

МЕСТО ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА В КАЛЕНДАРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИИ

О. В. ШАМШЕВА, И. В. КОНОВАЛОВ, Г. Б. ФАЙНГЕРЦ, В. Ф. УЧАЙКИН

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА, МОСКВА

206 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет, страдающие различными хроническими соматическими заболеваниями, были привиты против гриппа и дифтерии, столбняка, коклюша или против гриппа, паротита и кори одновременно в разные части тела. Выявлено гладкое течение поствакцинального периода во всех случаях. Побочные реакции слабой и средней силы отмечались в 10% случаев при одновременной вакцинации против гриппа, дифтерии и столбняка и в 2,7% случаев при вакцинации против гриппа, кори и паротита, что соответствует этим показателям у здоровых детей. Протективные антитела выработались на все компоненты используемых в исследовании вакцин в 100% случаев.

Ключевые слова: вакцинация против гриппа, вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная Гриппол®, дети

УДК @

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей Московского факультета РГМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-01-55

PLACE OF INFLUENZA VACCINATION IN THE PROPHYLACTIC VACCINATION CALENDAR IN RUSSIA

O. V. SHAMSHEVA, I. V. KONOVALOV, G. B. FAYNGERTS, V. F. UCHAYKIN

RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

206 children aged from 6 months to 16 years suffering from various chronic somatic diseases were vaccinated against influenza and diphtheria, tetanus, pertussis or against influenza, parotiditis and measles at the same time in different parts of the body. In all cases a smooth post-vaccination course was registered. Adverse effects of low and medium severity were observed in 10% of cases after simultaneous vaccination against influenza, diphtheria and tetanus, and in 2,7% of cases after influenza, measles and parotiditis vaccination, which corresponds to these parameters in healthy children. Protective antibodies were generated to all vaccine components used in the study in 100% of cases.

Key words: influenza vaccine, trivalent inactivated polymer-subunit vaccine Grippol®, children

Вакцинация против гриппа в нашей стране является общепринятой мерой профилактики. Согласно приказу МЗ РФ, вакцинопрофилактика гриппа включена в календарь профилактических прививок и проводится с 6 до 23 месяцев жизни, а также детям дошкольного и школьного возраста, в том числе проживающим в образовательных и интернатных учреждениях всех ведомств, в домах ребенка, детских домах. Для предупреждения возникновения заболевания гриппом новорожденных детей в возрасте до 6 месяцев особенно важно иммунизировать взрослых, находящихся в тесном контакте с этими детьми. С этой же целью показана иммунизация лиц, контактирующих с детьми в больницах, детских коллективах, в домашних условиях.

Столь раннее введение вакцинации против гриппа в календарь связано с тяжелым течением заболевания у детей, обусловленное первой встречей с вирусом. Заболевание в неиммунном организме нередко протекает в гипертоксической форме с явлениями гриппозной энцефалопатии, геморрагического отека легких, являющихся ведущими причинами летального исхода при гриппозной инфекции [1]. С другой стороны доказано, что вакцинация детей раннего возраста против гриппа приводит к снижению частоты заболеваемости средним отитом на 30% и использованию антибиотиков на 35% [2–4]. Существует понятие коллективного иммунитета, когда вакцинация приводит к снижению заболеваемости гриппом не только среди вакцинированных, но и среди невакцини-

рованных лиц при условии охвата прививками не менее 60% коллектива. В частности, как указывает Харвиц, вакцинация школьников привела к снижению заболеваемости ОРВИ у членов их семей на 42%, а у невакцинированных одноклассников на 80%.

Эти обстоятельства выдвигают задачу вакцинопрофилактики гриппа у детей в число первостепенных для практического здравоохранения. Однако на пути реализации этой задачи стоят многие нерешенные вопросы. И, прежде всего, это — негативное отношение педиатров к введению в календарь новых прививок, в том числе против гриппа, когда детям ранее не болевшим гриппом и не вакцинированным необходимо вводить не одну, как взрослым, а две дозы вакцины с интервалом 30 дней [5–13].

Между тем, сегодня накоплен достаточно большой опыт развитых стран, включивших вакцинопрофилактику гриппа в календарь профилактических прививок. Так, в США с марта 2003 года вакцинация против гриппа проводится всем детям с 6 до 23 месяцев и детям из групп риска с 24 мес. до 18 лет.

Страны Европейского союза, за исключением Латвии, Литвы и Эстонии, вакцинируют против гриппа детей старше 6 месяцев из группы риска (с хронической соматической патологией) и пожилых (старше 65 лет). В Бельгии и ряде других стран рекомендуется вакцинация беременных женщин, а также медицинских работников и лиц, уха-

живающих за больными, то есть имеющих профессиональный риск заражения.

В Японии первоначальная стратегия по контролю за гриппозной инфекцией состояла в максимальной защите японского общества в целом путем массовой узаконенной вакцинации школьников 6—15 лет, которые, как известно, являются основным источником проникновения вируса гриппа в семьи [14]. С середины 1970-х до конца 1980-х гг. уровень охвата прививками варьировал от 50 до 85%. Однако, в 1987 г. новый закон позволил родителям отказываться от вакцинации детей, и охват прививками резко снизился, а с 1994 г. вакцинация школьников против гриппа была официально отменена.

В результате с 1987 года отмечалось повышение, а с 1994 года резкое нарастание общего количества избыточных смертей среди детей раннего возраста. За период с 1995 г. по 1999 г. ежегодно регистрировалось 50—100 летальных случаев от гриппозной энцефалопатии. Таким образом, было высказано предположение, что вакцинация школьников является эффективной мерой защиты от гриппа детей раннего возраста и, начиная с 2003 года, вакцинация против гриппа была вновь включена в календарь профилактических прививок, однако проводилась уже среди различных возрастных групп. Охват вакцинацией против гриппа в 2003 г. составил 9,6% среди грудных детей, 40,1% — среди детей 1—6 лет, 23,6% — среди школьников 7—13 лет, 12,1% — среди лиц 14—64 лет и 52,7% — среди лиц в возрасте 65 лет и старше [Miura N., 2004]. В последние годы наблюдается увеличение охвата вакцинацией против гриппа детей раннего возраста, что в сочетании с широким использованием ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппа, привело к снижению смертности среди этих детей [15, 16].

Другим камнем преткновения на пути реализации календаря прививок являются многочисленные противопоказания к вакцинации по причине нарушенного здоровья, ложные представления о напряженности календаря профилактических прививок, сомнения в отношении способности иммунной системы ребенка ответить адекватным формированием протективного иммунитета.

В то же время существует достаточно большой зарубежный и Российский опыт применения гриппозных вакцин, в том числе и у детей с нарушенным здоровьем [1, 17—20]. Проведенные исследования свидетельствуют о безопасности инактивированных противогриппозных вакцин у пожилых [21—23], больных ювенильным диабетом [24], бронхиальной астмой [25], ВИЧ-инфицированных [26], оперированных по поводу пересадки сердца [27].

Несомненно, что для определения места вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок необходимо продолжать исследования в данном направлении с оценкой реактогенности и иммуногенности современных противогриппозных вакцин, а также их сочетания с другими вакцинами календаря, в том числе у детей с хронической патологией.

Целью нашей работы было изучить показатели специфического иммунного ответа и побочные реакции при од-

новременном введении вакцины против гриппа и препаратов календаря профилактических прививок у детей с нарушенным состоянием здоровья.

Материалы и методы исследования

Против гриппа было провакцинировано 206 детей в возрасте 6 месяцев — 4-х лет и 14—16 лет. Мальчиков было 84, девочек — 122.

Все 150 детей в возрасте 6 месяцев — 4-х лет жизни имели различную патологию, в т.ч. 111 — поражение центральной нервной системы (болезнь Дауна, детский церебральный паралич, перинатальная энцефалопатия, задержка психомоторного развития), 12 — врожденные пороки сердца и кардиомиопатию, 22 — аллергические заболевания (в периоде ремиссии), 4 — наследственные заболевания мочевыводящих путей (гидронефроз), 18 — рахит, 9 — гипотрофию, 14 — заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов (вне обострения), 1 ребенок был с гастроэнтерологической патологией (хронический гастродуоденит) и 7 — от матерей-носительниц вирусного гепатита С и ВИЧ-инфицированных матерей. Группу сравнения составили 25 практически здоровых детей.

Среди 56 подростков 14—16 лет 26 детей были «практически здоровы», у остальных 30 детей наблюдались следующие отклонения в состоянии здоровья: вегето-сосудистая дистония (10), врожденный порок сердца (1), артериальная гипертензия (1), атопический дерматит в периоде ремиссии (2), инфекция мочевыводящих путей (вне обострения) (3), заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов (вне обострения) (4), хронический гастродуоденит (3), патология зрения (12), эндокринная патология (ожирение и поражение щитовидной железы) (3).

Первоначальный отбор пациентов в исследование осуществлялся согласно критериям включения и исключения. Основным критерием включения в исследование являлась вакцинация ребенка против соответствующих инфекций (дифтерия, столбняк, коклюш) согласно календарю профилактических прививок РФ. Для вакцинации против гриппа в предэпидемический осенне-зимний сезон отбирались дети в возрасте 6 месяцев — 16 лет, основным критерием исключения в этом случае было наличие острой инфекции, обострения хронического заболевания, аллергические реакции на куриный белок или предшествующие вакцинации.

В исследовании использовались отечественные вакцины АКДС, АДС, АДС-М, ОПВ, а также полимер-субъединичная тривалентная гриппозная вакцина Гриппол®.

42 ребенка в возрасте 6 месяцев — 4-х лет были привиты только против гриппа двукратно по 0,25 мл с интервалом 28—30 дней.

54 ребенка в возрасте 6 месяцев — 4-х лет были привиты только против дифтерии, столбняка, коклюша (31 ребенок получил V3 АКДС и 23 ребенка — ревакцинацию АКДС).

40 детей в возрасте 6 месяцев — 4-х лет были привиты одновременно в разные части тела против гриппа и против дифтерии, столбняка, коклюша (20 детей получили одно-

временно перорально полиомиелитную вакцину). Из них 8 детей получили V1 АКДС, 9 — V2 АКДС, 14 — V3 АКДС и 9 детей были ревакцинированы АКДС. 6 детей получили однократно 0,5 мл противогриппозной вакцины, остальные дети были привиты против гриппа двукратно в дозе 0,25 мл с интервалом 28—30 дней.

14 детей в возрасте 1—2 лет получили живую паротитно-коревую вакцину одновременно с противогриппозной вакциной в дозе 0,5 мл.

19 детей в возрасте 14—16 лет были ревакцинированы одновременно в разные части тела против дифтерии, столбняка (АДС-М — вакцина) и гриппа.

37 подростков в возрасте 14—16 лет были ревакцинированы против кори и паротита живой паротитно-коревой вакциной и одновременно в другую часть тела вакцинированы против гриппа.

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 инструкций, прилагаемых к препаратам.

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. Оценивались местные и общие вакцинальные реакции. Местные реакции, а именно уплотнение тканей, гиперемия, не превышающая 8 см в диаметре, отек (не более 5 см), болезненность в месте введения вакцины, появлялись сразу после введения препарата и проходили в течение 1—3 дней. К общим вакцинальным реакциям относили повышение температуры, кратковременную интоксикацию (недомогание, головную боль, нарушения сна и аппетита). Общие вакцинальные реакции разделялись на:

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

При отсутствии температуры и других клинических проявлений нормальной вакцинальный процесс считался бессимптомным.

В работе использовались методы, необходимые для оценки иммуногенности вакцин. 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 °С 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 ($\times 100$).

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 °С. 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) [28].

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» и «Паротит-скрин» (ЗАО Биотехнологическая компания «Биорсервис») в лаборатории Института вирусных препаратов им. О. Анджaparидзе. 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 ОП. При ОП меньше 0,2 сыворотка считалась отрицательной, а пациент считался «серонегативным». Сыворотки, при исследовании которых ОП составляла 0,2—0,8, расценивались как содержащие антитела к соответствующему вирусу в низких концентрациях, а обследуемые пациенты относились к группе «условно защищенных». Значения ОП выше 0,8 для исследуемой

сыворотки приравнивало пациентов к группе «защищенных».

Для оценки иммуногенности гриппозных вакцин путем постановки реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по стандартной методике с использованием исследуемых образцов сывороток в лаборатории ГИСК им. Л.А. Тарасевича 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 не холерных вибрионов и прогревали при 56 °С в течение 30 минут. РТГА ставили на микропланшетах с 0,75% эритроцитами 1(0) группы человека.

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.

Результаты и их обсуждение

42 ребенка в возрасте 6 месяцев — 4-х лет, ранее не прививавшиеся и не болевшие гриппом, получили вакцину Гриппол® двукратно с интервалом 28—30 дней по 0,25 мл. Клинические проявления оценивались после первого и после второго введения. Необходимо отметить, что на второе введение ни у одного ребенка не было отмечено никаких проявлений (местного и общего характера).

На первое введение у 2-х детей отмечался кратковременный подъем температуры без явлений интоксикации и применения жаропонижающих препаратов. Нормальная температура была у подавляющего большинства детей (95,2%).

Среди изменений местного характера у 3-х детей отмечалась небольшая гиперемия кожи в месте инъекции, также не требующая медицинских вмешательств. У 2-х из 3-х детей в поствакцинальном периоде отмечался субфебрилитет.

Таким образом, бессимптомно вакцинальный процесс протекал у 39 детей раннего возраста, привитых вакциной Гриппол® (92,9%).

54 ребенка в возрасте 6 месяцев — 4-х лет получили вакцину АКДС, в т.ч. 31 ребенок получил V3 АКДС и 23 были ревакцинированы в установленные календарем профилактических прививок сроки. Температурные реакции сильной степени выраженности с признаками интоксикации (недомогание) отмечались у 3-х детей (у одного ребенка на вакцинацию и у 2-х на ревакцинацию), не требовали госпитализации и проходили после приема жаропонижающего препарата в соответствующей возрасту дозировке. Кратковременные подъемы температуры до фебрильных цифр отмечались еще у 4-х детей после вакцинации АКДС и не требовали лечебных вмешательств. 47 детей (87%) были с нормальной температурной реак-

цией после вакцинации и ревакцинации — 26 (83,9%) и 21 ребенок (91,3%) соответственно.

В качестве проявления нарушений местного характера стоит отметить наличие у одного ребенка гиперемии кожи в месте инъекции после введения V3 АКДС на фоне подъема температуры до фебрильных цифр.

Таким образом, после вакцинации и ревакцинации АКДС бессимптомно вакцинальный процесс протекал у 47 детей раннего возраста (87%).

40 детей в возрасте 6 месяцев — 4-х лет были привиты против дифтерии, коклюша и столбняка одновременно в разные части тела с инактивированной полимер-субъединичной трехвалентной противогриппозной вакциной Гриппол®. При этом 20 детей получили оральную полиомиелитную вакцину.

Вакцинальный процесс оценивался после первого и второго введения противогриппозной вакцины. На второе введение ни у одного ребенка не было отмечено никаких реакций.

Температурная реакция при первом введении противогриппозной вакцины одновременно с АКДС отмечалась у 4-х детей, причем у одного ребенка средней степени выраженности с проявлением недомогания (на V3 АКДС) и требовала назначения жаропонижающего препарата в соответствующей возрасту дозировке. У трех детей (2 — на V3 АКДС и 1 — на V1 АКДС) температура была субфебрильной и кратковременной, не требующей лечебных вмешательств. При этом нарушения местного характера в виде гиперемии кожи в месте инъекции отмечались только у этих детей: у одного ребенка в месте введения противогриппозной вакцины и у 2-х — в месте введения V3 АКДС.

Таким образом, вакцинальный процесс протекал бессимптомно у 36 (90%) детей раннего возраста, получивших сочетанную вакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша и гриппа.

Согласно календарю профилактических прививок, подростки 14 лет должны были получить третью ревакцинацию против дифтерии и столбняка. Однако анализ прививочных карт показал, что часть детей более старшего возраста не получила ревакцинацию против дифтерии и столбняка в течение последних 7 лет. Поэтому в исследовании приняли участие 19 подростков 14—16 лет. Все они получили третью ревакцинацию против дифтерии и столбняка (АДС-М) и вакцину Гриппол® в разные части тела.

Температурная реакция наблюдалась у 4-х детей (21,1%), при этом фебрильных цифр достигала у 3-х человек, сопровождалась нарушением общего состояния в виде недомогания или головной боли и требовала применения жаропонижающих препаратов в соответствующей возрасту дозировке. Нормальная температурная реакция зарегистрирована у 15 детей (78,9%).

Среди нарушений местного характера стоит выделить объективные и субъективные проявления. Так, 8 подростков жаловались на болезненность в месте инъекций: у трех из них отмечалась болезненность в местах введения

обеих вакцин разной степени выраженности и сопровождалась отеком в месте введения противогриппозной вакцины, а также нарушением общего состояния и температурной реакцией.

Таким образом, 3 из 19 детей (15,8%) имели сочетанную вакцинальную реакцию, потребовавшую назначения жаропонижающего препарата.

5 подростков (26,3%) жаловались на болезненность средней степени выраженности в месте введения противогриппозной вакцины в течение 1–2 дней после вакцинации, не сопровождающуюся какими-либо объективными нарушениями в виде гиперемии, отека или подъема температуры.

Таким образом, у 9 подростков (47,3%) отмечались субъективные в виде болезненности (26,3%) и объективные (21,1%) нарушения общего и местного характера, включая температурную реакцию после одновременного введения вакцины против дифтерии, столбняка и противогриппозной вакцины в разные части тела.

Первичную вакцинацию против кори и паротита с использованием живой паротитно-коревой вакцины одновременно с вакциной против гриппа (однократно в дозе 0,5 мл учитывая анамнез и предыдущие вакцинации против гриппа) получили 14 детей в возрасте 1–2 лет.

Ни у одного ребенка не было отмечено каких-либо реакций общего или местного характера.

37 подростков 14–16 лет были привиты одновременно в разные части тела живой паротитно-коревой и вакциной Гриппол®.

Только у одного подростка отмечалась слабая болезненность в местах инъекций противогриппозной и живой паротитно-коревой вакцин в течение первого дня после вакцинации и появление небольшой припухлости околоушных слюнных желез на 6 день после вакцинации. Все реакции прошли в течение 1–2 дней и не требовали лечебных вмешательств.

Таким образом, бессимптомно вакцинальный процесс протекал у подавляющего большинства подростков (97,3%) и у всех детей в возрасте 1–2 лет (100%), получивших одновременно в разные части тела противогриппозную и живую паротитно-коревую вакцину.

Анализ полученных данных показал, что наличие патологии не утяжеляло течение вакцинального процесса. Так, в группе детей с нарушенным состоянием здоровья реакции в месте введения вакцин отмечались в 23% случаев и были слабой и средней степени выраженности. При этом на вакцину Гриппол® реакции отмечались у 4-х детей 14–16 лет (6,8%). Все остальные местные реакции были связаны с ведением АКДС у 3-х детей и АДС-М у 11 детей: отек (4), гиперемия (3), болезненность (9).

У 2 детей (2,2%) с вегето-сосудистой дистонией, миопией, отставанием в физическом развитии реакции были сочетанные.

Тяжелых общих реакций в группе детей с нарушенным здоровьем не было ни у одного ребенка. У 5 детей (8%), из которых 2 ребенка имели органическое поражение

ЦНС и 3 подростка — минимальные проявления вегето-сосудистой дистонии, отмечался подъем температуры до субфебрильных цифр в течение первых 2-х дней после вакцинации на третьем введении АКДС и ревакцинацию АДС-М.

Таким образом, вакцинальный процесс протекал гладко у подавляющего большинства детей с хронической патологией, получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и дифтерии, коклюша, столбняка или гриппа и кори, паротита (71,2%). В 28,8% случаев (17 детей) отмечались местные и общие реакции слабой и средней степени выраженности. Все реакции проходили самостоятельно и не требовали лечения.

Аналогичные данные получены Харит С.М. [29], 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. Вундцеттель Н.Н. (2006) показала, что процент сильных реакций на АКДС не превышает 21,7% [30].

При введении субъединичных гриппозных вакцин у лиц разных возрастных групп, по данным литературы, развитие вакцинальных реакций отмечается в среднем в 6,6–20% случаев, включая и детей с хроническими заболеваниями [31, 32].

Изучение показателей специфического иммунитета к вирусу гриппа до вакцинации выявило антитела в защитном титре к тому или иному исследуемому типу вируса в 21–75% случаев. Анализ полученных данных показал, что все дети младше 4-х лет оказались серонегативными ко всем штаммам вируса гриппа, в то время как дети от 6 до 16 лет в 35–59% случаев уже имели защитный уровень противогриппозных антител в основном к штаммам А(Н1N1) и В, что связано с их длительной циркуляцией в предыдущие годы, а также с вакцинацией в прошлом. Аналогичные данные получены Ольховиковой Е.А., выявившей в 35–50% случаев противогриппозные антитела в защитных титрах у подростков до вакцинации [33].

Через 28 дней после вакцинации во всех группах наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) нарастание среднегогеометрического титра антител. Так, у привитых детей, исходный уровень антител, в крови которых был < 20 , среднегогеометрические титры выросли после вакцинации до 1:100 к штамму Н1N1, 1:252 — к штамму Н3N2 и 1:51 — штамму В.

Частота 4-х кратного прироста антител через месяц после иммунизации была несколько выше у лиц с исходно низкими титрами антител только по отношению к вирусу А(Н3N2), к остальным вирусам этот показатель был выше у лиц с исходно высокими уровнями антител (> 40).

Количество лиц с титрами антител > 40 после вакцинации было достоверно выше к двум вакцинным штаммам вируса гриппа А и составило 67,8 и 91,3% ($t = 4,9–6,2$) среди исходно серонегативных детей. Что касается вируса гриппа В, то в данной группе детей этот показатель составил 40%.

Таким образом, вакцина Гриппол®, отличаясь от всех других инактивированных вакцин низким содержанием

гемагглютининов, у детей, страдающих различной соматической патологией, через 28 дней после иммунизации дает статистически достоверное нарастание СГТА во всех группах наблюдения, а также статистически достоверное увеличение доли лиц с защитным титром антител > 40 к двум штаммам вируса гриппа А; этот показатель был несколько ниже в отношении вируса гриппа В.

Данные других авторов также указывают на способность детей с хронической соматической патологией выработать защитные уровни противогриппозных антител [31, 34]. По данным Балаболкина И.И., вакцинация детей с бронхиальной астмой приводит к нарастанию доли лиц с защитным титром антител к вирусу гриппа в 81—98% случаев [32].

Изучение уровней специфических антител к дифтерийному анатоксину до вакцинации показало, что в 27% случаев антитела не определялись (дети, ранее не вакцинированные против дифтерии и столбняка), в 7% уровень их был низкий и в 11% — средний. У оставшихся 45% детей уровни специфических антител были высокими (1:1280 и выше). Как после вакцинации, так и после ревакцинации высокие значения титров антител наблюдались уже в 93% случаев, повышение титров отмечалось у всех детей с исходно низкими значениями титров антител.

Введение столбнячного анатоксина (в составе АКДС или АДС-М) привело к нарастанию доли лиц с высокими титрами специфических антител с 83 до 100%.

По данным Харит С.М. (2001), способность к адекватному специфическому иммунному ответу на дифтерийный анатоксин у детей с хроническими заболеваниями сохранена и не отличается от таковой у здоровых детей [29]. Васильева Г.В. показала, что дети с системными заболеваниями соединительной ткани вырабатывают защитные титры противодифтерийных и противостолбнячных антител, сохраняющиеся 5 и более лет [28].

Сыворотки детей с целью определения уровня специфических антител к коревому и паротитному антигенам находятся в работе.

Заключение

Полученные нами результаты показали, что одновременная вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гриппа, а также кори, паротита и гриппа не приводит к возникновению тяжелых местных и общих реакций, а также вакцинассоциированных осложнений у детей раннего возраста и у подростков, страдающих хронической соматической патологией. Об этом свидетельствует гладкое течение вакцинального процесса у подавляющего количества привитых, вне зависимости от вида патологии, причем возникающие при этом реакции являются кратковременными, и лишь в единичных случаях требуют применения симптоматических средств.

При сравнении частоты вакцинальных реакций у детей 6 месяцев — 4-х лет, привитых только против гриппа (42 ребенка) и привитых против гриппа в сочетании с вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша (40 де-

тей) существенной разницы не определяется: гладко вакцинальный процесс протекал у 92,9 и 90% детей соответственно. Аналогичные результаты получены и при сравнении частоты вакцинальных реакций в группе детей привитых одновременно против дифтерии, столбняка, коклюша и против гриппа с группой детей привитых только против дифтерии, столбняка и коклюша: вакцинальных реакций не было у 90 и 87% детей соответственно.

Одновременная вакцинация против гриппа и кори, паротита показала, что в группе первично вакцинированных детей (1—2 лет) и в группе ревакцинированных подростков (14—16 лет) частота встречаемых вакцинальных реакций незначительна и не требует каких-либо вмешательств (0 и 2,7% соответственно).

Следует отметить, что максимальное количество вакцинальных реакций местного и общего характера встречалось в группе подростков 14—16 лет, привитых против гриппа и дифтерии, столбняка. Бессимптомно вакцинальный процесс протекал у 52,7% подростков. В 21,1% случаях отмечались объективные нарушения местного и общего характера разной степени выраженности и сочетаний, еще в 26,2% отмечались жалобы на болезненность в местах инъекций.

Что касается иммуногенности вакцин, то все дети выработали протективные антитела на все компоненты используемых в исследовании вакцин.

Таким образом, одновременная вакцинация против гриппа, дифтерии, столбняка, коклюша или гриппа, паротита и кори детей 6 месяцев — 4-х лет и подростков 14—16 лет, страдающих различными соматическими заболеваниями, клинически безопасна, протекает без поствакцинальных осложнений, с частотой вакцинальных реакций не превышающей частоту реакций у здоровых детей, и сопровождается выработкой специфических антител до протективного уровня во всех случаях. Данная схема может быть рекомендована в календарь профилактических прививок, начиная с 6-ти месячного возраста.

Литература:

1. Glezen W.P., Couch R.B. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974—76 // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — 298. — P. 587—592.
2. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children / R.B. Belshe et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 338. — P. 1405—1412.
3. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care / D.A. Clements et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1995. — V. 149. — P. 1113—1117.
4. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine administered to infants at 2, 4, and 6 months of age. The Kaiser-UCLA Vaccine Study Group / D.P. Greenberg et al. // *Vaccine.* — 1996. V. 14. — № 8. — P. 811—816.
5. Гендон Ю.З. Инактивированная расщепленная гриппозная вакцина «Ваксигрип» (обзор литературы) // *Вакцинация.* — 2000. — №11. — С. 3—11.
6. The plea against annual influenza vaccination? «The Hoskins» Paradox revisited / W.E. Beyer et al. // *Vaccine.* — 1998. — V. 16. — № 20. — P. 1899—2098.
7. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine / J.R. Grootuis et al. // *Pediatrics.* — 1991. — V. 87. — P. 823—828.

8. Palache A.M. Influenza vaccine: a reappraisal of their use // *Drugs*. — 1997. — V. 54. — P. 841–856.
9. Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children / P.A. Piedra et al. // *Vaccine*. — 1993. — V. 11. — P. 718–724.
10. Potter C.W. Attenuated influenza virus vaccines // *Med. Virol.* — 1994. — P. 279–292.
11. Antigenicity and reactogenicity of influenza A/USSR/77 virus vaccines in children / P.F. Wright et al. // *Review of Infectious Diseases*. — 1983. — V. 5. — P. 758–764.
12. Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: an overview of age-related antigenicity and reactogenicity / P.F. Wright et al. // *J. Infect. Dis.* — 1977. — V. 136. — P. S731–S741.
13. Wyeth — Ayerst ca Influenza Vaccine Study Group. Evaluation of bivalent live attenuated influenza A vaccines in children 2 months to 3 years of age: safety, immunogenicity and dose-response / W.C. Gruber et al. // *Vaccine*. — 1997. — V. 15. — №12–3. — P. 1289–1488.
14. Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: можно ли с ней бороться // *Вопр. Вирусологии*. — 1998. — №1. — С. 43–46.
15. Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Бектимиров Т.А. и др. // *Журн. Микробиол.* — 2000. — №2. — С. 50–54.
16. Петров Н.А., Василенко С.К. Современное разнообразие вирусов гриппа А человека на молекулярном уровне // *Молекул. генетика*. — 1990. — №1. — С. 3–10.
17. Генетика вирусов гриппа / Под ред. П. Пейлза, Д.У. Кингстбери. — М.: Медицина, 1986. — 333 с.
18. Грипп / Под. Ред. Г.И. Карпухина. — СПб.: Гиппократ, 2001. — 358 с.
19. Структура антигенных вирусов гриппа А (H3N2) 1982–1986 гг. / Л.С. Сандахчиев и др. // *Докл. АН*. — 1989. — Т. 308, №2. — С. 477–481.
20. Об итогах специфической профилактики острых респираторных заболеваний и гриппа В в г. Когалым в эпидемическом сезоне 1998–1999 г.г. / Н.Н. Иващенко и др. // *Иммунология*. — 2000. — № 3. — С. 5–26.
21. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population / E.D. Bernstein et al. // *Vaccine*. — 1999. — V. 17. — P. 82–94.
22. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization / J.P. Mully et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — V. 121. — P. 947–952.
23. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988–1989: clinical and serological data / M. Odell et al. // *Gerontology*. — 1999. — V. 39. — P. 109–116.
24. Systemic and local immune responses after parenteral influenza vaccination in juvenile diabetic patients and healthy controls: results from a pilot study / A.S. El-Madhun et al. // *Vaccin*. — 1998. — V. 16. — №2. — 3. — P. 115–328.
25. Influenza vaccination on patients with asthma: effect on peak expiratory flow, asthma symptoms and use of medication / A.H. Ahmed, K.G. Nicholson, V.S. Hammersley, J. Kent // *Vaccine*. — 1997. — V. 15. — № 9. — P. 937–1046.
26. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial / S.A. Tasker et al. // *Vaccine*. — 1998. — V. 16. — № 9–10. — P. 871–1064.
27. Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation / D. Admon et al. // *Vaccine*. — 1997. — V. 15. — № 14. — P. 1489–1594.
28. Противодифтерийный и противостолбнячный иммунитет у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Г.В. Васильева и др. // *Детские инфекции*. — 2004. — № 3. — С. 9–11.
29. Клиническая характеристика дифтерийного вакцинального процесса у детей с хроническими заболеваниями / С.М. Харит и др. // *Детский доктор*. — 2001. — № 3. — С. 11–14.
30. Вундцеттель Н.Н. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, туберкулеза, коклюша и столбняка: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2006.
31. Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2001.
32. Эффективность вакцины Гриппол для профилактики гриппа у детей с бронхиальной астмой / И.И. Балаболкин и др. // *Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция: Материалы конференции*. — М., 27–28 мая, 2004. — С. 6–7.
33. Эффективность вакцинации против гриппа в различных возрастных группах / Е.А. Ольховикова и др. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2003. — № 3. — С. 42–44.
34. Результаты многоцентрового исследования по оценке реактогенности вакцины Инфлювак в условиях массовой иммунизации против гриппа / Г.А. Ельшина и др. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2002. — № 3–4. — С. 51–55.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КРАСНУХИ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИВОЙ, ПРОИЗВОДСТВА ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МЗ РФ У ДЕТЕЙ

А. А. ЦААН¹, А. Н. МИРОНОВ¹, И. В. ФЕЛЬДБЛЮМ²,
Д. С. БУШМЕНКОВ¹, А. А. РОМАНОВА¹, Е. С. СИДОРЕНКО¹

ФГУП «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ПО МЕДИЦИНСКИМ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ «МИКРОГЕН» МЗ РФ¹,
ГОУ ВПО ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ АК. А.Е. ВАГНЕРА РОСЗДРАВА²

Клинические исследования эффективности Вакцины против краснухи культуральной живой, на основе вакцинного штамма RA 27/3, проведены у детей двух возрастных групп, в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок: 6 лет и 12 месяцев. У детей в возрасте 12 мес. проведено сравнительное изучение отечественной вакцины против краснухи.