. К вирусу гриппа В доля лиц с защитным титром антител составила 85% и 70% соответственно.

Таким образом, также, как и при моновакцинации, при сочетанной вакцинации против гриппа с АДС-М или с КПК достигался высокий уровень сероконверсии и серопротекции к вирусу гриппа А. После ревакцинации защитные титры антител против кори, паротита, краснухи и дифтерии выработались в 100% случаев.

Полученные нами данные демонстрируют высокую клиническую безопасность, низкую реактогенность и высокую иммуногенность вакцинации здоровых детей в возрасте 6 месяцев - 16 лет, как при отдельном, так и при сочетанном введении комбинированных вакцин.

Следующей задачей стала оценка клинических реакций и показателей иммунного ответа при сочетанной вакцинации у детей с хроническими соматическими заболеваниями.

Глава 4. Оценка клинической безопасности сочетанного введения комбинированных вакцин календаря профилактических прививок детям с хроническими соматическими заболеваниями

Из 181 ребенка с хроническими соматическими заболеваниями вакцину против гриппа в сочетании с другими вакцинами календаря получили 110 детей.

АКДС+грипп получили 40 детей в возрасте 6 месяцев — 4 лет, в том числе 8 – первую прививку АКДС (V1), 9 – вторую (V2), 14 – третью (V3) и 9 детей были ревакцинированы (RV) АКДС. АДС-М+грипп получили 19 подростков в возрасте 14-16 лет, ПК+грипп - 51 ребенок (37 в возрасте 14-16 лет и 14 в возрасте 1-2 лет).

Моновакцинацию получил 71 ребенок, в том числе АКДС — 29 (19 – V3 и 10 – RV), вакцину против гриппа - 42 ребёнка с хроническими соматическими заболеваниями.

Ни у одного ребенка не отмечалось обострения хронического соматического заболевания.

В таблице 12 представлены местные и общие реакции на вакцинацию детей 6 месяцев – 4 лет с различными соматическими заболеваниями.

Таблица 12

Доля лиц в возрасте 6 месяцев – 4 лет с различными соматическими заболеваниями, имеющих реакции после вакцинации против гриппа, коклюша, дифтерии, столбняка, паротита и кори, (n=150)

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

Как видно из таблицы, при моновакцинации АКДС реакции отмечались у 7 / 29 детей. При этом преобладали общие реакции (6 детей), в том числе у 3 было повышение температуры тела свыше 38,5°C и общее недомогание, что потребовало применения жаропонижающего препарата в возрастной дозировке. Анализ полученных данных показал, что сильная температурная реакция (>38,5°C) отмечалась у детей на V3 и на RV АКДС.

В группе детей, вакцинированных только против гриппа, реакции регистрировались у 5 / 42 детей, в том числе местные (3) и общие (2). Из общих реакций отмечались субфебрилитет (1) и повышение температуры до 38,5°C (1).

После вакцинации АКДС+грипп реакции общего и местного характера отмечались у 4 / 40 детей. Повышение температуры наблюдалось у 4-х детей, у 3-х температура была субфебрильной и купировалась самостоятельно. У 1 ребенка температура тела достигала 38,5°C (на V3 АКДС) и требовала назначения жаропонижающего препарата в соответствующей возрасту дозировке. Реакции местного характера в виде гиперемии кожи в месте инъекции отмечались у 2-х детей, в том числе у 1 ребенка - в месте введения противогриппозной вакцины и у 2-х в месте введения V3 АКДС. В группе детей 1-2 лет, вакцинированных против гриппа совместно с ПК-вакциной поствакцинальный период протекал гладко.

Клинические проявления реакций на сочетанное введение вакцин были изучены у 56 подростков 14-16 лет с хроническими соматическими заболеваниями, из которых 19 получили сочетанную вакцинацию против гриппа с АДС-М и 37 – ПК+грипп. Данные представлены в таблице 13.

Доля лиц в возрасте 14-16 лет с хроническими соматическими заболеваниями, имевших поствакцинальные реакции после вакцинации ПК+грипп, АДС-М+грипп, (n=56)

Поствакцинальные реакции	ПК+грипп (n=37)	АДС-М+грипп (n=19)
	Абс.	Абс.
Местные реакции всего, из них	1	3
Болезненность	1	3
Гиперемия	-	-
Инфильтрат	-	3
Общие реакции всего, из них	1	4
Общее недомогание	-	3
Припухлость околоушных слюнных желез	1	-
Повышение температуры тела до 37,0 - 37,5°C	-	1
Повышение температуры тела до 37,6 - 38,5°C	-	3
Повышение температуры тела выше 38,5°C	-	-
Всего	1	9

Как видно из таблицы, в поствакцинальном периоде клинические проявления реакций слабой и средней силы наблюдались у 9 / 37 подростков на вакцинацию АДС-М+грипп и у 1 / 19 - на ПК+грипп.

Анализ данных показал, что у 3 / 19 вакцинированных АДС-М+грипп подростков местная реакция сопровождалась болезненностью, образованием инфильтрата до 20 мм в месте введения и повышением температуры тела до 38,5°C, что потребовало применения жаропонижающих средств. Также у 1 / 19 подростка отмечался субфебрилитет в течение суток после вакцинации.

Из 37 детей, получивших ревакцинацию против кори и паротита в сочетании с вакциной против гриппа, слабая болезненность в месте инъекций и припухлость околоушных слюнных желез на 6-й день после вакцинации отмечалась у 1

подростка. Все реакции купировались в течение 1-2 дней и не потребовали назначения медикаментозных препаратов.

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

Глава 5. Оценка иммуногенности комбинированных вакцин при их сочетанном введении детям с хроническими соматическими заболеваниями

Изучение показателей специфического иммунного ответа на вакцину против гриппа проводилось у 152 детей в возрасте 6 месяцев – 16 лет с хроническими соматическими заболеваниями. Из них 42 ребенка были вакцинированы только против гриппа и 110 детей получили вакцину против гриппа в сочетании с другими вакцинами календаря прививок, в том числе с АКДС (40), с АДС-М (19) и с ПК (51).

5.1 Показатели иммунного ответа на введение вакцины против гриппа

Из 42 детей в возрасте 6 месяцев – 4 лет, получивших только вакцину против гриппа, у 40 проводился анализ противогриппозного иммунитета. Результаты представлены в таблицах 14-15 и на рисунке 2.

Таблица 14

Доля лиц с четырехкратным нарастанием титров антител против вирусов гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В у детей, вакцинированных против гриппа, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=40)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА		Число лиц с 4-кратным нарастанием титров антител Абс.
			До вакцинации	После вакцинации	
А (Н1N1)	< 1:20	30	0	52±6,2	23
	≥1:40	10	50±7,2	197±15,3	8
А (Н3N2)	< 1:20	35	0	59±12,1	33
	≥1:40	5	40	320±52,2	5
В	< 1:20	37	0	56±12,2	30
	≥1:40	3	42±1,7	162±7,4	3

Как видно из данных таблицы 14, 4-кратное нарастание титров противогриппозных антител отмечалось у большинства детей, как исходно серонегативных, так и среди детей, имевших защитные титры антител до

вакцинации. При этом 4-кратный прирост титра АТ (сероконверсия) к вирусу гриппа А (H1N1) отмечался у 23 / 30 и 8 / 10 соответственно среди исходно серонегативных детей и детей, имевших высокие титры антител. К вирусу А (H3N2) и В 4-кратный прирост среди исходно серонегативных детей отмечался у 33 / 35 и 30 / 37 соответственно. Среди детей с исходно защитным титром 4-кратный прирост антител к вирусам А (H3N2) и В после вакцинации отмечался у всех детей.

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител ($>1:40$) к соответствующим вакцинным штаммам представлена в таблице 15 и на рисунке 2.

Таблица 15

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител ($> 1:40$) к соответствующим вакцинным штаммам среди детей, вакцинированных против гриппа, в том числе среди исходно серонегативных, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=40)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	Число лиц с титром $> 1:40$ после вакцинации		Число лиц с титром $> 1:40$ после вакцинации	
			Абс.	Абс.	% серопротекции	Абс.
А (H1N1)	$< 1:20$	30	24	80	34	85*
	$\geq 1:40$	10	10	100		
А (H3N2)	$< 1:20$	35	33	94,3	38	95*
	$\geq 1:40$	5	5	100		
В	$< 1:20$	37	30	81,1	33	82,5*
	$\geq 1:40$	3	3	100		

* $p < 0,001$

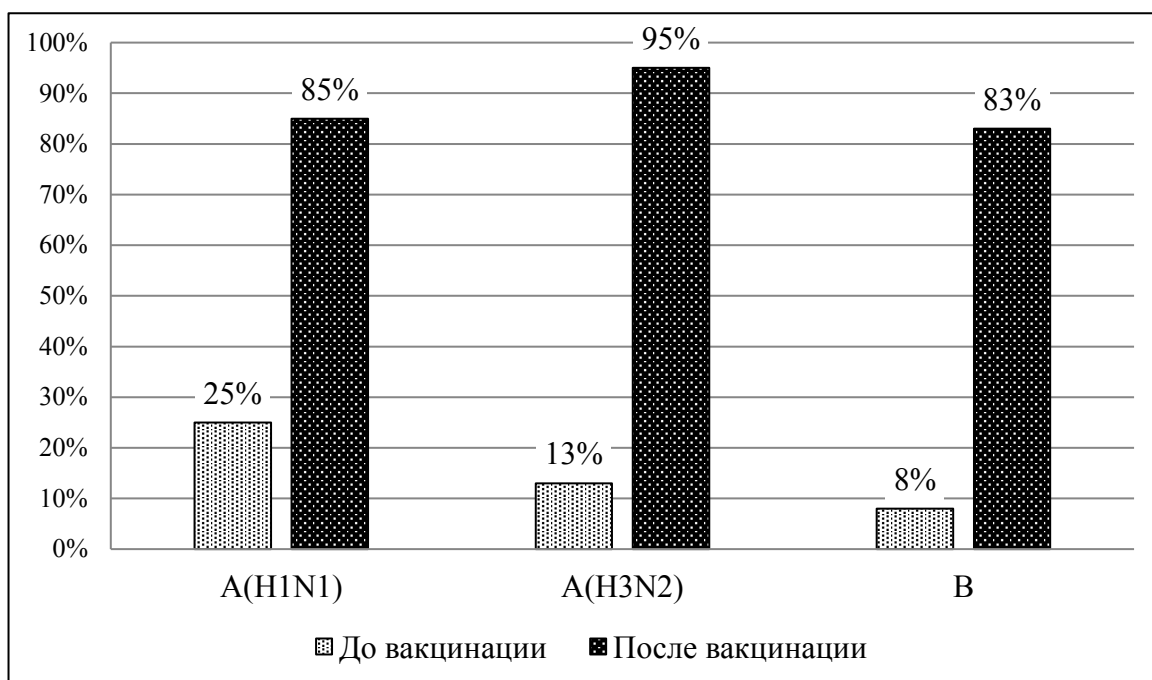


Рисунок 2. Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) среди детей, вакцинированных против гриппа, возраст 6 месяцев – 4 года

Как видно из данных таблицы и на рисунке, количество детей с защитными титрами антител (>1:40) ко всем штаммам вируса гриппа после вакцинации статистически достоверно выросло, уровень серопротекции составил 82,5% – 95% (рисунок 2).

Таким образом, так же как у здоровых детей, у детей с хроническими соматическими заболеваниями вакцинация против гриппа привела к формированию иммунитета у большинства детей, в том числе сероконверсии в 76,7% – 94,3% и серопротекции в 82% – 95% случаев.

5.2 Иммунный ответ на сочетанное введение вакцин против гриппа с АКДС

Из 40 детей в возрасте 6 месяцев – 4-х лет, вакцинированных против дифтерии, столбняка и гриппа, у 36 были изучены показатели специфического иммунного ответа.

Результаты исследования титра антител к вирусу гриппа представлены в таблицах 16 – 18.

Таблица 16

Доля лиц с четырехкратным нарастанием титров антител против вируса гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В у детей, вакцинированных АКДС+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=36)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА		Число лиц с 4-кратными нарастаниями титров антител	
			До вакцинации	После вакцинации	Абс.	%
А(Н1N1)	< 1:20	29	0	38±11,2	23	79,3
	≥1:40	7	48±4,4	177±18,3	3	42,9
А(Н3N2)	< 1:20	32	0	43±12,4	30	93,8
	≥1:40	4	52±7,4	1:80±12,2	2	50
В	< 1:20	34	0	47±21,7	27	79,4
	≥1:40	2	70±10,0	213±75	1	50

Как видно из данных таблицы 16, 4-кратный прирост титра АТ (сероконверсия) к вирусу гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В сформировалась у 23 / 29 (79,3%), 30 / 32 (93,8%) и 27 / 34 (79,4%) детей соответственно. Как и следовало ожидать, в группе детей, имевших исходно высокие титры антител, доля лиц с 4-кратным приростом антител была меньше и составила 3 / 7, 2 / 4 и 1 / 2 соответственно.

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (>1:40) к соответствующим вакцинным штаммам (серопротекция) представлена в таблице 17.

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) к соответствующим вакцинным штаммам среди детей, вакцинированных АКДС+грипп, в том числе среди исходно серонегативных, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=36)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	Число лиц с титром > 1:40 после вакцинации	Число лиц с титром > 1:40 после вакцинации, всего	
		Абс.	Абс.	Абс.	%
А (H1N1)	< 1:20	29	23	30	83,3*
	≥1:40	7	7		
А (H3N2)	< 1:20	32	30	34	94,4*
	≥1:40	4	4		
В	< 1:20	34	27	29	80,6*
	≥1:40	2	2		

*p<0,001

Как видно из данных таблицы, количество детей с защитными титрами антител (>1:40) ко всем штаммам вируса гриппа после вакцинации статистически достоверно возросло и составило 80,6% – 94,4% (рисунок 3).

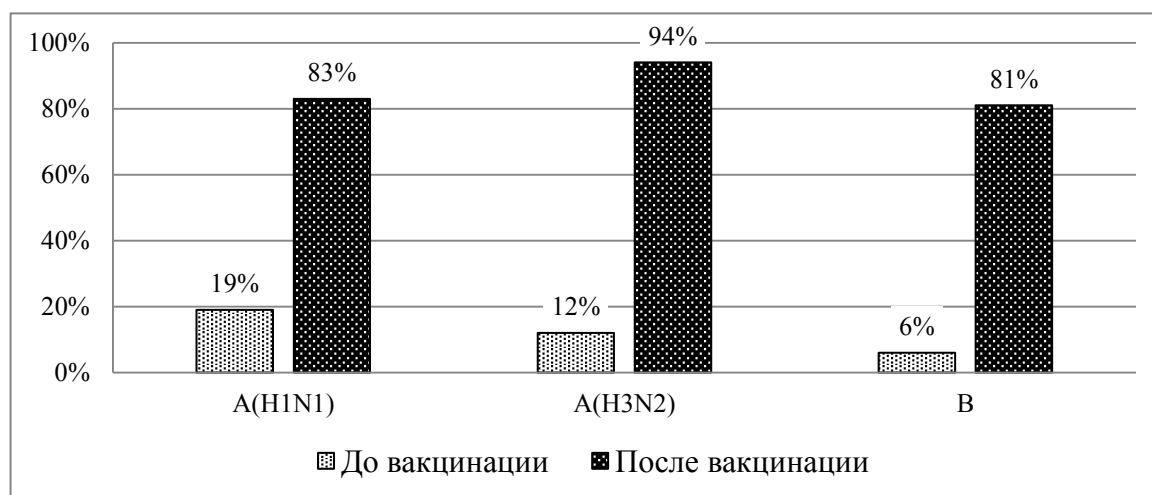


Рисунок 3. Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) среди детей, вакцинированных АКДС+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года

Защитные титры антител к дифтерийному анатоксину представлены в таблице 18.

Таблица 18

Доля лиц с защитными титрами антител ($> 1:40$) к дифтерийному анатоксину в группе детей, вакцинированных АКДС+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=36)

	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками		Защитные титры антител после вакцинации					
				Число лиц с титром 1:40 – 1:160		Число лиц с титром 1:320 – 1:640		Число лиц с титром 1:1280 и выше	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
V1 АКДС, (n=8)	< 1:20	8	100	5	62,5	3	37,5	-	-
V2 АКДС, (n=9)	< 1:20	2	22	2	100	-	-	-	-
	1:40 – 1:160	4	44	1	25	3	75	-	-
	1:320 – 1:640	3	33	-	-	3	100	-	-
V3 АКДС, (n=14)	1:320 – 1:640	6	42,9	-	-	-	-	6	100
	1:1280 и выше	8	57,1	-	-	-	-	8	100
RV АКДС, (n=5)	1:1280 и выше	5	100	-	-	-	-	5	100

Как видно из таблицы 18, после вакцинации АКДС+грипп, независимо от количества инъекций АКДС, у всех 36 детей сформировался защитный титр противодифтерийных антител как среди исходно серонегативных, так и среди лиц с исходно защитным титром антител.

Показатели средней геометрической титров антител к дифтерийному анатоксину представлены в таблице 19.

Таблица 19

**Уровни противодифтерийных антител в группах детей,
вакцинированных АКДС+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года (n=36)**

	До вакцинации		После вакцинации	
	СГТА	Log ₂	СГТА	Log ₂
V1 АКДС, (n=8)	1:2,6	1,37±0,53	1:226	7,82±0,53*
V2 АКДС, (n=9)	1:86	6,43±0,59	1:320	8,32±0,48**
V3 АКДС, (n=14)	1:1159	10,18±0,32	1:3121	11,61±0,08*
RV АКДС, (n=5)	1:2941	11,52±0,21	1:4457	12,12±0,21

*p<0,05

**p<0,001

Как видно из таблицы, средние геометрические титров антител к дифтерийному анатоксину после первых трех вакцинаций АКДС достоверно выросли по сравнению с исходными и составили 1:226 ($\log_2=7,82 \pm 0,53$) ($p<0,001$) после первой, 1:320 ($\log_2=8,32 \pm 0,48$) ($p<0,05$) после второй и 1:3121 ($\log_2=11,61 \pm 0,08$) ($p<0,001$) после третьей вакцинации. Среди ревакцинированных против дифтерии, коклюша, столбняка все дети до и после вакцинации имели высокие значения СГТА к дифтерийному анатоксину: 1:2941 ($\log_2=11,52 \pm 0,25$) и 1:3357 ($\log_2=12,12 \pm 0,25$) соответственно.

Анализ полученных данных показал, что все 8 детей перед V1 и 2 из 9 детей перед V2 АКДС были серонегативными и имели титр антител менее 1:20. После вакцинации все дети стали серопозитивными, при этом у 5 детей после V1 определялись антитела к дифтерийному анатоксину в низких (1:40-1:160) и у 3 – в средних титрах (1:320-1:640).

С увеличением кратности вакцинаций АКДС данное соотношение изменилось: после V2 АКДС серонегативных не было, средние титры антител определялись у 6 / 9 детей. После V3 АКДС и RV АКДС все дети имели титры антител в высоких значениях.

В таблице 20 представлена доля лиц с защитными титрами антител к столбнячному анатоксину в группе детей 6 месяцев – 4 лет, вакцинированных против дифтерии, коклюша и столбняка. Среди 36 вакцинированных детей, 8 получили прививку АКДС впервые, 9 детей – 2-й раз, 14 детей – 3-й раз и 5 детей были ревакцинированы.

Таблица 20

Доля лиц с защитными титрами антител (> 1:40) к столбнячному анатоксину в группе детей, вакцинированных АКДС+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=36)

Кратность вакцинации АКДС	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	Защитные титры антител после вакцинации		
			Число лиц с титром 1:40 – 1:160	Число лиц с титром 1:320 – 1:640	Число лиц с титром 1:1280 и выше
			Абс.	Абс.	Абс.
V1 АКДС, n=8	< 1:20	8	1	5	2
V2 АКДС, n=9	1:40 – 1:160	2	-	1	1
	1:320 – 1:640	7	-	-	7
V3 АКДС, n=14	1:320 – 1:640	3	-	-	3
	1:1280 и выше	11	-	-	11
RV АКДС, n=5	1:1280 и выше	5	-	-	5

Как видно из таблицы, уже после V1 АКДС серонегативных к столбнячному анатоксину лиц не выявлялось, а средние титры антител определялись у 7 / 9 детей. Перед V3 титры антител к столбнячному анатоксину были высокими (>1:1280) у 11 / 14 детей, а перед RV - у всех 5 детей.

Нами было проанализировано распределение защитных титров антител к столбнячному анатоксину после первой вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка одновременно с противогриппозной вакциной.

В ответ на первую вакцинацию АКДС у 1 / 8 был сформирован низкий титр защитных антител (1:40 – 1:160), у 5 / 8 - средний титр (1:320 – 1:640) и у 1 / 8 детей - высокий титр (1:1280 и выше).

Уровни противостолбнячных антител представлены в таблице 21.

Таблица 21

Уровни противостолбнячных антител в группе детей, вакцинированных АКДС+грипп, возраст 6 месяцев – 4 года, (n=36)

	До вакцинации		После вакцинации	
	СГТА	Log ₂	СГТА	Log ₂
V1 АКДС, n=8	1:2,8	1,49±0,53	1:453	8,82±0,53*
V2 АКДС, n=9	1:296	8,21±0,48	1:2370	11,21±0,36*
V3 АКДС, n=14	1:3997	11,96±0,08	1:5120	12,32*
RV АКДС, n=5	1:5120	12,32	1:5120	12,32

*p<0,001

Как видно из таблицы, СГТА к столбнячному анатоксину была высокой уже после V1 АКДС. При этом отмечалось достоверное нарастание ее уровня после V1, V2 и V3 (p<0,001) по сравнению с исходным уровнем СГТА, что составило 1:453 (log₂=8,82 ± 0,53), 1:2370 (log₂=11,21 ± 0,36) и 1:5120 (log₂=12,32) соответственно.

СГТА до и после ревакцинации была высокой и составила 1:5120 (log₂=12,32).

Таким образом, у детей с хроническими соматическими заболеваниями сочетанная вакцинация против гриппа с АКДС приводит к формированию серопротекции к вирусу гриппа в 80,6% – 94,4% случаев, сероконверсии среди исходно серонегативных в 79,3% - 93,8% случаев, образованию специфических противодифтерийных и противостолбнячных антител в 100% случаев уже после первой вакцинации.

В качестве демонстрации результатов сочетанной иммунизации детей раннего возраста мы приводим клинический пример №1.

Клинический пример №1

Ребёнок С., возраст 6 месяцев 22 дня, наблюдается с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Гипотрофия 2 степени. Рахит 2 степени. Гастрит. Атопический дерматит.

При осмотре: температура тела 36,7°C, кожный покров чистый, сухой. Слизистая ротоглотки розовая. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформлен. Диурез сохранен. Признаки прогрессирующего поражения центральной нервной системы отсутствуют. Аллергии на белок куриных эмбрионов не выявлено. Признаков первичного иммунодефицита не отмечено. До включения в исследование ребенок получил БЦЖ-М, две дозы вакцины против гепатита В. По согласованию с неврологом, ребенок был включен в исследование. Был произведен двукратный анализ венозной крови: за 1 день до вакцинации и через 30 дней после законченной вакцинации. Вакцинация проводилась в два этапа: АКДС V1 и Гриппол V1 (0,25 мл), внутримышечно в переднебоковую поверхность верхней трети бедра с обеих сторон, еще через 30 дней ребенок получил Гриппол V2 (0,25 мл).

Поствакцинальный период протекал гладко, в течение 3 дней после проведенной вакцинации самочувствие ребенка не ухудшалось, температура тела оставалась нормальной, в неврологическом статусе - без отрицательной динамики, признаков обострения атопического дерматита не отмечалось. В месте инъекции АКДС регистрировался участок гиперемии кожи диаметром 1 см, без признаков инфильтрации. На 3-и сутки после вакцинации гиперемия самопроизвольно купировалась. В месте первой инъекции Гриппол реакция не отмечалась. После введения второй дозы Гриппол через 30 дней вакцинальный процесс также протекал гладко.

Анализ показателей специфического иммунитета выявил, что до вакцинации титр антител к дифтерийному анатоксину отсутствовал, к столбнячному анатоксину составлял 1:80, к вирусам гриппа А(Н1N1) – 1:10, А(Н3N2) – 1:10, В – 1:10. После проведения первичного курса иммунизации титр АТ к дифтерийному анатоксину составил 1:2560, к столбнячному анатоксину – 1:5120, к вирусам гриппа А(Н1N1) – 1:40, А(Н3N2) – 1:40, В – 1:40.

Таким образом, сочетанная вакцинация АКДС + грипп ребенка 6 мес. 22 дней с поражением центральной нервной системы и атопическим дерматитом протекала гладко, не сопровождалась ухудшением состояния ребенка, при этом уже после первой прививки АКДС антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксином отмечались в высоком титре (1:2560 и 1:5120 соответственно), вакцинация против гриппа привела к формированию антител в защитном титре (1:40) ко всем трем вакцинным штаммам.

5.3 Показатели специфического иммунного ответа на сочетанное введение вакцины против гриппа и АДС-М

У 19 подростков 14-16 лет с хроническими соматическими заболеваниями, вакцинированных против дифтерии, столбняка и гриппа, проводилось исследование показателей специфического иммунного ответа. Результаты исследования титра антител к вирусу гриппа представлены в таблицах 22, 23.

Таблица 22

Доля лиц с четырехкратным нарастанием титров антител против вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В у подростков, вакцинированных АДС-М+грипп, возраст 14-16 лет, (n=19)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА		Число лиц с 4-кратным нарастанием титров антител
			До вакцинации	После вакцинации	
		Абс.			Абс.
А(H1N1)	< 1:20	5	0	160±104,6	5
	1:40 и выше	14	138±54,5	552±125,2	9
А(H3N2)	< 1:20	15	0	50±8,9	11
	1:40 и выше	4	113±80,8	450±282,2	2
В	< 1:20	14	0	54±9,5	13
	1:40 и выше	5	53±9,8	139±16,0	2

Как видно из таблицы 22, исходно серонегативными к вирусу гриппа А(H1N1) были 5 / 19, А(H3N2) – 15 / 19 и В – 14 / 19 детей. После вакцинации 4-кратное нарастание титра АТ у исходно серонегативных отмечалось в 5 / 5, 11 / 15 и 13 / 14 случаев соответственно. Как и следовало ожидать, в группе подростков, имевших исходно высокие титры антител, доля лиц с 4-кратным приростом антител была меньше и составила 9 / 14, 2 / 4 и 2 / 5 подростков соответственно.

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител ($>1:40$) к соответствующим вакцинным штаммам (серопротекция) представлена в таблице 23.

Таблица 23

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител ($> 1:40$) среди подростков, вакцинированных АДС-М+грипп, в том числе и среди исходно серонегативных, возраст 14-16 лет, (n=19)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками		Число лиц с титром $> 1:40$ после вакцинации		Число лиц с титром $> 1:40$ после вакцинации	
		Абс.	P±pm	Абс.	P±pm	Абс.	P±pm
А (H1N1)	$< 1:20$	5		5	100%	19	100%*
	1:40 и выше	14	73,7%±10,1	14	100%		
А (H3N2)	$< 1:20$	15		14	93,3%±6,5	18	94,7%±5,1**
	1:40 и выше	4	21,1%±9,4	4	100%		
В	$< 1:20$	14		13	92,3%±7,1	18	94,7%±5,1**
	1:40 и выше	5	26,3%±10,1	5	100%		

*p<0,05

**p<0,001

Как видно из данных таблицы, количество подростков с защитными титрами антител ($>1:40$) ко всем вакцинным штаммам после вакцинации статистически достоверно выросло и составило 5 / 5, 14 / 15, 13 / 14 (94,7% – 100%) (рисунок 4).

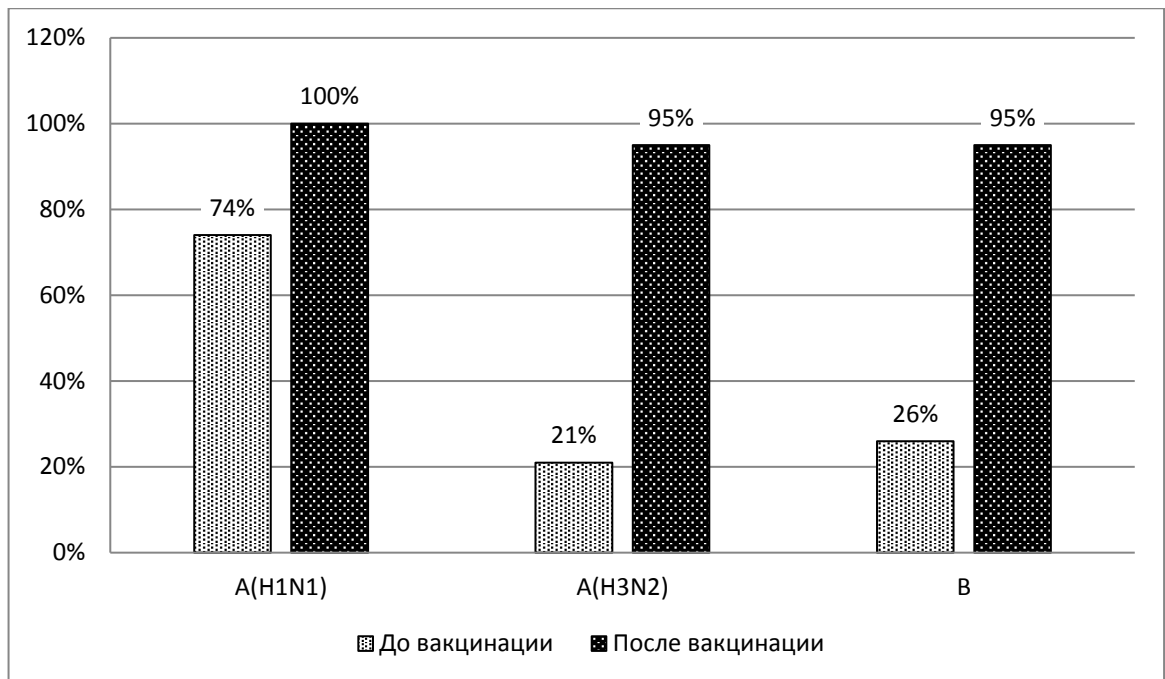


Рисунок 4. Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) среди подростков 14 – 16 лет, вакцинированных АДС-М+грипп, (n=19)

Защитные титры антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам представлены в таблице 24.

Таблица 24

Распределение титров антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам у подростков, вакцинированных АДС-М+грипп, возраст 14-16 лет, (n=19)

	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	Защитные титры антител 1:1280 и выше	
			Абс.	%
Антитела к дифтерийному анатоксину	1:1280 и выше	19	19	100%
Антитела к столбнячному анатоксину	1:1280 и выше	19	19	100%

Как видно из данных таблицы, после вакцинации высокий защитный титр противодифтерийных и противостолбнячных антител (>1:1280) отмечался во всех 19 случаях.

Таким образом, у подростков 14-16 лет с хроническими соматическими заболеваниями вакцинация против гриппа с АДС-М привела к формированию серопротекции против вирусов гриппа в 94,7% – 100%, сероконверсии среди исходно серонегативных в 73,3% – 100%, образованию защитных титров противодифтерийных и противостолбнячных антител у всех вакцинированных лиц.

5.4 Показатели специфического иммунного ответа на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори и паротита

Из 206 детей с хроническими соматическими заболеваниями 51 ребенок был вакцинирован против гриппа в сочетании с живой ПК-вакциной, в том числе 14 детей 1–2 лет получили первую вакцинацию и 37 подростков 14–16 лет - ревакцинацию ПК.

Доля лиц с 4-кратным нарастанием титра специфических противогриппозных антител среди детей 1–2 лет, вакцинированных против гриппа в сочетании с ПК, представлена в таблице 25.

Таблица 25

Доля лиц с четырехкратным нарастанием титров антител против вирусов гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В у детей, вакцинированных ПК+грипп, возраст 1-2 года, (n=14)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА		Число лиц с 4-кратным нарастанием титров антител
			До вакцинации	После вакцинации	
		Абс.			Абс.
А (Н1N1)	< 1:20	6	0	190±100,1	5
	1:40 и выше	8	57±7,6	247±102,1	4
А (Н3N2)	< 1:20	14	0	54±22,3	8
	1:40 и выше	-	0	-	-
В	< 1:20	14	0	49±12,5	11
	1:40 и выше	-	0	-	-

Как видно из таблицы, четырехкратный прирост титра АТ (сероконверсия) среди исходно серонегативных к различным штаммам вируса гриппа отмечался у 5 / 6, 8 / 14 и 11 / 14 детей (57,1% – 83,3%) случаев соответственно.

Доля лиц, сформировавших защитные ($>1:40$) титры антител к вирусу гриппа, представлена в таблице 26 и на рисунке 5.

Таблица 26

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител ($> 1:40$) среди детей, вакцинированных ПК+грипп, в том числе среди исходно серонегативных, возраст 1-2 года, (n=14)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	Число лиц с титром $> 1:40$ после вакцинации		Число с титром $> 1:40$ после вакцинации	
			Абс.	$P \pm pm$	Абс.	$P \pm pm$
А (H1N1)	$< 1:20$	6	5	83,3%±15,2	13	92,9%±6,9*
	1:40 и выше	8	8	100%		
А (H3N2)	$< 1:20$	14	12	85,7%±9,4	12	85,7%±9,4**
	1:40 и выше	-	-	-		
В	$< 1:20$	14	11	78,6%±11,0	11	78,6%±11,0**
	1:40 и выше	-	-	-		

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

Как видно из данных таблицы, после вакцинации защитный титр антител (серопротекция) к соответствующим штаммам вируса гриппа был сформирован у 13 / 14, 12 / 14 и 11 / 14 детей (78,6% – 92,9%).

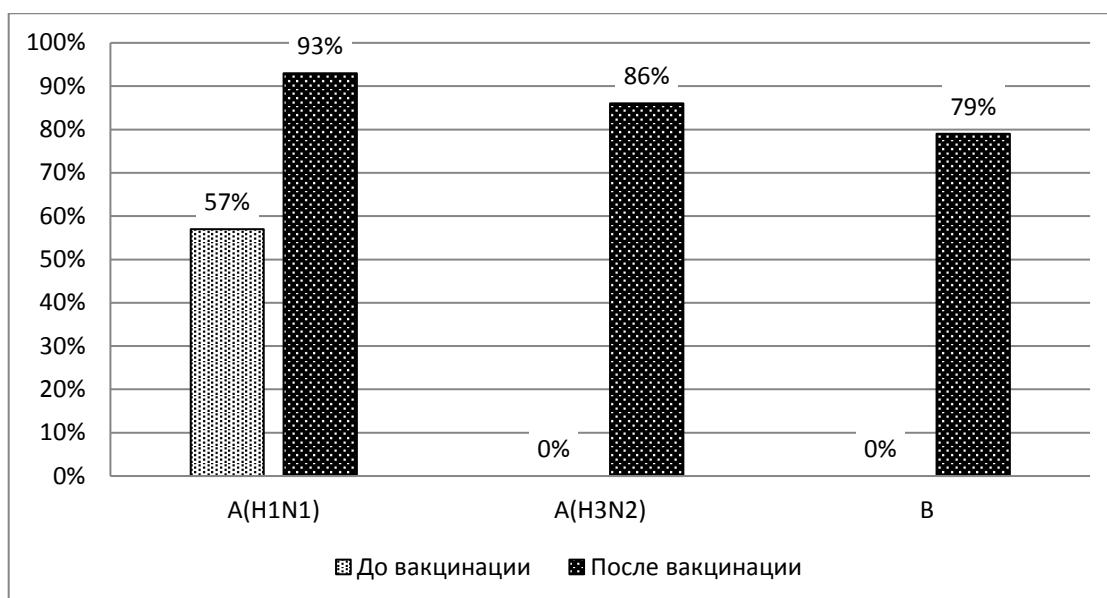


Рисунок 5. Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) среди детей 1-2 лет, вакцинированных ПК+грипп, (n=14)

Среди 37 подростков 14-16 лет, получивших вакцину против гриппа совместно с ревакцинацией ПК, у 28 изучался специфический противогриппозный иммунитет. Данные представлены в таблицах 27, 28.

Таблица 27

Доля лиц с четырехкратным нарастанием титра антител к вакцинным штаммам гриппа среди подростков, вакцинированных ПК+грипп, возраст 14-16 лет, (n=28)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками	СГТА		Число лиц с 4-кратным нарастанием титров антител
			До вакцинации	После вакцинации	
		Абс.			Абс.
А (H1N1)	< 1:20	4	0	1:135±75,5	3
	1:40 и выше	24	113±135,5	523 ± 88,1	17
А (H3N2)	< 1:20	5	0	304 ± 244,1	3
	1:40 и выше	23	69±7,9	210±59,4	9
В	< 1:20	11	0	66±25,8	7
	1:40 и выше	17	55±5,0	174±41,1	9

Как видно из таблицы, после вакцинации доля лиц с 4-кратным нарастанием титров антител (сероконверсия) к вирусам А(Н1N1), А(Н3N2) и В среди исходно серонегативных составила 3 / 4, 3 / 5 и 7 / 11 (75%, 60% и 63,6%) соответственно. Среди лиц с исходно защитным титром антител (>1:40) 4-кратное нарастание титров отмечалось у 17 / 24, 9 / 23 и 9 / 17 (70,8%, 39,1% и 52,9%) лиц соответственно.

В таблице 29 представлена доля лиц, сформировавших защитные титры антител против гриппа (>1:40), в том числе среди исходно серонегативных.

Таблица 28

Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) среди подростков, вакцинированных ПК+грипп, возраст 14-16 лет, (n=28)

Штамм	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками		Число лиц с титром > 1:40 после вакцинации		Число лиц с титром > 1:40 после вакцинации	
		Абс.	P±pm	Абс.	P±pm	Абс.	P±pm
А(Н1N1)	< 1:20	4		4	100%	28	100%*
	1:40 и выше	24	85,7%±6,6	24	100%		
А(Н3N2)	< 1:20	5		5	100%	28	100%*
	1:40 и выше	23	82,1%±7,2	23	100%		
В	< 1:20	11		10	90,9%±8,7	27	96,4%±3,5**
	1:40 и выше	17	60,7%±9,2	17	100%		

*p<0,05

**p<0,01

Как видно из данных таблицы, защитные титры специфических антител (серопротекция) ко всем штаммам вируса гриппа были сформированы у 28 / 28, 28 / 28 и 27 / 28 (96,4% – 100%) случаев ко всем штаммам вируса гриппа, в том числе среди исходно серонегативных (рисунок 6).

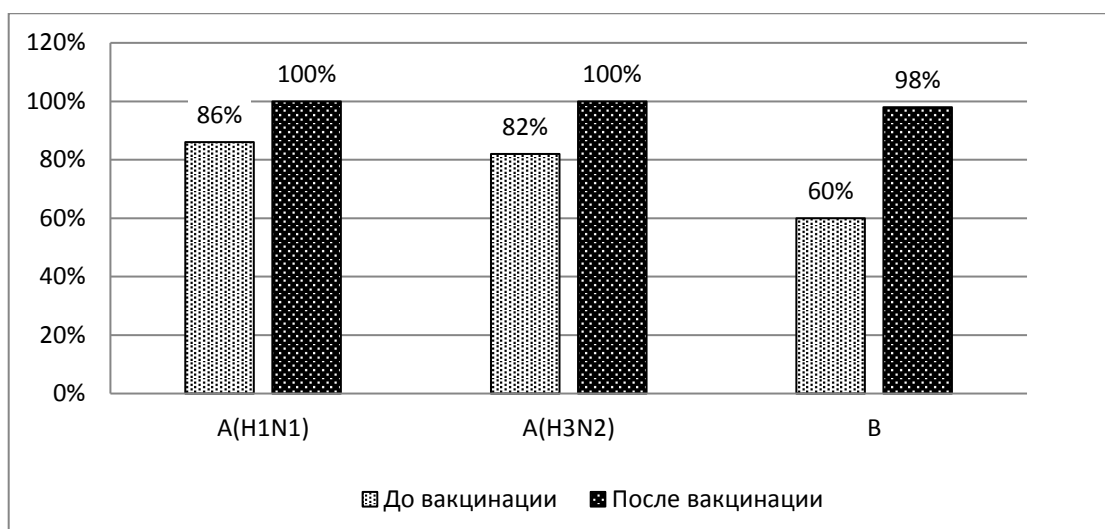


Рисунок 6. Доля лиц с защитным титром противогриппозных антител (> 1:40) среди подростков 14-16 лет, ревакцинированных ПК+грипп, (n=28)

Защитные титры специфических антител к вирусу кори и паротита в группе детей 1-2 лет, вакцинированных против гриппа с ПК, представлены в таблице 29.

Таблица 29

Динамика противокоревых и противопаротитных антител у детей, вакцинированных ПК+грипп, возраст 1-2 года, (n=14)

	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками		Серо-негативные		Условно-защитные титры антител		Защитные титры антител		4-кратная сероконверсия	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Противо-коревые антитела	Серо-негативные	14	100	-	-	7	50,0±13,4	7	50,0±13,4	14	100
Противо-паротитные антитела	Серо-негативные	13	92,9±6,7	1	7,7±6,7	4	30,7±11,7	8	61,5±13,5	12	92,3±7,4
	Условно-защитные	1	7,1±6,7	-	-	-	-	1	100	1	100

Как и следовало ожидать, у детей 1-2 лет до первой вакцинации против кори и паротита защитные титры антител не выявлялись, у 1 / 14 ребенка (7,1%) были условно-защитные титры противопаротитных антител. После проведенной

вакцинации у всех детей выработались специфические противокоревые антитела. При этом среди исходно серонегативных условно-защитные и защитные титры противокоревых антител сформировались у 7 / 14 (50%), а противопаротитных – у 4 / 13 (30,7%) и 8 / 13 (61,5%) детей соответственно. У 1 ребенка с исходными условно-защитными титрами противопаротитных антител после вакцинации также сформировались защитные титры (7,1%) и 1 ребенок остался серонегативным (7,1%). Всего защитные титры противопаротитных антител сформировались у 9 / 14 (64%), условно-защитные – у 4 / 14 (28,6%) детей (рисунок 7). Четырехкратное нарастание титров противокоревых и противопаротитных антител (сероконверсия) среди исходно серонегативных отмечалось 14 / 14 (100%) и 13 / 14 (92,3%) детей соответственно.

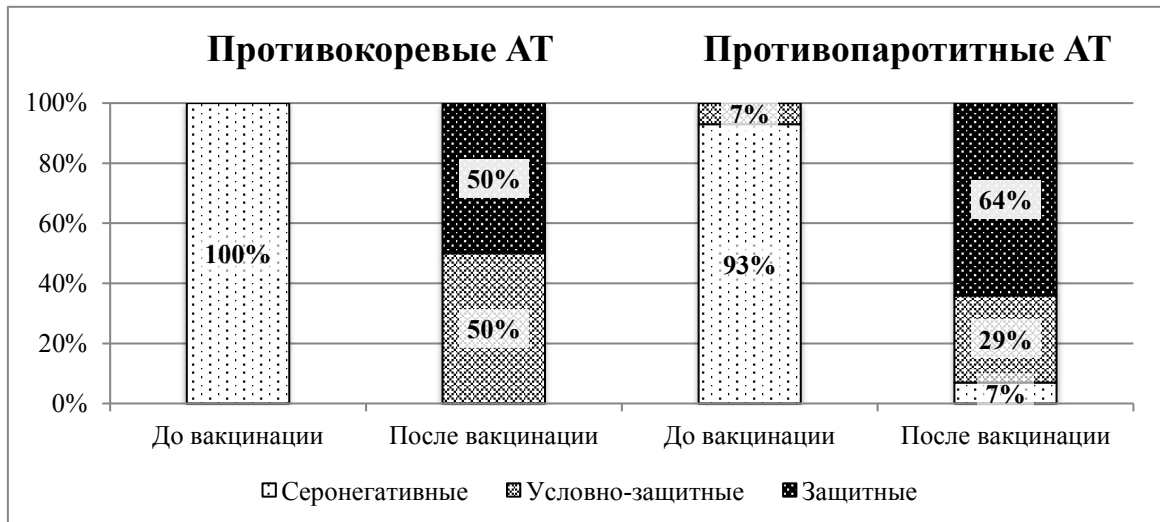


Рисунок 7. Распределение титров противокоревых и противопаротитных антител до и после вакцинации детей 1-2 лет ПК+грипп, (n=14)

Из 37 подростков 14-16 лет, вакцинированных против гриппа и ревакцинированных против кори и паротита, у 28 изучались показатели специфических противокоревых и противопаротитных антител. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30

Динамика противокоревых и противопаротитных антител у подростков, вакцинированных ПК+грипп, возраст 14-16 лет, (n=28)

	Исходный уровень антител	Число лиц с парными сыворотками		Условно защитные титры антител		Защитные титры антител		4-кратная сероконверсия	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Противокоревые антитела	Серонегативные	-	-	-	-	-	-	-	-
	Условно-защитные	19	67,9±8,8	8	42,1±11,3	11	57,9±11,3	5	26,3±10,1
	Защитные	9	32,1±8,8	-	-	9	100	-	-
Противопаротитные антитела	Серонегативные	2	7,1±4,9	1	50±35,4	1	50±35,4	2	100
	Условно-защитные	8	28,6±8,5	-	-	8	100	5	62,5±17,1
	Защитные	18	64,3±9,1	-	-	18	100	-	-

Как видно из данных таблицы, до вакцинации серонегативных к вирусу кори не было, к вирусу паротита 2 / 28 (7,1%) подростков не имели антител. При этом условно-защитные и защитные титры антител против кори отмечались у 19 / 28 (67,9%) и 9 / 28 (32,1%), а против паротита – у 8 / 28 (28,6%) и 18 / 28 (64,3%) подростков соответственно. После ревакцинации серонегативных не было. При этом, среди детей с исходно условно-защитными титрами АТ против кори, защитные титры выработались у 11 / 28 (57,9%), а у 8 / 28 (42,1%) подростков остались условно-защитными. Всего защитные титры антител против кори отмечались у 20 / 28 (71,4%) случаев. Среди 2 / 28 исходно серонегативных к вирусу паротита 1 подросток сформировал условно-защитные и 1 - защитные титры. Среди

лиц с исходными условно-защитными титрами, защитные титры сформировались у 8 / 8 подростков.

Таким образом, всего условно-защитные титры противопаротитных антител были сформированы у 1 / 2 (3,6%), а защитные титры – у 27 / 28 (96,4%) подростков (рисунок 8).

Анализ полученных данных показал, что среди лиц, имевших исходно условно-защитные титры противокоревых антител, четырехкратный прирост (сероконверсия) отмечался у 5 / 19 (26,3%) подростков. Среди исходно серонегативных против паротита четырехкратная сероконверсия отмечалась у 2 / 2, а среди подростков с исходным условно-защитным титром – у 5 / 8 (62,5%).

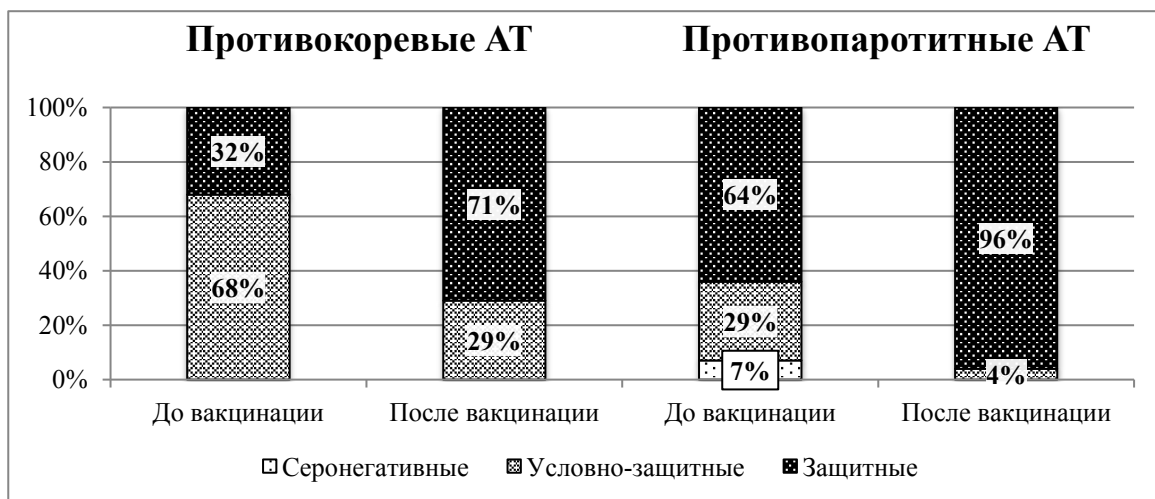


Рисунок 8. Распределение титров противокоревых и противопаротитных антител у подростков 14-16 лет, ревакцинированных ПК+грипп, (n=28)

Таким образом, у детей 1-2 лет с хроническими соматическими заболеваниями сочетанная вакцинация против гриппа, кори и паротита приводит к формированию серопротекции к штаммам вируса гриппа в 79%–93%, сероконверсии - в 57,1%–63,3%, а также формированию защитного титра антител к вирусу кори и паротита в 50% и 64% случаев соответственно.

Ревакцинация против кори и паротита в сочетании с вакцинацией против гриппа подростков в возрасте 14–16 лет способствует формированию защитных уровней противокоревых и противопаротитных антител в 71% и 96% случаев

соответственно, и серопротекции и сероконверсии к вирусу гриппа — в 96%–100% и 60%–75% соответственно.

В качестве демонстрации сочетанной вакцинации против гриппа с живой ПК-вакциной нами представлен клинический случай №2.

Клинический пример №2

Ребёнок И., мальчик, возраст 2 года 19 дней. Наблюдается с диагнозом: задержка психомоторного и речевого развития. Анемия. Кардиомиопатия. Рахит 2 степени. При осмотре: температура тела 36,5°C. Кожный покров чистый. Слизистая оболочка ротоглотки чистая, розовая. Сердечная деятельность компенсирована по основному заболеванию. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. В анамнезе не было аллергических реакций на белок куриных эмбрионов и аминогликозиды. Первичного иммунодефицита и прогрессирующей патологии ЦНС не отмечалось. В связи с отсутствием вакцинации против кори и паротита в 1 год, ребенок был включен в исследование. Кровь из вены была взята непосредственно перед вакцинацией и через 30 дней после ее проведения. Паротитно-коревая вакцина была введена подкожно, в верхнюю треть плеча, Гриппол - внутримышечно, в переднебоковую поверхность верхней трети бедра.

Поствакцинальный период протекал гладко, у ребенка не отмечалось ни общих, ни местных реакций, как в первые 3 суток после инъекций, так и на 14-15 сутки. Ухудшения по основному заболеванию также не было выявлено.

Анализ венозной крови показал, что до вакцинации титры антител к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В составляли 1:80, 1:20 и 1:10 соответственно, а показатели оптической плотности в тесте на антитела к вирусам кори и паротита — 0,1 и 0,05 соответственно. Таким образом, исходно у ребенка отмечался защитный титр антител только к вирусу гриппа А(Н1N1), тогда как к А(Н3N2), В и вирусам кори и паротита был серонегативен.

Через 30 дней после проведенной вакцинации титры специфических антител к вирусам А(Н1N1), А(Н3N2) и В составили 1:640, 1:40 и 1:40 соответственно, а показатели оптической плотности в тесте на антитела к вирусам кори и паротита составили 1,2 и 0,2 соответственно. Оценка данных показателей была интерпретирована как формирование защитных титров антител к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, а также к вирусу кори. Против вируса паротита отмечалось формирование условно-защитного титра антител.

Из приведенного примера можно сделать вывод о безопасности сочетанного применения противогриппозной и живой паротитно-коревой вакцин у ребенка с поражением центральной нервной системы, анемией и кардиомиопатией. При этом введение вакцины против гриппа сопровождалось формированием защитных титров антител ко всем трем штаммам вируса гриппа, а защитный титр антител против вируса кори сформировался уже после первой дозы ПК-вакцины.

Глава 6. Обсуждение полученных результатов

Расширение календаря профилактических прививок России предусматривает одновременное введение нескольких вакцинных препаратов в разные части тела. Данные зарубежных и отечественных исследований демонстрируют высокую безопасность и иммуногенность сочетанной вакцинации у здоровых лиц. В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки по вакциноуправляемым инфекциям – подъёма заболеваемости корью, эпидемическим паротитом, коклюшем, гриппом, и др., оптимальным является одновременное введение в разные части тела комбинированных вакцин календаря прививок.

В настоящее время доказано, что вакцинация детей с различной соматической патологией безопасна, не вызывает обострения основного заболевания и иммунологически эффективна, поствакцинальные реакции развиваются не чаще, чем у практически здоровых. В то же время, они составляют отдельную группу риска, подверженную тяжелому и осложненному течению вакциноуправляемых инфекций.

Широкое использование комбинированных вакцин в рамках календаря профилактических прививок ставит вопрос о необходимости оптимизации календаря профилактических прививок в том числе у детей с хроническими соматическими заболеваниями путем сочетанного введения комбинированных вакцин, что и явилось целью нашего исследования.

В задачи исследования входило: сравнить клинические проявления реакций и иммунный ответ при отдельном и одновременном введении комбинированных вакцин против гриппа и дифтерии, столбняка, коклюша, краснухи, паротита, кори здоровым детям; сопоставить клинические проявления реакций при отдельном и одновременном введении комбинированных вакцин против гриппа, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, паротита детям с хроническими соматическими заболеваниями; оценить показатели специфического гуморального иммунитета на

введение комбинированных вакцинных препаратов против гриппа и дифтерии, столбняка, коклюша, кори, паротита при их раздельном и одновременном введении детям с хроническими соматическими заболеваниями.

В исследовании приняло участие 280 детей. В основную группу вошел 181 ребенок в возрасте от 6 месяцев до 16 лет с различными хроническими соматическими заболеваниями, в том числе 98 детей 6 месяцев – 4 лет и 83 подростка 14-16 лет. Из них вакцину АКДС получили 29 детей, вакцину против гриппа — 42 ребенка. Среди детей, вакцинированных несколькими препаратами, 40 детей получили АКДС+грипп, 19 — АДС-М+грипп, 51 — ПК+грипп.

Группа контроля состояла из 99 практически здоровых детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Из них 25 получили вакцину АКДС, 20 — вакцину против гриппа. Среди детей, получивших сочетанную вакцинацию в разные части тела, 14 детей получили АКДС+грипп, 20 - АДС-М+грипп, 20 — КПК+грипп.

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

Оценка клинических проявлений реакций на введение инактивированных вакцин проводилась в течение первых 3-х дней после введения вакцины, при вакцинации живыми ПК/КПК вакцинами поствакцинальный период отслеживался также на 5-6 и 10-14 день. Учитывались общие реакции – повышение температуры тела, общее недомогание, в том числе специфические для живых вакцин – лимфаденопатия, увеличение околоушных слюнных желез, сыпь. Из местных реакций – болезненность в месте инъекции, гиперемия, инфильтрат.

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

Для решения первой задачи проводилась клиническая оценка реактогенности моно- и сочетанной вакцинации путем регистрации частоты и степени проявления общих и местных реакций у здоровых детей. Результаты исследований показали безопасность, низкую реактогенность и высокую иммуногенность как при моно- так и при сочетанной вакцинации. Так, гладко поствакцинальный процесс протекал у 90 из 99 здоровых детей 6 мес. - 16 лет, что составило 90%. При этом, наибольшая частота поствакцинальных реакций наблюдалась при введении вакцин АКДС и АДС-М, как при моно-, так и при ее сочетанном введении с другими препаратами — у 4 / 20 (20%) и 3 / 20 (15%) детей соответственно. На введение вакцины против гриппа не было выявлено ни одной реакции. Тяжелых реакций или поствакцинальных осложнений мы не наблюдали ни в одном случае.

Полученные нами результаты не противоречат данным других исследователей. Так, Вундцеттель Н.Н. было показано, что процент сильных реакций на вакцинацию против дифтерии и столбняка не превышает 21,7% (Вундцеттель Н.Н., 2006 г).

Изучение иммуногенности при моно- и сочетанной вакцинации здоровых детей показало отсутствие значимого влияния сочетанной вакцинации на формирование специфического иммунитета. Так, при вакцинации против гриппа здоровых детей 14-16 лет наибольший уровень сероконверсии (75% – 85%) и серопротекции (70% – 100%), как и ожидалось, наблюдался к вирусу гриппа А, в то время как к вирусу гриппа В он составил 20% - 55% и 70% - 95% соответственно. Полученные нами результаты соответствуют данным других ученых. Так, исследование, проведенное ГУ НИИ гриппа РАМН, показало, что уровень сероконверсии к штамму гриппа В при использовании различных противогриппозных вакцин составляет 52% - 57%, тогда как к вирусу гриппа А – 61% - 75% (Войцеховская Е. М., 2009).

Перед первой ревакцинацией против кори, краснухи и паротита исходно защитный титр антител имели 65%, 55% и 95%, после ревакцинации — 90%, 90% и 100% детей соответственно. К дифтерийному анатоксину исходно серонегативных было 5%, после второй ревакцинации в 14-16 лет специфический иммунитет сформировался в 100% случаев.

Полученные результаты демонстрируют низкий уровень защиты детей 14-16 лет против кори и краснухи до вакцинации, что в очередной раз доказывает необходимость обязательной ревакцинации КПК-вакциной.

Для решения второй задачи нами оценивалась частота поствакцинальных реакций при моно- и сочетанной вакцинации у детей с хроническими соматическими заболеваниями. Результаты исследования показывают высокую безопасность и низкую реактогенность применяемых вакцин как при моно- так и при сочетанном их введении. Вакцинация ни в одном случае не сопровождалась выраженным нарушением состояния здоровья и не вызывала обострения основного заболевания. При этом, также как у здоровых, у детей с хроническими соматическими заболеваниями наблюдались общие и местные реакции слабой и средней силы, в том числе в 10% случаев на АКДС+грипп, в 21,1% на АДС-М+грипп и в 2,7% на ПК+грипп. При этом специфической терапии по основному

заболеванию не требовалось, а возникавшие реакции купировались применением симптоматических средств.

Полученные нами результаты совпадают с данными С.М. Харит, показавшей, что вакцинация детей с различной соматической патологией против дифтерии и столбняка приводит к развитию местных или общих вакцинальных реакций в 6,3%–25% случаев (Харит С.М. с соавт., 2004г.).

Для решения третьей задачи нами проводилась оценка специфического иммунного ответа на моно- и сочетанную вакцинацию комбинированными вакцинами детей с хронической соматической патологией. Полученные данные демонстрируют высокую иммунологическую эффективность вакцинации как при введении монопрепаратов, так и при сочетанной вакцинации. Так же как у здоровых, у детей с хроническими соматическими заболеваниями моновакцинация против гриппа привела к формированию иммунитета у большинства детей, в том числе сероконверсии в 76,7% — 94,3% и серопротекции в 82% – 95% случаев.

Сочетанная вакцинация детей 6 месяцев – 4 лет против гриппа с АКДС привела к формированию серопротекции к вирусу гриппа в 80,6% – 94,4% случаев, сероконверсию среди исходно серонегативных в 79,3% – 93,8% случаев, образованию специфических противодифтерийных и противостолбнячных антител в 100% случаев уже после первой вакцинации. Полученные результаты свидетельствуют о высокой иммуногенности дифтерийного и столбнячного анатоксинов в составе АКДС.

Среди подростков 14 – 16 лет с хроническими соматическими заболеваниями до получения третьей ревакцинации АДС-М также не было серонегативных лиц к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. Таким образом мы смогли интерпретировать полученные результаты после вакцинации АДС-М+грипп только в отношении вируса гриппа. Серопротекция против вирусов гриппа наблюдалась в 94,7% – 100%, сероконверсия среди исходно серонегативных в 73,3% – 100%, что не отличалось от показателей у здоровых детей и детей раннего возраста с хроническими соматическими заболеваниями.

У детей 1 – 2 лет с хроническими соматическими заболеваниями, изначально серонегативных к вирусам кори и паротита, сочетанная вакцинация против гриппа, кори и паротита привела к формированию защитного титра антител к вирусу кори и паротита лишь в 50% и 64% случаев соответственно, и формированию серопротекции к штаммам вируса гриппа в 79% – 93%, сероконверсии — в 57,1% – 63,3%. Данные результаты подтверждают необходимость ревакцинации против кори и паротита детей в возрасте 6-7 лет с хроническими соматическими заболеваниями.

Ревакцинация против кори и паротита в сочетании с вакцинацией против гриппа подростков в возрасте 14 – 16 лет способствует формированию защитных уровней противокоревых и противопаротитных антител в 71% и 96% случаев соответственно, и серопротекции и сероконверсии к вирусу гриппа — в 96% – 100% и 60% – 75% соответственно.

Результаты проведенного исследования показывают, что даже после проведения второй ревакцинации против кори и паротита, в 6% – 50% у детей 14 – 16 лет сохраняются лишь условно-защитные титры специфических антител. Ограниченный объём исследования не позволяет однозначно интерпретировать полученные данные, однако мы можем предполагать, что условно-защитный титр антител не является гарантией защиты ребёнка в условиях эпидемической вспышки, длительной экспозиции высокой дозой вируса или в условиях транзиторной иммуносупрессии, например, за счёт присоединения интеркуррентных заболеваний или обострения основного.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что сочетанное введение комбинированных вакцин национального календаря детям с хроническими соматическими заболеваниями безопасно, клинические реакции возникают не чаще, чем у практически здоровых детей и не вызывают обострения основного заболевания. При этом сочетанное введение вакцин не оказывает отрицательного взаимного влияния на формирование специфического иммунного

ответа, что позволяет рекомендовать его в качестве оптимального способа вакцинации, в том числе у детей с хроническими соматическими заболеваниями.

ВЫВОДЫ

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

Практические рекомендации

1. Рекомендуется использовать комбинированные вакцины в связи с их высокой иммуногенностью и низкой реактогенностью у детей с хроническими соматическими заболеваниями.
2. Целесообразно проводить профилактику гриппа у детей с хроническими соматическими заболеваниями путем сочетанной вакцинации с другими вакцинами календаря.
3. В целях оптимизации национального календаря профилактических прививок рекомендуется одновременное введение вакцины против гриппа с другими комбинированными вакцинами в декретированные сроки.

Список сокращений и условных обозначений

ЕС:	антитоксин-связывающие единицы
Hib:	<i>Haemophilus influenzae</i> type b (гемофильная инфекция типа b)
Lf:	флокулирующие единицы
MMR:	measles, mumps, rubella (вакцина против кори, паротита, краснухи)
RV:	ревакцинация
V1:	первая вакцинация
V2:	вторая вакцинация
V3:	третья вакцинация
АДС:	анатоксин дифтерийно-столбнячный
АДС-М:	анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным количеством антигенов
АКДС:	адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
БЦЖ:	бацилла Кальметта-Герена (вакцина против туберкулеза)
ВГВ:	вирусный гепатит В
ВГС:	вирусный гепатит С
ВИЧ:	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ:	Всемирная организация здравоохранения
ДА:	дифтерийный анатоксин
ЖКВ:	живая коревая вакцина
ЖКТ:	желудочно-кишечный тракт
КПК:	вакцина против кори, краснухи, паротита

МЗ РФ:	министерство здравоохранения Российской Федерации
МЗЕ:	Международные защитные единицы
МИЕ:	Международные иммунизирующие единицы
ОП:	оптическая плотность
ОПВ:	оральная полиомиелитная вакцина
ПК:	живая паротитно-коревая вакцина
РПГА:	реакция пассивной гемагглютинации
РТГА:	реакция торможения гемагглютинации
СГТА:	среднегеометрическая титра антител
ТА:	титр антител
ТЦД50/ТСID50:	50%-я тканевая цитопатическая доза
ЦМВ:	цитомегаловирус
ЧБД:	часто болеющие дети
АДС-М+грипп:	сочетанное введение АДС-М и вакцины против гриппа в разные части тела
АКДС+грипп:	сочетанное введение АКДС и вакцины против гриппа в разные части тела
КПК+грипп:	сочетанное введение КПК и вакцины против гриппа в разные части тела
ПК+грипп:	сочетанное введение ПК и вакцины против гриппа в разные части тела
Сероконверсия:	доля вакцинированных лиц с четырехкратным нарастанием титра антител
Серопротекция:	доля вакцинированных лиц с защитным титром антител

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Значение медико-социальных факторов в формировании отношения родителей к иммунопрофилактике / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, О. В. Седунова // Здоровье ребёнка – 2013. – № 7 – с. 37–24
2. Ада Г. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ / Г. Ада, А. Рамсей – М.: Медицина, 2002.– 344с.
3. Алексеева И.А. Сравнительный анализ безопасности и эффективности отечественных и зарубежных комплексных вакцин, содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину / И. А. Алексеева, Р. П. Чуприна, В. Н. Борисова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2012. – № 3 – 64с.
4. Алексеева И.А. Оценка реактогенности и иммуногенности комбинированной вакцины «бубо-кок» при иммунизации детей против дифтерии, столбняка, коклюша и вирусного гепатита В / И. А. Алексеева, Н. В. Шалунова, В. Н. Борисова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2004. – № 5 – с.58–62
5. Афанасьева О.И. Грипп : эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О. И. Афанасьева / под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М.: МИА, 2012.– 496с.
6. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А. А. Баранов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского – 2012. – Т. 91 – № 3 – с.9–14
7. Баранов А.А. Здоровье детей России как фактор национальной безопасности // А.А. Баранов, Научный центр здоровья детей [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nczd.ru/art12pr.htm> (accessed: 03.04.2015).

8. Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации / Н. И. Брико // Лечащий врач – 2001. – № 3 – с. 64–70
9. Гайворонская А.Г. Клинико-иммунологические особенности вакцинации против гемофильной инфекции типа b детей с различными отклонениями в состоянии здоровья: Автореф. дис. . канд. мед. наук. / А. Г. Гайворонская – М., 2010, - 122с.
10. Галицкая М.Г. Научное обоснование новых подходов к вакцинопрофилактике гриппа у детей и членов их семей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / М.Г. Галицкая — М., 2007, – 25с.
11. Галицкая М.Г. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями / М. Г. Галицкая, Л. С. Намазова-Баранова // Cons. medicum. Педиатрия – 2011. – № 1 – с. 22–24
12. Гаращенко Т.И. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами / Т. И. Гаращенко, М. П. Костинов, Л. И. Ильенко и др. // Вопросы современной педиатрии – 2006. – № 5 – с.24–29
13. Герасимова А.Г. Эпидемиологический надзор за корью в период элиминации / А. Г. Герасимова, О. В. Цвиркун, Н. Т. Тихонова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2008. – № 4(41) – с.8–12
14. Дрозденко Т.С. Тактика вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции / Т. С. Дрозденко, С. М. Харит, И. Ф. Довгалюк // Педиатрическая фармакология – 2011. – № 4 – с.60–63
15. Жаркин Н.А. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии / Н. А. Жаркин, Н. Д. Подобед // Журнал практического врача акушера-гинеколога – 2010. – Т. 18 – № 1 – с.11–15

16. Жеребцова Н.Ю. Особенности эпидемиологии кори на современном этапе в Белгородской области / Н. Ю. Жеребцова, В. И. Евдокимов, Е. В. Щибрик и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация – 2014. – Т. 25 – № 4 (175) – с.253–257
17. Игнатъев Г.М. Оценка генетической стабильности вакцинного штамма вируса паротита Ленинград-3 / Г. М. Игнатъев, М. В. Кулак, Л. А. Гайдерова и др. // Биопрепараты – 2010. – № 3 – с.28–29
18. Игнатъев Г.М. Сравнительная оценка нейровирулентности паротитной вакцины, содержащей штамм вируса паротита Ленинград-3, с помощью теста на крысах-сосунках / Г. М. Игнатъев, Е. В. Отрашевская, S. A. Rubin // Вопросы вирусологии – 2011. – № 4 – с.30–33
19. Казьянин А.В. Использование вакцины Бубо-Кок в рамках национального календаря профилактических прививок / А. В. Казьянин, И. В. Фельдблюм, В. Н. Борисова и др. // Вакцинопрофилактика, иммунодиагностика, иммунореабилитация: Матер. республик. науч.-практич. конф. – 2014. – с.34–36
20. Киселев О.И. Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики) : пособие для врачей / О. И. Киселев, Ф. И. Ершов, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов – СПб, 2009.– 12(44)с.
21. Колобухина Л.В. Современные возможности лечения и профилактики гриппа / Л. В. Колобухина // Русский медицинский журнал – 2005. – № 4 – с.203–205
22. Коновалов И.В. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинации от гриппа детей с нарушенным состоянием здоровья / И. В. Коновалов, О. В. Шамшева // Материалы XI Конгресса детских инфекционистов – 2012. – с.40

23. Коновалов И.В. Исследование уровня антител в до- и поствакцинальном периоде у детей 6-7 лет / И. В. Коновалов, О. В. Шамшева // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России – 2013. – с.34
24. Коновалов И.В. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами национального календаря профилактических прививок / И. В. Коновалов, О. В. Шамшева, Г.А. Ельшина // Детские инфекции – 2013. – Т. 12 – № 1 – с. 14–17
25. Коновалов И.В. Первые результаты оценки безопасности и иммунологической эффективности сочетанного применения вакцин национального календаря профилактических прививок у детей в возрасте 6-7 лет / И. В. Коновалов, О. В. Шамшева, Г. А. Ельшина // Вопросы современной педиатрии – 2012. – Т. 11 – № 4 – с.148–152
26. Коровина Н.А. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, Ю. Ю. Фисенко // Вопросы современной педиатрии – 2005. – Т. 4 – № 2 – с. 92–96
27. Костинов М.П. Опыт сочетанного применения вакцин против менингококковой инфекции и гриппа в эпидситуации / М. П. Костинов, В. П. Калманова, О. О. Магаршак и др. // Бюл. «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики» – 2004. – № 1 – с. 8–9
28. Костинов М.П. Противодифтерийный и противостолбнячный иммунитет у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / М. П. Костинов, О. О. Магаршак, О. В. Спатинова, Г. А. Лыскина, Г. В. Васильева // Детские инфекции – 2004. – № 3 – с.9–11
29. Маркина С.С. Эпидемическая ситуация по дифтерии в России [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gabrich.com/science/rdift.htm.html> (accessed: 06.09.2015).

30. Медуницын Н.В. Иммуный ответ на сложные антигены и комбинированные вакцины / Н. В. Медуницын // Иммунология – 2001. – № 1 – с.4–6
31. Медуницын Н.В. Конкуренция антигенов и комбинированные вакцины / Н. В. Медуницын // Иммунология – 2006. – № 4 – с.254–257
32. Михалик Д.С. Особенности течения гриппозной пневмонии в современных условиях / Д. С. Михалик, Л. И. Николаенкова, Г. В. Жуков и др. // Земский врач – 2011. – № 3 – с.29–33
33. Овсянникова Е.М. Грипп и другие острые респираторные инфекции. Своевременная и правильная терапия – залог успеха / Е. М. Овсянникова // Cons. medicum. Педиатрия – 2013. – № 4 – с. 48–53
34. Онищенко Г.Г. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2012 - 2013 годов : постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 6 августа 2012 г. N 43 / Г. Г. Онищенко // Российская газета. Федеральный выпуск – 2012. – № 5870.
35. Онищенко Г.Г. О заболеваемости дифтерией и состоянии антитоксического иммунитета населения России в 2012 году : письмо 05.09.2013 № 01/10230-13-32 [Электронный ресурс]. URL: <http://40.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/letters/111007/> (accessed: 06.09.2015).
36. Панасенко Л.М. Коклюш у детей / Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, А. В. Васюнина // Лечащий врач – 2011. – № 10 – 55–60с.
37. Попова А.Ю. Об организации проведения внешнего контроля качества исследований по диагностике дифтерии : письмо от 27.01.2014 № 01/739-14-32 [Электронный ресурс]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=1165 (accessed: 06.09.2015).

38. Протасов А.Д. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, А. В. Жестков, Н. Е. Лаврентьева и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2011. – № 4 – с.80–84
39. Протасов А.Д. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких / А. Д. Протасов, А. А. Рыжов, А. В. Жестков, М. П. Костинов // Вестник современной клинической медицины – 2012. – № 2 – с.22–24
40. Рихтер В.В. Комплексная вакцинопрофилактика гриппа и внебольничных пневмоний у военнослужащих / В. В. Рихтер, Ю. В. Сабанин, Р. М. Артюков // Вакцинация (информационный бюллетень) – 2004. – № 2(32) – с.10
41. Родина Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1)/2009 / Н. Н. Родина, Е. М. Скрипченко, А. А. Дорожкова // Итоги эпидемии гриппа АН1/Н1 материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием (Чита, 26–27 октября 2010 г.) – 2010.
42. Северина Е.А. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика / Е. А. Северина, А. Я. Миндлина // Лечащий врач – 2012. – № 10 – с.36–40
43. Семенов Б.Ф. Взгляд на вакцинацию в XXI веке / Б. Ф. Семенов // Вакцинация. Информационный бюллетень – 1998. – с. 5
44. Сенцова Т.Б. Клинико-иммунологическая эффективность субъединичных гриппозных вакцин при иммунизации детей с аллергическими болезнями / Т. Б. Сенцова, В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин // Иммунология – 2006. – Т. 27 – № 5 – с. 298–303

45. Сигаева Л.А. Причины роста заболеваемости коклюшем и прогноз на ближайшие годы / Л. А. Сигаева, Л. С. Кузнецова // Журнал Здоровоохранение РФ – 1993. – № 1 – с. 19–23
46. Солдатов Д.Г. Вирусиндуцированная бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. – с. 83–117
47. Тарасова А.А. Иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции детей с сахарным диабетом / Мат. V Всероссийского конгресса эндокринологов / А. А. Тарасова – 2006.
48. Тарасова А.А. Современное отношение врачей-аллергологов, детей, страдающих бронхиальной астмой, и их родителей к вакцинопрофилактике гриппа / А. А. Тарасова, Е. А. Агафонова // Человек и лекарство Матер. VII Росс. нац. Конгресса – 2010. – с. 467–468
49. Таточенко В.К. Политика ВОЗ в отношении вакцинации против краснухи / В. К. Таточенко // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики: информационный бюллетень – 1999. – Т. 1 – с. 8
50. Таточенко В.К. Почему необходимо прививать лиц с хронической патологией / В. К. Таточенко // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики – 2000. – № 12(6) – с. 4–5
51. Таточенко В.К. Вакцинопрофилактика хронических болезней [Электронный ресурс]. URL: <http://medi.ru/doc/15b34qna.htm> (accessed: 09.09.2015).
52. Учайкин В.Ф. Комбинированные вакцины в календаре профилактических прививок: сегодня и завтра / В. Ф. Учайкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2001. – Т. 46 – № 3 – с. 57–58
53. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей : учебник / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.– с. 688

54. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь - июль 2014 [Электронный ресурс]. URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=2242 (accessed: 06.09.2015).
55. Федосеенко М.В. Коклюш возвращается? Усовершенствование борьбы с забытой детской инфекцией / М. В. Федосеенко, М. Г. Галицкая, М. И. Ивардава и др. // Педиатрическая фармакология – 2012. – № 2 – с. 28–36
56. Федосеенко М.В. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения / М. В. Федосеенко, М. Г. Галицкая, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология – 2008. – № 6 – с. 8–15
57. Федосеенко М.В. Вакцинация детей с тяжелым течением хронических болезней. Алгоритмы врача-иммунолога / М. В. Федосеенко, М. Г. Галицкая, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология – 2010. – № 6 – с. 16–21
58. Харит С.М. Клиническая характеристика дифтерийного вакцинального процесса у детей с хроническими заболеваниями / С. М. Харит, Е. А. Лакоткина, Т. В. Черняева и др. // Детский доктор – 2001. – № 3 – с. 11–14
59. Харит С.М. Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями / С. М. Харит, А. А. Рулева, О. В. Голева и др. // Вопросы современной педиатрии – 2014. – № 1 – с. 148–154
60. Чудакова Т.К. Факторы, влияющие на развитие нейротоксического синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Т. К. Чудакова, Н. А. Дубовицкая, А. Е. Белова, Е. В. Михайлова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций – 2013. – Т. 3 – № 3 – с.551

61. Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: автореф. дис. д-ра мед. наук / О. В. Шамшева – М., 2001. – 38с.
62. Шамшева О.В. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России / О. В. Шамшева, И. В. Коновалов, Г. Б. Файнгерц, В. Ф. Учайкин // Детские инфекции – 2011. – Т. 10 – № 1 – с. 25–32
63. Шамшева О.В. Форсифицированная вакцинация против гепатита В у детей со злокачественными опухолями / О. В. Шамшева, М. А. Осипова, В. А. Полякова // Детские инфекции – 2003. – № 4 – с. 10–13
64. Неинфекционные заболевания. ВОЗ. Информационный бюллетень №355. Январь 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> (accessed: 01.02.2015).
65. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2013/2014 : Письмо от 30.06.2014г № 01/7281-14-32 Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
66. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г // Роспотребнадзор [Электронный ресурс]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938.
67. Aitken C. Nosocomial spread of viral disease. / C. Aitken, D. J. Jeffries // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Т. 14 – № 3 – p. 528–46
68. Amanna I.J. Protective immunity following vaccination: how is it defined? / I. J. Amanna, I. Messaoudi, M. K. Slifka // Hum. Vaccin. – Т. 4 – № 4 – p. 316–9
69. Amigorena S. Intracellular mechanisms of antigen cross presentation in dendritic cells. / S. Amigorena, A. Savina // Curr. Opin. Immunol. – 2010. – Т. 22 – № 1 – p. 109–17

70. Arístegui J. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a s / J. Arístegui, R. Dal-Ré, J. Díez-Delgado et al. // *Vaccine* – 2003. – T. 21 – № 25-26 – p. 3593–600
71. Barone P. Simultaneous administration of HB recombinant vaccine with diphtheria and tetanus toxoid and oral polio vaccine: a pilot study. / P. Barone, L. Mauro, S. Leonardi et al. // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1991. – T. 33 – № 4 – p.455–8
72. Best J.M. Rubella / J. M. Best // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2007. – T. 12 – № 3 – p.182–192
73. Betsch C. ECDC TECHNICAL REPORT. Measles and rubella elimination: communicating the importance of vaccination// ECDC [Электронный ресурс]. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Measles-rubella-elimination-communicating-importance-vaccination.pdf> (accessed: 05.09.2015).
74. Bie S. de Vaccine-based subgroup analysis in VigiBase: effect on sensitivity in paediatric signal detection. / S. de Bie, K. M. C. Verhamme, S. M. J. M. Straus et al. // *Drug Saf.* – 2012. – T. 35 – № 4 – p. 335–46
75. Bosch-Capblanch X. Unvaccinated children in years of increasing coverage: how many and who are they? Evidence from 96 low- and middle-income countries. / X. Bosch-Capblanch, K. Banerjee, A. Burton // *Trop. Med. Int. Health* – 2012. – T. 17 – № 6 – p.697–710
76. Broderick M.P. Effect of multiple, simultaneous vaccines on polio seroresponse and associated health outcomes / M. P. Broderick, M. S. Oberste, D. Moore et al. // *Vaccine* – 2015. – T. 33 – № 24 – p.2842–2848

77. Brown K.F. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. / K. F. Brown, J. S. Kroll, M. J. Hudson et al. // *Vaccine* – 2010. – Т. 28 – № 26 – p.4235–48
78. Capili C.R. Increased risk of pertussis in patients with asthma / C. R. Capili, A. Hettinger, N. Rigelman-Hedberg et al. // *J Allergy Clin Immunol* – 2012. – Т. 129 – № 4 – p.957–963
79. Carrillo-Santistevе P. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? / P. Carrillo-Santistevе, P. L. Lopalco // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Т. 18 Suppl 5 – p. 50–6
80. CDC Mumps Cases and Outbreaks [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html> (accessed: 05.09.2015).
81. CDC Summary of notifiable diseases, United States, 2013 / CDC // *MMWR* – 2013. – № 62(54).
82. Cesaro S. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. / S. Cesaro, M. Giacchino, F. Fioredda et al.// *Biomed Res. Int.* – 2014. – Т. 2014 – p.7076-91
83. Ciancio B.C. Costs and benefits of influenza vaccination: more evidence, same challenges. / B. C. Ciancio, G. Rezza // *BMC Public Health* – 2014. – Т. 14 – p. 818
84. Colzani E. Impact of measles national vaccination coverage on burden of measles across 29 Member States of the European Union and European Economic Area, 2006-2011. / E. Colzani, S. A. McDonald, P. Carrillo-Santistevе et al. // *Vaccine* – 2014. – Т. 32 – № 16 – p.1814–9
85. Date A.A. Long-term persistence of mumps antibody after receipt of 2 measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations and antibody response after a third MMR

- vaccination among a university population. / A. A. Date, M. H. Kyaw, A. M. Rue et al. // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Т. 197 – № 12 – p.1662–8
86. Demicheli V. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. / V. Demicheli, A. Rivetti, M. G. Debalini, C. Di Pietrantonj // *Cochrane database Syst. Rev.* – 2012. – Т. 2 – CD004407
87. ECDC SURVEILLANCE REPORT. Measles and rubella monitoring. October 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles-rubella-surveillance-oct-2013.pdf> (accessed: 05.09.2015).
88. European Centre for Disease Prevention and Control Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases [Электронный ресурс]. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf> (accessed: 05.09.2015).
89. Gentile A. Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital. / A. Gentile, V. S. Romanin, M. D. V. Juárez et al. // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2014. – Т. 112 – № 1 – p. 26–32с.
90. Glezen W.P. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. / W. P. Glezen, S. B. Greenberg, R. L. Atmar et al. // *JAMA* – 2000. – Т. 283 – № 4 – p. 499–505
91. Godfrey D.I. The fidelity, occasional promiscuity, and versatility of T cell receptor recognition. / D. I. Godfrey, J. Rossjohn, J. McCluskey // *Immunity* – 2008. – Т. 28 – № 3 – p. 304–14
92. Hanafy A.S. Recombinant HBV vaccine enhances the rate of sustained virological response when early initiated after anti-HCV combination therapy / A. S. Hanafy, A. A. Farag, H. M. Hassanin, A. M. Hassaneen // *J Med Virol* – 2015.

93. Harmsen I.A. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. / I. A. Harmsen, L. Mollema, R. A. C. Ruiter et al. // BMC Public Health – 2013. – T. 13 – p.1183
94. Hebert C.J. Lessons learned and applied: what the 20th century vaccine experience can teach us about vaccines in the 21st century. / C. J. Hebert, C. M. Hall, L. N. J. Odoms // Hum. Vaccin. Immunother. – 2012. – T. 8 – № 5 – p.560–8
95. Heijstek M.W. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. / M. W. Heijstek, L. M. Ott de Bruin, R. Borrow, et al. // Autoimmun. Rev. – 2011. – T. 11 – № 2 – p. 112–22
96. Helmecke M.R. Measles investigation: a moving target. / M. R. Helmecke, S. L. Elmendorf, D. L. Kent, et al. // Am. J. Infect. Control – 2014. – T. 42 – № 8 – p. 911–5
97. Hilton S. “Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body”s immune system’: parental concerns about vaccine “overload” and “immune-vulnerability”. / S. Hilton, M. Petticrew, K. Hunt // Vaccine – 2006. – T. 24 – № 20 – p.4321–7
98. Horton R. The vaccine paradox. / R. Horton, P. Das // Lancet (London, England) – 2011. – T. 378 – № 9788 – p. 296–8
99. Jansen V.A.A. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. / V. A. A. Jansen, N. Stollenwerk, H. J. Jensen et al. // Science – 2003. – T. 301 – № 5634 – p.804
100. Kanra G. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used to reconstitute a freeze-dried Haemophilus influenzae type b vaccine (DTaP-IPV//PRP-T) administered simultaneously with a hepatitis B vacci / G. Kanra, T. Silier, K. Yurdakök, et al. // Vaccine – 1999. – T. 18 – № 9-10 – p. 947–54

101. Kata A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet. / A. Kata // *Vaccine* – 2010. – T. 28 – № 7 – p. 1709–16
102. Keren R. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. / R. Keren, T. E. Zaoutis, C. B. Bridges, et al. // *JAMA* – 2005. – T. 294 – № 17 – p. 2188–94
103. Kline J.M. Pertussis: a reemerging infection. / J. M. Kline, W. D. Lewis, E. A. Smith, et al. // *Am. Fam. Physician* – 2013. – T. 88 – № 8 – p.507–14
104. Kurugöl Z. Immunity against diphtheria among children and adults in Izmir, Turkey. / Z. Kurugöl, L. Midyat, E. Türkoğlu, A. İşler // *Vaccine* – 2011. – T. 29 – № 26 – p.4341–4
105. Lagos R. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old / R. Lagos, K. Kotloff, A. Hoffenbach, et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – T. 17 – № 4 – p.294–304
106. Lim S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman, et al. // *Lancet* – 2012. – T. 380 – № 9859 – p. 2224–60
107. Louie J.K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. / J. K. Louie, M. Acosta, K. Winter, et al. // *JAMA* – 2009. – T. 302 – № 17 – p. 1896–902
108. Lynfield R. Outcomes of influenza A(H1N1)pdm09 virus infection: results from two international cohort studies. / R. Lynfield, R. Davey, D. E. Dwyer, et al. // *PLoS One* – 2014. – T. 9 – № 7 – e101785

109. MacDonald N.E. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. / N. E. MacDonald, S. A. Halperin, B. J. Law, et al. // JAMA – 1998. – T. 280 – № 19 – p. 1685–9
110. Maglione M.A. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. / M. A. Maglione, L. Das, L. Raaen, et al. // Pediatrics – 2014. – T. 134 – № 2 – p.325–37
111. Masresha B.G. Progress toward measles preelimination--African Region, 2011-2012. / B. G. Masresha, R. Kaiser, M. Eshetu, et al. // MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2014. – T. 63 – № 13 – p.285–91
112. Mena G. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review / G. Mena, A. L. García-Basteiro, J. M. Bayas // Hum Vaccin Immunother – 2015.
113. Michel R. Observational study on immune response to yellow fever and measles vaccines in 9 to 15-month old children. Is it necessary to wait 4 weeks between two live attenuated vaccines? / R. Michel, F. Berger, J. Ravelonarivo, et al. // Vaccine – 2015. – T. 33 – № 20 – p. 2301–2306
114. Muscat M. The state of measles and rubella in the WHO European Region, 2013. / M. Muscat, A. Shefer, M. Ben Mamou et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – T. 20 Suppl 5 – p.12–8
115. Norhayati M.N. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children / edit. M.N. Norhayati. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
116. Norton S.P. Influenza vaccination in paediatric nurses: cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. / S. P. Norton, D. W. Scheifele, J. A. Bettinger, R. M. West // Vaccine – 2008. – T. 26 – № 23 – p. 2942–8

117. Omeñaca F. Reactogenicity of DTPa-HBV/Hib vaccine administered as a single injection vs DTPa-HBV and Hib vaccines administered simultaneously at separate sites, to infants at 2, 4 and 6 months of age. / F. Omeñaca, R. Dal-Ré, V. D'Apuzzo, et al. // *Vaccine* – 2001. – T. 19 – № 30 – p. 4260–6
118. Omer S.B. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. / S. B. Omer, D. A. Salmon, W. A. Orenstein, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – T. 360 – № 19 – p.1981–8
119. Pandolfi E. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. / E. Pandolfi, E. Carloni, M. G. Marino, et al. // *Vaccine* – 2012. – T. 30 – № 34 – p.5172–8
120. Papania M.J. Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience. / M. J. Papania, G. S. Wallace, P. A. Rota, et al. // *JAMA Pediatr.* – 2014. – T. 168 – № 2 – p.148–55
121. Parkman P.D. Simultaneous administration of vaccines: recent advances in immunization / P. D. Parkman, H. E. Hopps, P. Albrecht – 1983.
122. Peake E. The growing global pertussis problem. / E. Peake, L. K. McGuire // *J. Christ. Nurs.* – T. 31 – № 3 – 152–8: quiz p.159–60c.
123. Peltola H. Mumps outbreaks in Canada and the United States: time for new thinking on mumps vaccines. / H. Peltola, P. S. Kulkarni, S. V Kapre, et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – T. 45 – № 4 – p.459–66
124. Perry R.T. Global control and regional elimination of measles, 2000-2012. / R. T. Perry, M. Gacic-Dobo, A. Dabbagh, et al. // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2014. – T. 63 – № 5 – p.103–7

125. Pina P. Acceptance of influenza vaccination by caregivers in a geriatric and long-term care institution / P. Pina, A. L. Moreau, A. Duran, et al. // *Médecine Mal. Infect.* – 2008. – T. 38 – № 11 – p. 595–600
126. Roberto G. Disease-related adverse events following non-live vaccines: investigation of a newly described reporting bias through the analysis of the WHO Global ICSR Database, VigiBase. / G. Roberto, G. Zanoni // *Vaccine* – 2014. – T. 32 – № 26 – p.3328–35
127. Robinson M.J. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease. / M. J. Robinson, C. Heal, E. Gardener, et al. // *Pediatrics* – 2004. – T. 113 – № 4 – p.733–7
128. Rothstein E. Simultaneous administration of an acellular pertussis-DT vaccine (APDT) with MMR and OPV vaccines / E. Rothstein, H. Bernstein, Pennridge Pediatric Association – 2014.
129. Santos B.A. Dos An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines. / B. A. Dos Santos, T. S. Ranieri, M. Bercini, et al. // *Rev. Panam. Salud Publica* – 2002. – T. 12 – № 4 – p. 240–6
130. Smith M. Influenza vaccination in children with neurologic or neurodevelopmental disorders / M. Smith, G. Peacock, T. M. Uyeki, C. Moore // *Vaccine* – 2015. – T. 33 – № 20 – p.2322–2327
131. Spaude K.A. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. / K. A. Spaude, E. Abrutyn, C. Kirchner, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – T. 167 – № 1 – p.53–9
132. Tebb N. Progress toward measles elimination--Eastern Mediterranean Region, 2008-2012. / N. Tebb, E. Lebo, H. Ahmed, et al. // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2014. – T. 63 – № 23 – p.511–5

133. Vesikari T. A combined Haemophilus influenzae type B Neisseria meningitidis serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when coadministered with diphtheria, tetanus, acellular pertussis hepatitis B-inactivated poliovirus at 3, 5 and / T. Vesikari, A. Forstén, M. G. Desole, et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – T. 32 – № 5 – p.521–9
134. Ward L. A review of the factors involved in older people's decision making with regard to influenza vaccination: a literature review. / L. Ward, J. Draper // *J. Clin. Nurs.* – 2008. – T. 17 – № 1 – p.5–16
135. West D.J. Antibody responses of healthy infants to concurrent administration of a bivalent haemophilus influenzae type b-hepatitis B vaccine with diphtheria-tetanus-pertussis, polio and measles-mumps-rubella vaccines. / D. J. West, G. P. Rabalais, B. Watson, et al.// *BioDrugs* – 2001. – T. 15 – № 6 – p.413–8
136. WHO Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020 [Электронный ресурс]. URL: http://www.unicef.org/immunization/files/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf.
137. WHO U. Measles. Mortality reduction and regional elimination. Strategic plan 2001-2005 [Электронный ресурс]. URL: http://www.unicef.org/french/health/files/measles_strategy_2001_2005.pdf (accessed: 05.09.2015).
138. Xia S. A computational approach to characterizing the impact of social influence on individuals' vaccination decision making. / S. Xia, J. Liu // *PLoS One* – 2013. – T. 8 – № 4 – e60373c.
139. Yoo K.H. Asthma status and waning of measles antibody concentrations after measles immunization / K. H. Yoo, R. M. Jacobson, G. A. Poland, et al. // *Pediatr Infect Dis J* – 2014. – T. 33 – № 10 – p.1016–1022

140. Yudin M.H. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives. / M. H. Yudin // Int. J. Womens. Health – 2014. – T. 6 – p.681–9
141. Zhou W. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. / W. Zhou, V. Pool, J. K. Iskander, et al.// MMWR. Surveill. Summ. – 2003. – T. 52 – № 1 – p.1–24