

На правах рукописи

ПИЛЬГУЙ ЭЛЕОНОРА ИГОРЕВНА

**ПРОФИЛАКТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ
С ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ**

3.1.21 – Педиатрия

3.1.23 – Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Доктор медицинских наук, профессор

Макарова Светлана Геннадиевна

Мурашкин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Костинов Михаил Петрович

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) – тяжёлый хронический дерматоз, включающий несколько типов заболевания, общим патогенезом которых является генетически обусловленная механическая «хрупкость» кожи. Пузырные элементы, возникающие самопроизвольно и/или в результате минимальной травматизации на любом участке кожного покрова и/или слизистых оболочек, длительно персистирующие ограниченные или обширные эрозии, болезненность и зуд в очагах представляют клиническую картину поражения кожного покрова при врождённом буллёзном эпидермолизе (Fine J.D. et. al., 2014). Течение патологического процесса при разных формах ВБЭ зависит от генетически обусловленного молекулярного дефекта (Has C. et. al., 2020). Наличие хронических эрозий на коже и слизистых оболочках, а также мультисистемность процесса с вовлечением внутренних органов и систем существенно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов с ВБЭ (Мурашкин Н.Н. с соавт., 2019).

Ввиду отсутствия на современном этапе патогенетических методов терапии ВБЭ, целью ведения пациентов является облегчение симптомов заболевания и профилактика осложнений (Hou, P.C. et. al., 2021).

Кожные инфекции являются серьёзным осложнением ВБЭ, риск их присоединения увеличивается при тяжелом и распространенном поражении кожи (Mellerio, J. E. et. al., 2010). Нарушения барьерных свойств кожного покрова при всех формах заболевания, белково-энергетическая (БЭН) недостаточность и иммунологические отклонения при тяжелом течении ВБЭ способствуют колонизации кожи патогенными микроорганизмами, инфицированию раневых поверхностей, и, тем самым, замедляют репаративные процессы (Макарова С.Г. с соавт., 2018).

Вирус ветряной оспы является особо опасным для детей с ВБЭ (Nikkels, A. F. et al., 2008). Клиническая картина ветряной оспы характеризуется появлением распространенной зудящей везикулярной сыпи, сопровождающейся лихорадкой, общим недомоганием (Таточенко В.К. с соавт., 2020). Несмотря на то, что ветряная оспа является относительно доброкачественным детским заболеванием, течение ее может осложняться у лиц с иммунодефицитными состояниями (Рулева А.А., 2016). У детей с тяжелыми формами ВБЭ инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster*, может оказаться смертельным осложнением (Ткаченко Н.Е. с соавт., 2017).

Степень разработанности темы

Согласно современным международным экспертным рекомендациям врожденный буллезный эпидермолиз не является противопоказанием для вакцинации. Наоборот, дети с ВБЭ имеют совокупность причин, увеличивающих риск развития вакциноконтролируемых инфекций, что требует проведения своевременной иммунизации (Мурашкин Н.Н. с соавт., 2019; Bardhan, A. et. al., 2020). В Российской Федерации вакцинация детей с ВБЭ затруднена в связи с

редкой встречаемостью генодерматоза и дефицитом опыта специалистов в ведении пациентов, а также распространенным среди врачей «настороженным» отношением к вакцинации данной категории больных.

Обзор современной мировой и отечественной литературы подтвердил отсутствие исследований по оценке эффективности и безопасности вакцины от ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Это обусловило актуальность, научную и практическую значимость диссертационной работы. Результаты исследований способствовали разработке рекомендаций по вакцинации детей с ВБЭ.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность вакцинации против ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Задачи исследования

1. Провести анализ вакцинального статуса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.
2. Оценить тяжесть течения ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.
3. Провести анализ показателей иммунного ответа у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, перенесших ветряную оспу.
4. Оценить переносимость вакцины от ветряной оспы пациентами с врожденным буллезным эпидермолизом.
5. Оценить уровень защитных антител у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом после введения первой и второй дозы вакцины на основании лабораторных показателей.
6. На основании полученных данных разработать рекомендации по вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Научная новизна

Впервые в России проведено изучение охвата иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок.

Впервые у детей с врожденным буллезным эпидермолизом выполнено изучение уровня *IgG* к *VZV* после перенесённой ветряной оспы.

Впервые на основании регистрации поствакцинальных реакций проведена оценка безопасности вакцины от ветряной оспы у детей с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза.

Впервые проведено изучение уровней антител у детей с врожденным буллезным эпидермолизом после вакцинации от ветряной оспы.

Полученные результаты позволили разработать рекомендации по иммунопрофилактике ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в ходе исследовательской работы, свидетельствуют о низком охвате иммунизацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом. Установлено, что у детей с ВБЭ ветряная оспа имеет склонность к осложнённому течению. Выполненное исследование показало хороший профиль безопасности и эффективности вакцины от ветряной оспы у детей с ВБЭ. Таким образом, своевременная иммунизация данной категории пациентов снижает риск развития вакциноуправляемых заболеваний и кожных инфекций, осложняющих течение ВБЭ. На основании полученных данных разработаны рекомендации по вакцинопрофилактике от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное ретроспективное и проспективное исследование, в ходе которого был изучен вакцинальный статус детей с ВБЭ. Детям, перенесшим ветряную оспу, выполнены оценка течения заболевания и анализ иммунного ответа по уровню антител. Всем пациентам, направленным на вакцинацию, дана клиничко-лабораторная характеристика, а также определены уровни защитных антител у этой группы пациентов после введения первой и второй дозы вакцины. Проведена оценка безопасности вакцины от ветряной оспы и разработаны рекомендации по иммунизации данной категории больных.

Статистические методы использовались в соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Охват иммунизацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом характеризуется низкими показателями в связи с частыми медицинскими отводами от вакцинации, которые выдают педиатры и дерматологи, курирующие данную категорию пациентов.

2. Ветряная оспа у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом имеет склонность к среднетяжёлому и тяжёлому развитию, осложняющему течение основного заболевания и, зачастую, сопровождается вторичным инфицированием раневых поверхностей.

3. Результаты лабораторных исследований свидетельствуют о достаточной степени напряжённости иммунного ответа после перенесённой ветряной оспы у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

4. Вакцина от ветряной оспы показала хороший профиль безопасности у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом: не было зарегистрировано острых аллергических реакций, ухудшения основного заболевания, появления высыпаний, свойственных ветряной оспе у всех участников исследования; минимальные поствакцинальные реакции в виде покраснения, болезненности и субфебрилитета отмечены у малого процента участников.

5. Дети с врождённым буллёзным эпидермолизом продемонстрировали высокую степень иммунологической эффективности вакцинации от ветряной

оспы: у 88,5% детей после введения первой дозы и у 94% детей после введения второй дозы сформировался достаточный уровень защитных антител.

6. Тяжёлое поражение кожного покрова, наличие отклонений лабораторных показателей не должны являться показанием к медицинским отводам от вакцинации детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, иммунизацию которых необходимо проводить, учитывая противопоказания и все правила техники вакцинации данной категории больных.

Внедрение результатов работы в практическую деятельность

Рекомендации используются в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Областная детская клиническая больница».

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс ординаторов 1 года обучения федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного количества пациентов в группах с учетом орфанного характера патологии. В ходе работы проведен необходимый объем клинических и лабораторных исследований. Для обработки полученных данных задействованы современные статистические методы.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены в рамках I научно-практической конференции Южного федерального округа «Дерматологические чтения в педиатрии» (Краснодар, 2021), IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (Смоленск, 2022), образовательного проекта: Школа здоровья детей: эксперты о вакцинопрофилактике (Москва, 2023).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, в том числе в одном журнале, цитируемом международной базой данных Scopus.

Личный вклад автора

Автором проведён обзор литературы по данной научной проблеме, определены цель и задачи научного исследования, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн, сформированы группы для каждого этапа работы, выполнена клиническая работа с пациентами, проведены создание, обработка, анализ базы данных и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объёма проведенных исследований, 3 глав собственных исследований, заключения, основных выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 130 источников, среди которых 60 отечественных и 70 иностранных, приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 28 рисунками и 6 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в период с декабря 2020 г. по ноябрь 2022 г. в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Выполнение исследования осуществлялось в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (заведующий отделением - д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин).

В исследование были включены дети с установленным диагнозом: врожденный буллезный эпидермолиз. Диагноз выставлялся на основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины (локального статуса кожного патологического процесса). Для верификации клинической формы ВБЭ проводилось генетическое исследование.

В соответствии с дизайном исследования был проведен анализ 150 историй болезни пациентов с ВБЭ (82 девочки и 68 мальчиков). Возраст детей варьировал от 12 мес. до 17 лет 8 мес. (средний возраст - $6,7 \pm 4$). В исследовании приняло участие 130 пациентов из регионов Российской Федерации, 20 - из стран ближнего зарубежья.

В ходе ретроспективного этапа исследования на основании анализа вакцинального статуса участников были сформированы две группы. Группа 1 ($n=16$) - дети с ВБЭ, перенесшие ветряную оспу. Группа 2 ($n=51$) – участники

проспективного этапа исследования, получившие вакцину от ветряной оспы. В дальнейшем из группы 2 было сформировано две подгруппы: группа 2А ($n=51$) - пациенты, получившие сначала первую дозу вакцины; группа 2Б была представлена 49 участниками, так как двое детей выбыло из исследования. Пациенты группы 2Б получили первую и вторую дозы вакцины.

Вакцинальный статус пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом

Охват вакцинацией определяли по двум показателям: полноте и своевременности вакцинации. Вакцинацию считали проведенной в полном объеме, если ребенок на момент госпитализации был привит против всех инфекций в соответствии с национальными календарями профилактических прививок. Своевременной считали вакцинацию, выполненную в срок или в течение 6 мес. от рекомендованного национальными программами иммунизации. Факт и сроки проведения вакцинации определяли на основании анамнестических сведений, приведенных в истории болезни или иной медицинской документации.

Оценка тяжести ветряной оспы у пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом

Оценка тяжести ветряной оспы проводилась исходя из анамнестических данных, собранных со слов родителей. Согласно критериям оценки степени тяжести ветряной оспы по клиническим признакам (Тимченко В.Н., 2001) выделялись три формы течения заболевания: лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая форма.

Оценка тяжести течения врождённого буллёзного эпидермолиза у пациентов, направленных на вакцинацию

При осмотре кожных покровов, их придатков и слизистых оболочек учитывалось наличие характерных для буллёзного эпидермолиза высыпаний.

Тяжесть клинических проявлений оценивалась в соответствии со шкалой Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severityscore, BEBS) (Адаскевич В.П., 2014).

Лабораторные методы исследования

В ходе исследования оценивались показатели клинического анализа крови. Для определения уровней альбумина, с-реактивного белка, железа использована аппаратура UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA), определение уровня ферритина проводилось на аппарате Architect i100SR (Abbott, USA).

Концентрацию *IgG* к *VZV* в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора Liaison *VZV IgG*, где нижний порог чувствительности теста равен 150 мМЕ/мл.

Характеристика вакцины от ветряной оспы, противопоказания к вакцинации

В одной прививочной дозе (0,5 мл) вакцины для профилактики ветряной оспы в качестве действующего вещества содержится живой аттенуированный вирус *Varicella Zoster* (штамм *Oka*) в количестве $\geq 10^{3,3}$ БОЕ³. Вакцина предназначена для подкожного и внутримышечного введения в область дельтовидной мышцы или переднебоковую поверхность бедра. Вакцинация включает введение двух доз вакцины с интервалом не менее 6 недель между введениями.

Противопоказания, в том числе временные, для вакцинации от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом:

1. Системные реакции гиперчувствительности к компонентам вакцины в анамнезе;
2. Выраженная общая и местная реакция (температура выше 40 С, отёк, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения) на предыдущее введение вакцины;
3. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний;
4. Лимфопения (уровень лейкоцитов менее 1200/мм³);
5. Пациенты перед началом или после (не ранее, чем через 2 нед.) баллонной дилатации пищевода и других оперативных вмешательств.

Оценка безопасности иммунизации вакциной от ветряной оспы

В соответствии с методическими рекомендациями по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации, оценку нежелательных явлений после вакцинации от ветряной оспы у пациентов с ВБЭ проводили в определённые временные интервалы для своевременной регистрации поствакцинальных реакций: в первые 30 минут для выявления острых аллергических реакций, с 1 по 5 сутки для регистрации местных обычных реакций, с 5 по 15 сутки для выявления системных реакций после введения вакцины (Таточенко В.К., 2020).

Статистические методы исследования

Математический и статистический анализ выполнен в операционной системе Windows 7 (Microsoft, США), осуществлён с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

С использованием критерия Шапиро-Уилка проведено определение нормальности распределения. Сравнение количественных данных выполнено с помощью критериев Манна-Уитни (в случае независимых выборок) и Уилкоксона (в случае связанных выборок). Оценка качественных данных проведена с использованием критерия хи-квадрат (в случае независимых выборок) и Макнемара (в случае связанных выборок). Различия оценивались как достоверные при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведён по методу ранговой корреляции Спирмена.

Дизайн исследования

Основные этапы проведённого исследования представлены на рисунке 1.

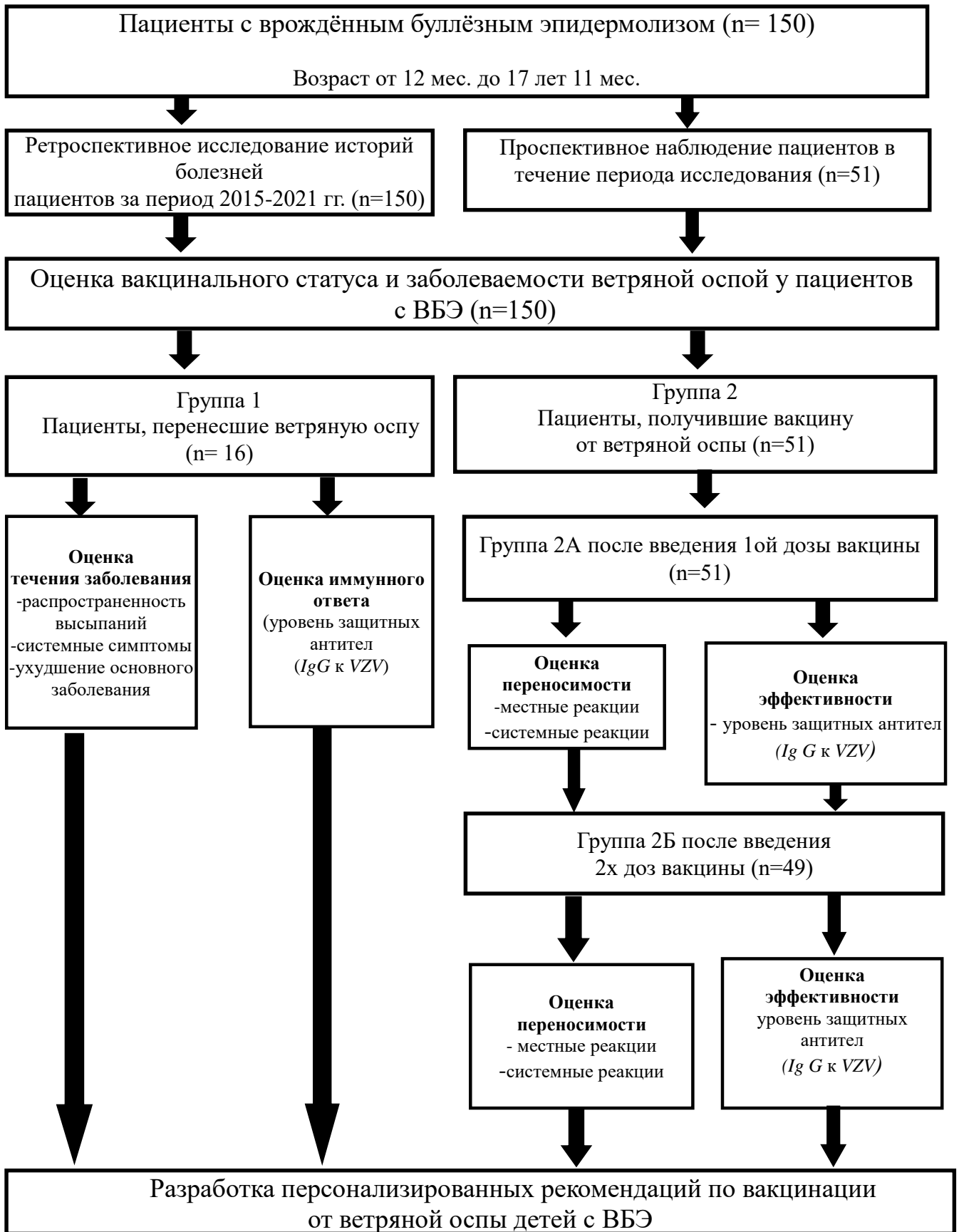


Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включённых в исследование

Проведен анализ 150 историй болезней пациентов с ВБЭ, поступивших в дерматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2019 по 2021 гг. Из них 130 пациентов были направлены из 52 регионов Российской Федерации, 12 детей - из Узбекистана, 6 – из Казахстана, по 1 ребенку поступило из Таджикистана и Азербайджана.

Дистрофическая форма ВБЭ была диагностирована у 95 (63%) детей, простой тип ВБЭ отмечен у 51 (34%) ребенка, синдром Киндлер – у 4 (3%) детей (рисунок 2). Диагноз устанавливался на основании жалоб, клинической картины, а также подтверждался результатами генетического исследования.

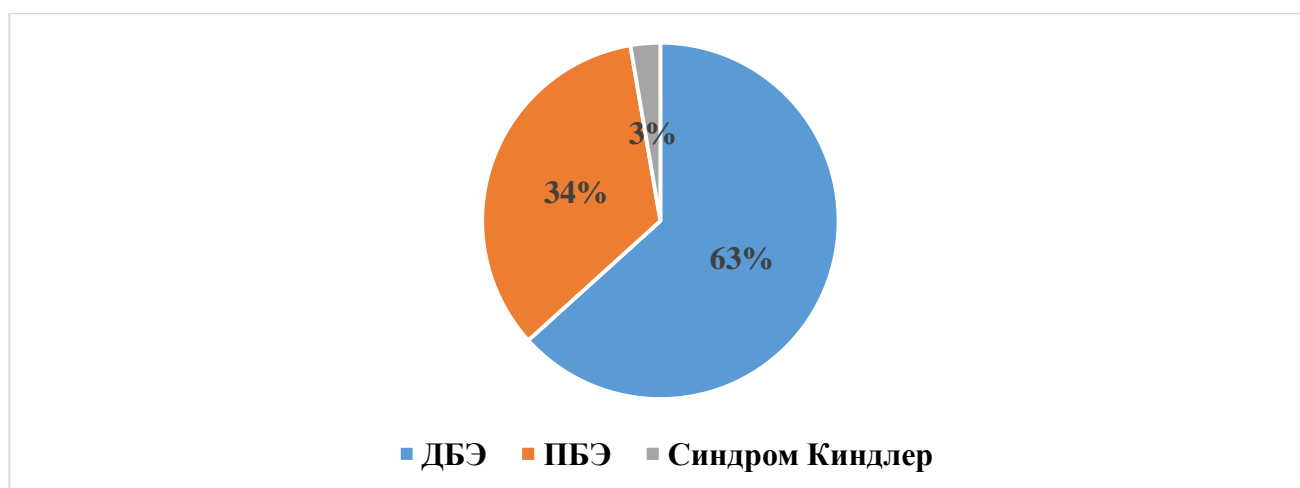


Рисунок 2. Распределение пациентов по типам врождённого буллёзного эпидермолиза

Помимо поражения кожного покрова и слизистых оболочек, различные типы ВБЭ характеризовались мультисистемными осложнениями, среди которых наиболее часто были диагностированы заболевания желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, дисфункция билиарного тракта, хронические запоры) - 65 детей (43,3%); патология зубов и полости рта (множественный кариес, дентина, хронический периодонтит, хронический пульпит, отложения на зубах) – у 47 (31,3%). Белково-энергетическая недостаточность разной степени тяжести выявлена у 56 (37,3%) пациентов, осложнения со стороны органа зрения (кератопатия, ретинопатия, миопия, астигматизм) у 27 (18%), железодефицитная анемия - у 64 (42,7%) детей (рисунок 3).

У большинства детей, было диагностировано сразу несколько заболеваний, являющихся осложнением ВБЭ, что особенно было характерно для пациентов с дистрофической формой болезни. Учитывая тяжелое течение кожного процесса и наличие полиорганной патологии, пациенты с ВБЭ требуют мультисистемного терапевтического подхода.

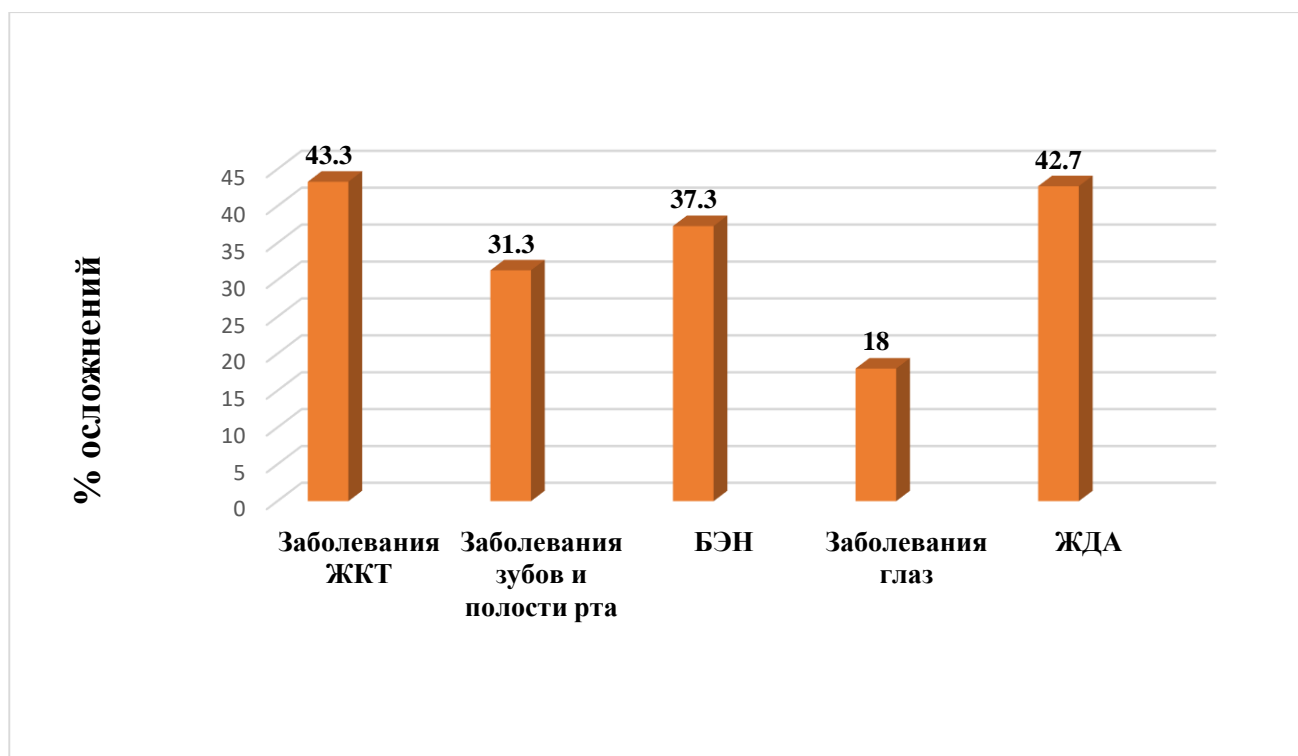


Рисунок 3. Распространенность сопутствующих состояний при врожденном буллезном эпидермолизе

В ходе проспективного этапа исследования среди участников, направленных на вакцинацию от вируса ветряной оспы, дистрофическая форма буллезного эпидермолиза диагностирована у 42 пациентов, простая форма - у 9 детей.

При простой форме ВБЭ кожный патологический процесс локализовался, преимущественно, в местах механического давления и был представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корками, мелкими рубцами. В ряде случаев отмечалось поражение слизистой ротовой полости в виде пузырей и эрозий. У пациентов с генерализованной доминантной формой заболевания наблюдались дистрофические изменения ногтевых пластин.

При дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза клиническая картина характеризовалась обширными областями поражения кожного покрова, где типичными клиническими проявлениями были генерализованные пузырьные элементы диаметром от нескольких сантиметров до нескольких десятков сантиметров с дряблой крышкой, содержащие серозное, серозно-геморрагическое, а также гнойное содержимое. Пузыри имели особенность к слиянию и формированию гигантских эрозивных поверхностей (рисунок 4,5).

Проведена оценка тяжести заболевания в соответствии со шкалой Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS). Среднее значение индекса BEBS у детей с дистрофической формой ВБЭ составило $67,5 \pm 14,9$, в то время как среднее значение индекса у детей с простой формой составило $21,9 \pm 10,9$ ($p < 0,001$) (рисунок 6).



Рисунки 4, 5. Очаги поражения кожи при дистрофической форме врождённого буллёзного эпидермолиза

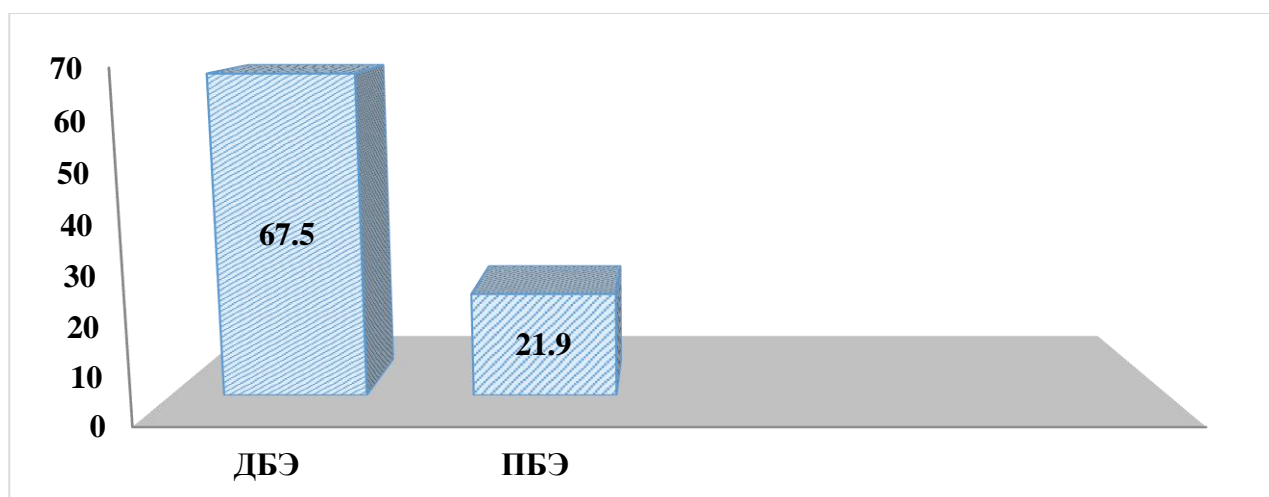


Рисунок 6. Сравнение среднего значения индекса BEBS между детьми с дистрофической и простой формами врождённого буллёзного эпидермолиза (%)

Проведен анализ ряда клинических и биохимических показателей крови. Согласно полученным результатам у пациентов с ВБЭ наиболее часто встречались: анемия, гипоальбуминемия, снижение уровней железа, ферритина, превышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (рисунок 7).

Таким образом, дистрофическая форма ВБЭ, наблюдавшаяся у подавляющего большинства пациентов, характеризовалась тяжёлым течением болезни в виде обширных персистирующих эрозивных дефектов кожного покрова, мультиорганными осложнениями, а также рядом лабораторных отклонений.

Перечисленные особенности течения ВБЭ могут способствовать развитию вторичного иммунодефицитного состояния, увеличивая риск инфекционных осложнений.

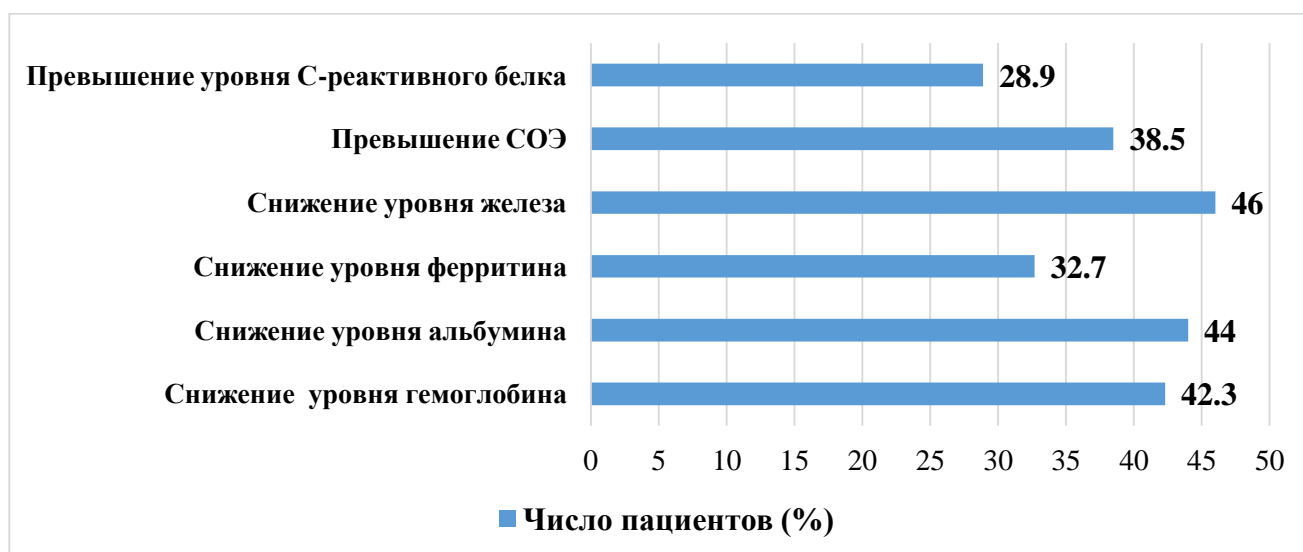


Рисунок 7. Соотношение пациентов, имеющих отклонения в лабораторных показателях крови

Вакцинальный анамнез пациентов, включённых в исследование

Анализ вакцинального статуса 150 детей показал, что более половины участников – 77 детей (51%) не были привиты до поступления в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». 28 детей (19%) были частично иммунизированы, чаще всего с отставанием от графика. Только 45 (30%) пациентов получили своевременную и полную, в соответствии с Национальными календарями иммунизации, защиту от вакциноуправляемых инфекций по месту жительства (рисунок 8).



Рисунок 8. Охват вакцинацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, включённых в исследование (%)

До поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России дети наиболее часто были привиты против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, реже — против кори, краснухи и эпидемического паротита. Наиболее редко дети с ВБЭ были вакцинированы против гемофильной и пневмококковой инфекций, гриппа (таблица 1).

Независимо от места проживания наиболее частой причиной отказа от вакцинации детей с ВБЭ был медицинский отвод, выданный в первые месяцы жизни в связи с тяжестью заболевания и пролонгированный на дальнейшие годы, несмотря на стадию компенсации болезни. Отвод от иммунизации наиболее часто предоставлялся педиатрами и дерматологами, как в отдаленных регионах, так и в крупных городах РФ.

Таблица 1

Охват иммунизацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным календарям профилактических прививок

Инфекции	Полнота (абс.)	Своевременность (абс.)
Туберкулез	9	7
Вирусный гепатит В	8	6
Пневмококковая инфекция* (n=127)	5	5
Гемофильная инфекция	2	2
Дифтерия	19	16
Столбняк	29	16
Коклюш	29	16
Полиомиелит	29	16
Корь	12	11
Краснуха	12	11
Эпидемический паротит	12	11
Грипп** (n=129)	1	1
Ротавирусная инфекция*** (n=4)	4	4
Вирус папилломы человека**** (n=1)	1	1

Примечание:

<*> — кроме пациентов с гражданством Таджикистана; <*> — кроме пациентов с гражданством Таджикистана, Узбекистана, Азербайджана; <***> —

рассчитано для пациентов с гражданством Таджикистана и Узбекистана; <****>
 — рассчитано для пациентов с гражданством Узбекистан.

Особенности течения ветряной оспы и результаты анализа иммунного ответа у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом

По данным анамнеза у 16 пациентов (группа 1) ветряная оспа была в анамнезе, из них 8 пациентов с дистрофической и 8 с простой формой ВБЭ. На момент течения ветряной оспы возраст детей варьировал от 6 мес. до 7 лет (средний возраст $7,6 \pm 4,2$)

По данным опроса у 9 детей (56,25%), переболевших ветряной оспой, количество элементов было немногочисленным, у 7 детей (43,74%) отмечались множественные элементы, у 6 детей (37,5%) имелись высыпания на слизистых. Наличие симптомов интоксикации наблюдалось у 9 детей (56,25%), утяжеление течения основного заболевания - у 10 детей (62,5%). В 3 случаях (18,75%) течение ветряной оспы у детей осложнилось вторичной инфекцией.

В соответствии с анамнестическими сведениями тяжесть течения ветряной оспы у детей с ВБЭ можно расценить, как легкую у 5 пациентов (31,25%), среднетяжелую – у 8 (50%). Тяжелое течение отмечалось у 3 детей (18,75%) группы 1 (рисунок 9).

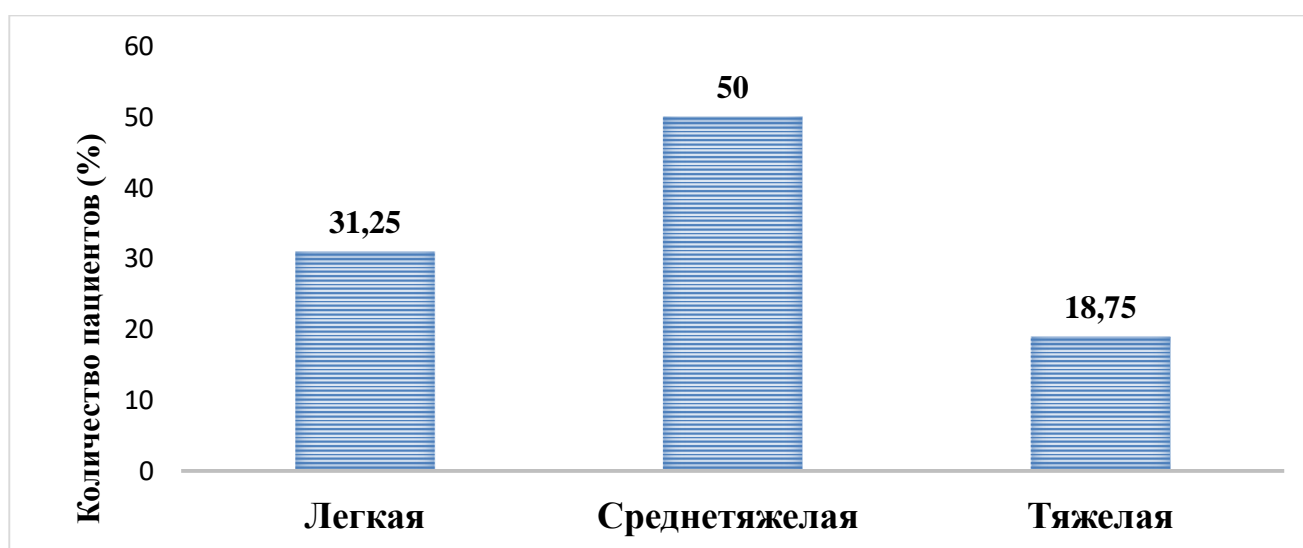


Рисунок 9. Тяжесть течения ветряной оспы у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом

Таким образом, более половины детей обследованной группы имели среднетяжёлое и тяжёлое течение ветряной оспы, сопровождавшееся ухудшением основного заболевания

Последующее исследование уровня антител класса G к вирусу ветряной оспы у детей группы 1 показало, что у 15 детей (94 %) сформировался защитный

уровень (≥ 150 мМЕ/мл), у одного ребенка (6%) уровень антител оказался ≤ 150 мМЕ/мл (таблица 2).

Таблица 2. Показатели иммунного ответа у детей с разными формами ВБЭ, перенесших ветряную оспу

Параметры	Дети с простой формой ВБЭ (n=8)		Дети с дистрофической формой ВБЭ (n=8)		p
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	0,75-6	4,5 (3,9; 5,2)	0,5-8	2,25 (1,9; 5)	0,38
Период, прошедший с момента окончания болезни, лет	1-14	5,0 (2,8; 10,5)	4-12	7,5 (4,0; 9,5)	0,68
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМЕ/мл	1 (12,5%)		0		-
Уровень IgG к VZV до 4000 мМЕ/мл	731-2248	1487,0 (939; 1773,5)	971-3988	2124 (1516; 3617,0)	0,061*
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМЕ/мл	1 (12,5%)		1 (12,5%)		1,0

* тенденция к статистической значимости различий

Таким образом, подавляющее большинство детей с врождённым буллёзным эпидермолизом продемонстрировало достаточную напряженность иммунного ответа после перенесённой ветряной оспы.

Результаты оценки безопасности вакцинации детей с врождённым буллёзным эпидермолизом от ветряной оспы

Оценка нежелательных явлений после вакцинации от ветряной оспы у детей с ВБЭ проводилась последовательно в группе 2А и 2Б. В течение первых 30 минут поствакцинального периода у всех детей группы 2А и 2Б не было отмечено острых аллергических реакций. Во второй временной интервал местные реакции в виде болезненности, и гиперемии в месте инъекции были зарегистрированы у 12 (23%) детей группы 2А и у 10 (19%) детей группы 2Б. На

6-7 сутки третьего периода наблюдения у 6 (12%) детей группы 2А и у 7 (14%) группы 2Б отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр (рисунки 10,11).

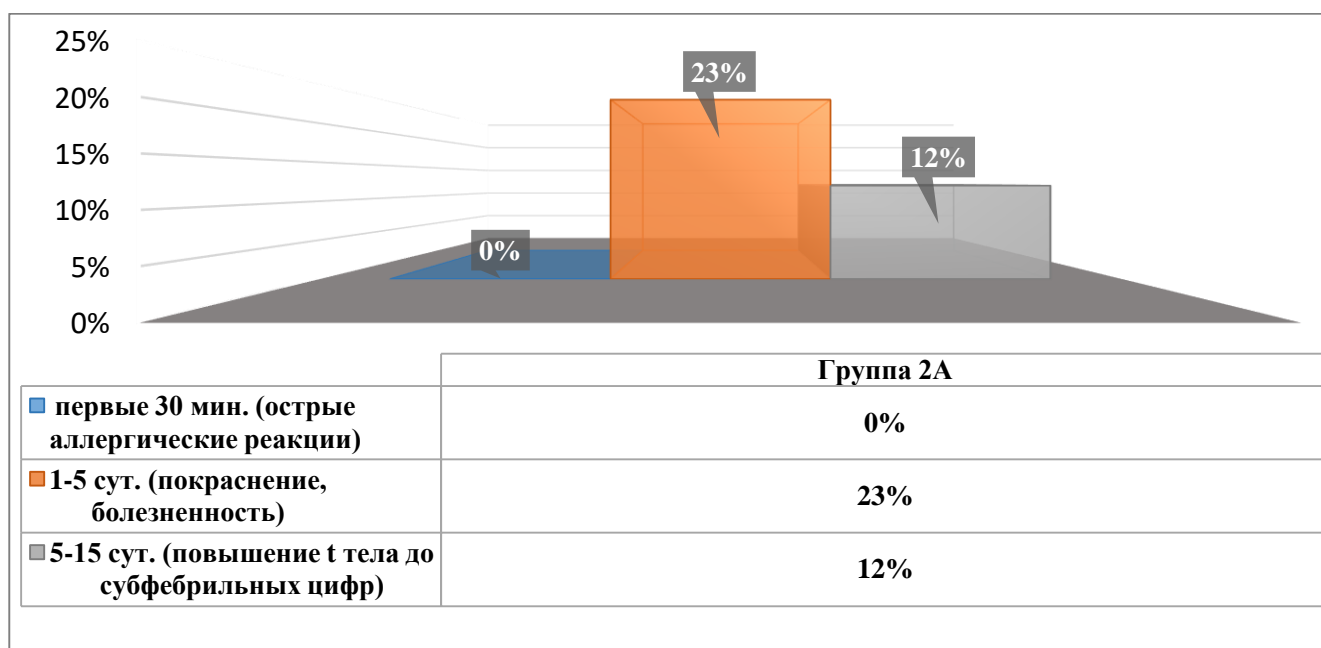


Рисунок 10. Оценка нежелательных явлений иммунизации против ветряной оспы после введения первой дозы вакцины

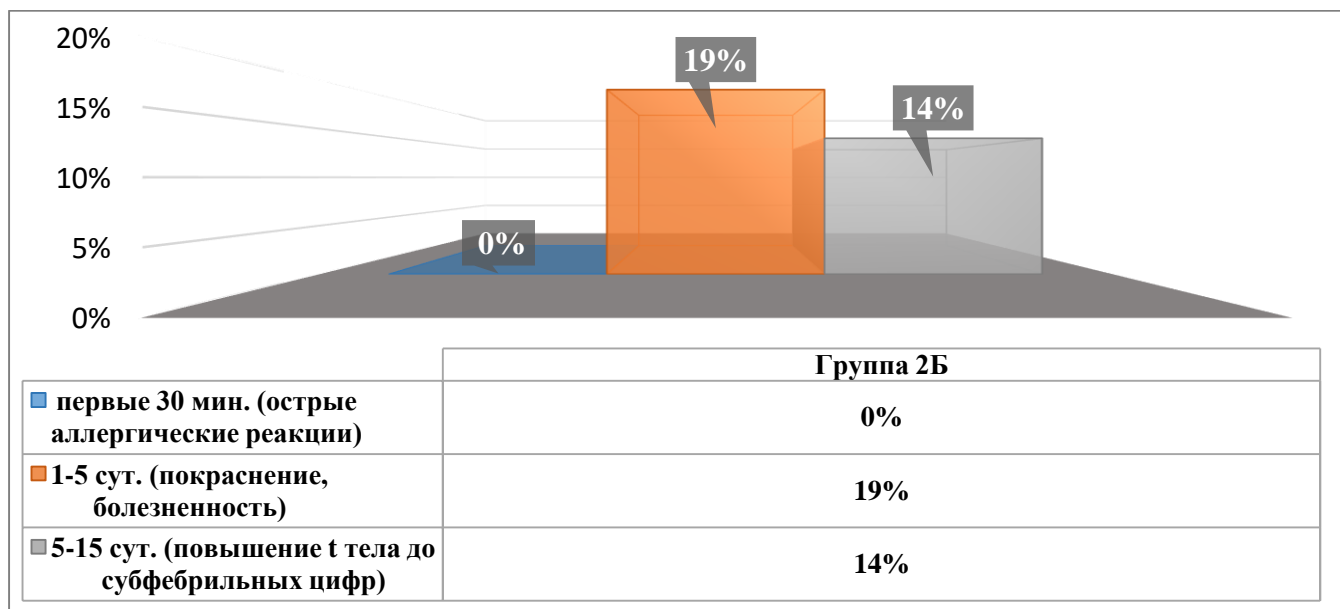


Рисунок 11. Оценка нежелательных явлений иммунизации против ветряной оспы после введения второй дозы вакцины

Ни у одного пациента в группах 2А и 2Б не было зафиксировано высыпаний, характерных для ветряной оспы и/или ухудшения основного заболевания в поствакцинальном периоде.

Оценка эффективности вакцинации от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом

После введения первой дозы вакцины от ветряной оспы у 45 (88,5 %) детей группы 2А сформировались защитные антитела, у 6 (11,5 %) - уровень *IgG* к вирусу ветряной оспы не достиг защитного и оказался менее 150 мМЕ/мл (таблица 3).

Таблица 3. Характеристика иммунного ответа у детей, получивших первую дозу вакцины от ветряной оспы

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n=9)		Дети с дистрофической формой БЭ (n=42)		P
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	1,5-8,4	4,3 (3,3;5,5)	1,1-16,8	4,8 (3,4;10,4)	0,16
Доля детей с титром <i>IgG</i> к VZV выше 4000 мМЕ/мл, %	0		4 (9,5%)		-
Уровень <i>IgG</i> к VZV до 4000 мМЕ/мл	59-3899	400 (297;548)	79-3765	1019,5 (612,5; 2164,3)	0,09
Доля детей с титром <i>IgG</i> к VZV ниже 150 мМЕ/мл	2 (22,2%)		4 (9,5%)		0,34

После введения второй дозы вакцины у 46 (94%) детей группы 2Б отмечен достаточный уровень антител к вирусу ветряной оспы, у 3 (6%) детей он оставался ниже защитного (таблица 4).

Таблица 4. Характеристика иммунного ответа у детей, получивших вторую дозу вакцины от ветряной оспы

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n=9)		Дети с дистрофической формой БЭ (n=40)		P
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	2,4-9,4	5,1 (4,1;6,8)	1,9-17,2	5,6 (4,2;10,2)	0,25
Доля детей с титром <i>IgG</i> к VZV выше 4000 мМЕ/мл, %	0		5 (12,5%)		-
Уровень <i>IgG</i> к VZV до 4000 мМЕ/мл	114-3348	908 (643;1278)	134-3786	1567 (948,5;2520,5)	0,12
Доля детей с титром <i>IgG</i> к VZV ниже 150 мМЕ/мл	1 (11,1%)		2 (5%)		0,54

На основании проведенного исследования следует отметить, что у большинства участников уже после получения первой дозы вакцины сформировался достаточный уровень антител, введение второй дозы способствовало выработке антител еще у трех пациентов, у которых ранее уровень IgG VZV не обеспечивал защиту от инфекции. У трех участниц, имеющих разные формы и тяжесть течения ВБЭ, с отсутствием или минимальными отклонениями в лабораторных показателях, не произошло формирования достаточного иммунного ответа.

Таким образом, у 94% детей с ВБЭ после полного курса вакцинации выработались антитела, способные предохранить от заражения вирусом ветряной оспы.

Анализ корреляционных зависимостей между уровнем IgG к VZV и рядом лабораторных показателей

Для обнаружения возможной связи между уровнем сформировавшихся после вакцинации антител к вирусу ветряной оспы и рядом клинических и биохимических показателей крови выполнен анализ корреляционных зависимостей.

Статистический анализ показал отсутствие корреляции между уровнями IgG к VZV и гемоглобина ($p=0.835$); (рисунок 12).

Не обнаружено корреляции между уровнями IgG к VZV и СОЭ ($p=0.711$); (рисунок 13).

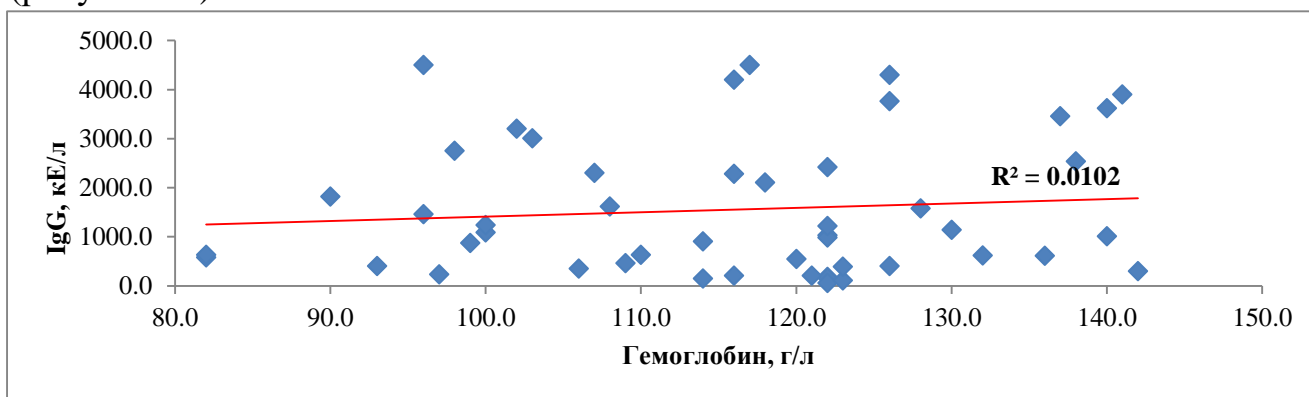


Рисунок 12. Корреляция между уровнями IgG к VZV и гемоглобина

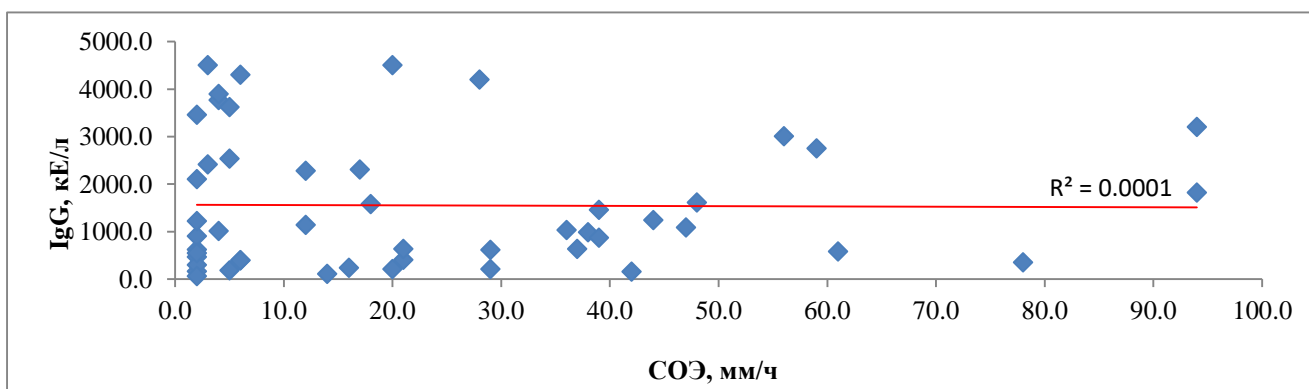


Рисунок 13. Корреляция между уровнями IgG к VZV и СОЭ

Также статистической корреляционной связи не выявлено между уровнями *IgG* к *VZV* и альбумина ($p=0.858$), не обнаружено корреляции между уровнями *IgG* к *VZV* и СРБ ($p=0.95$); (рисунки 14,15).

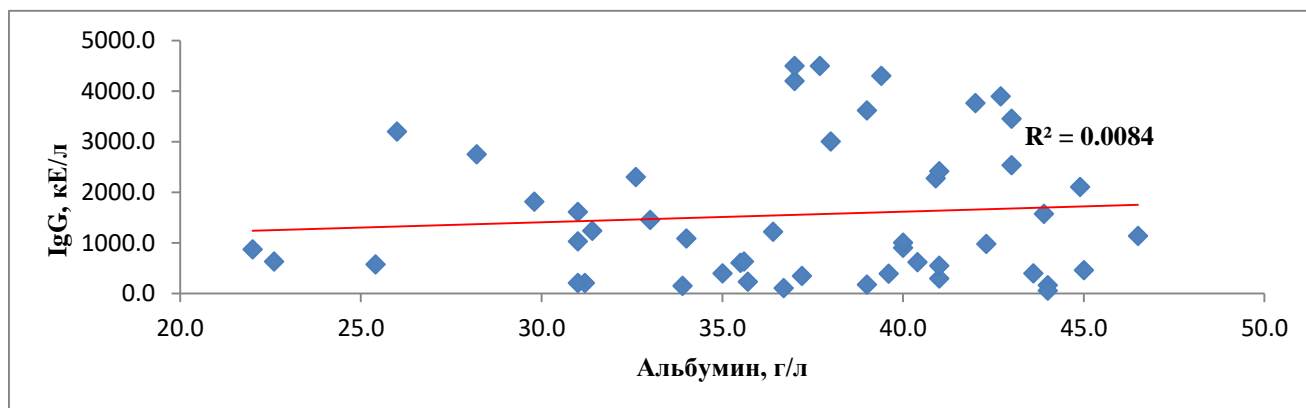


Рисунок 14. Корреляция между уровнями *IgG* к *VZV* и альбумина

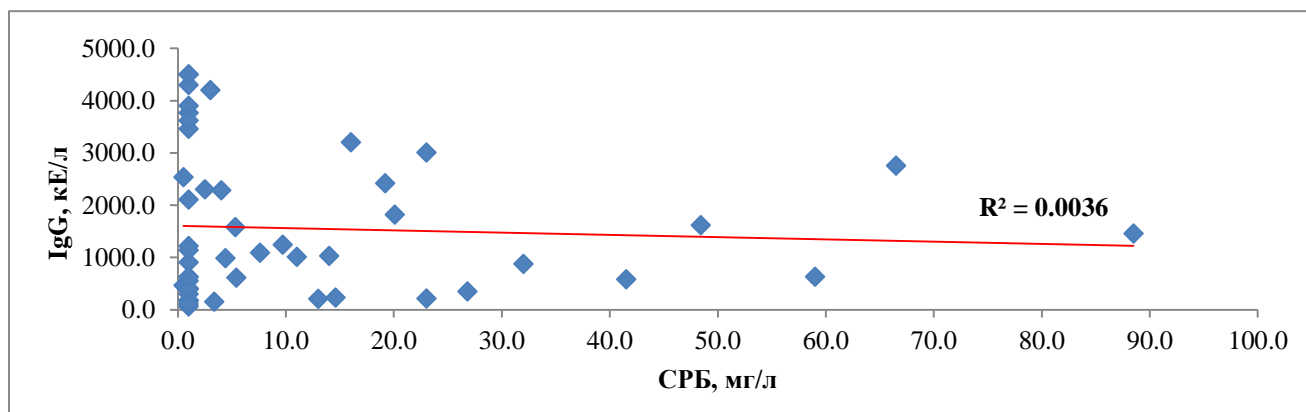


Рисунок 15. Корреляция между уровнями *IgG* к *VZV* и С-реактивного белка

Результаты статистического анализа корреляционных связей демонстрируют отсутствие зависимостей между заданными показателями.

Таким образом, можно сделать вывод, что появление и уровень антител к вирусу ветряной оспы в ответ на вакцинацию у пациентов с ВБЭ не зависят от, зачастую, имеющихся у них отклонений ряда гематологических и биохимических показателей и не должны являться противопоказанием к иммунизации данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с врождённым буллёзным эпидермолизом характерен низкий охват иммунизацией. Только 30% детей получили своевременную и полную вакцинацию по месту жительства, 19% - были частично иммунизированы, чаще всего, с отставанием от графика, 51% детей не были иммунизированы в соответствии с национальными календарями профилактических прививок.

2. Более чем у половины детей с врождённым буллёзным эпидермолизом (68,7%), перенесших ветряную оспу, наблюдалось тяжелое и среднетяжелое, осложненное течение заболевания. Наличие симптомов интоксикации наблюдалось у 56,2%, ухудшение течения основного заболевания - у 62,5% детей, вторичное инфицирование – в 18,7% случаев

3. У 94% пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом, перенесших ветряную оспу, сформировались антитела *IgG* к *VZV*, при этом у 12,5% отмечен высокий титр антител – более 4000 мМЕ/мл.

4. В раннем поствакцинальном периоде у всех участников исследования не отмечено острых аллергических реакций. Местные реакции (болезненность, гиперемия в месте инъекции) в течение 1-5 суток были зарегистрированы у 23% детей после введения первой дозы вакцины и у 19% после введения второй дозы. Отсроченные поствакцинальные реакции с 5 по 15 сутки отмечались у 12% после введения первой дозы и у 14% после введения второй дозы вакцины, только в форме повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Ни у одного пациента не было отмечено появления высыпаний, характерных для ветряной оспы, аллергических реакций, ухудшения течения основного заболевания в поствакцинальном периоде.

5. На фоне проведённой вакцинации наличие защитных антител выявлено у 88,5 % детей после введения первой дозы и у 94 % после введения второй дозы вакцины, что сопоставимо с популяционными данными об эффективности вакцины.

6. Детям с врожденным буллезным эпидермолизом, независимо от формы заболевания, рекомендована обязательная и своевременная иммунизация от ветряной оспы. Тяжесть кожного процесса, отклонения гематологических и биохимических параметров крови (низкие уровни гемоглобина и альбумина, высокие показатели скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка) не являются противопоказанием для вакцинации от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом. Важным условием проведения процедуры вакцинации является строгое соблюдение правил вакцинации у данной категории больных, а также учёт противопоказаний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует отказаться от широкой практики медицинских отводов от вакцинации детей с врожденным буллезным эпидермолизом, которые предоставляются, в основном, педиатрами и дерматологами, наблюдающими эту сложную категорию больных.

2. Тяжёлое поражение кожного покрова, анемия, гипоальбуминемия, маркеры воспаления (повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка) не являются противопоказанием к иммунизации и не влияют на её эффективность, однако вакцинацию необходимо осуществлять на фоне контролируемых мер симптоматического и поддерживающего лечения.

3. Процедура вакцинации у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом должна проводиться строго в условиях прививочного кабинета с

соблюдением правил выполнения профилактических прививок у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом:

- введение препарата в место с наименьшей степенью поражения кожи вдали от пузырей, эрозий, очагов свежего рубцевания;
- обработка кожи только антисептическими растворами промокательными движениями, исключая использование спиртосодержащих средств и трение кожи;
- живую вакцину от ветряной оспы необходимо вводить глубоко подкожно, при этом, не захватывая кожную складку, а аккуратно придерживая и расправляя кожу во время инъекции
- приложить стерильный ватный тампон к месту инъекции, не используя адгезивные пластыри

4. Противопоказаниями к иммунизации детей с врождённым буллёзным эпидермолизом от ветряной оспы являются:

- системные реакции гиперчувствительности к компонентам вакцины в анамнезе;
- выраженная общая и местная реакция (температура выше 40 С, отёк, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения) на предыдущее введение вакцины;
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний;
- лимфопения (уровень лимфоцитов менее $1200/\text{мм}^3$)
- планируемая или проведенная баллонная дилатация пищевода или другие оперативные вмешательства (вакцинация проводится не ранее, чем через 2 нед.)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕТАЦИИ

1. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Пильгуй Э.И. Охват иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным программам профилактических прививок: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20(5):396-401. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i52314>
2. Пильгуй Э.И., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Галицкая М.Г., Ясаков Д.С. Особенности течения ветряной оспы и вакцинация детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса *Varicella zoster*: результаты ретроспективного и проспективного исследования. Медицинский алфавит. 2022;(27):45-49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>
3. Пильгуй Э.И., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Ясаков Д.С. Иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вируса ветряной оспы: результаты проспективного исследования.

Медицинский алфавит. 2022;(27):57-60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>

4. Пильгуй Э.И., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Иммунизация от ветряной оспы ребёнка с врождённым буллёзным эпидермолизом. Российский педиатрический журнал. 2021;24(4):272. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-243-288>

5. Пильгуй Э.И., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Оценка вакцинального статуса и старт иммунизации у пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом. Дерматология в России. 2021: 1 (S1):27. <https://doi: 10.14427/j.dr.2021.74453>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БЭН - белково-энергетическая недостаточность
 ВБЭ – врождённый буллёзный эпидермолиз
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» - федеральное государственное автономное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
IgG VZV – иммуноглобулин G к вирусу ветряной оспы
Varicella Zoster Virus (VZV) – вирус ветряной оспы