

На правах рукописи

АРЗЯМОВА
ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ
ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА
У ДЕТЕЙ СО СТОЙКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2007



003061524

Работа выполнена на кафедре детских болезней медицинского факультета Российского университета дружбы народов в Морозовской детской городской клинической больнице

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Л Г Кузьменко

Официальные оппоненты доктор медицинских наук,
профессор М.П Костинов
доктор медицинских наук,
профессор Ф С Харламова

Ведущая организация.
ГУ МНИИ эпидемиологии и микробиологии им Г Н Габричевского МЗ РФ

Защита состоится «27 сентября» 2007 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета К 212. 203 14 на кафедре детских болезней РУДН по адресу г Москва 4-ый Добрынинский пер д 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г Москва, ул Милухо-Маклая д 6)

Автореферат разослан «27 сентября» 2007 г

Ученый секретарь
Диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Л В Пушко

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы:

Вакцинация является самым эффективным средством предупреждения инфекций. Однако известно, что введение вакцин далеко не безразлично для организма ребенка. Известно, что вакцинный препарат не только создает специфический иммунный ответ, но и вызывает в организме иммунную перестройку, снижение неспецифической резистентности, развитие поствакцинальных осложнений (Meelgaard B et al 1997, WHO 2000, В П Брагинская 1990, В И Рыбка 1991). Особое внимание привлекают внимание дети с нарушением иммунитета. Имеются данные, о высоком риске возникновения у иммунокомпromетированных детей патологических реакций на введение вакцин, и более низкую напряженность иммунного ответа, по сравнению с практически здоровыми (Т П Маркова, Д В Чувиров 2006). С этой позиции многих исследователей интересует антителообразование у детей из «групп риска», к которым относятся и дети со стойкой гиперплазией вилочковой железы (тимомегалией). Этот контингент детей характеризуется недостаточной активностью тимуса (Л Г Кузьменко 1989 – 1996, Т.В Матковская 1991, Ю П Ткаченко 1991) и нуждается в защите от инфекций, поскольку заболевания у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы (СГВЖ) протекают тяжелее, чем у здоровых детей. Риск развития поствакцинальных осложнений у детей со СГВЖ достаточно высок, также имеются данные о заболеваемости у них вакциноуправляемыми инфекциями. Вышесказанное дает основание для проведения специального исследования, посвященное данной проблеме.

Цель работы: изучить особенности вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы при вакцинации АКДС, АДС, АДС-М, коревой, паротитной, паротитно-коревой, полиомиелитной вакцинами.

Задачи исследования:

- 1 Изучить клинико-иммунологические особенности вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы при вакцинации разными типами вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори и эпидемического паротита.
- 2 Сравнить клиническое течение и особенности иммунологического реагирования на указанные вакцины у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы в разных возрастных группах.
- 3 Оценить влияние иммуностропного препарата *тактивин* на течение вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы.

Научная новизна: Получены доказательства низкого синтеза специфических противодифтерийных антител детьми со стойкой гиперплазией вилочковой железы вне зависимости от вида и типа вакцины.

Впервые доказана эффективность иммуномодулятора *тактивина* при недостаточном синтезе антител к дифтерии и коклюшу у этого контингента детей.

Разработана рациональная тактика вакцинации детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы против дифтерии и коклюша

Установлено, что живая полиомиелитная вакцина у 1/3 детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы вызывает выраженный диарейный синдром

Практическая значимость. Дети с увеличенной вилочковой железой нуждаются во включении в комплекс вакцинации препаратов тимуса. При вакцинации детей с данным патологическим состоянием против полиомиелита целесообразно использовать инактивированную полиомиелитную вакцину

Положения, выносимые на защиту:

1. Наблюдалось отсутствие восстановления уровня лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4 в течение 3-х месяцев от момента вакцинации
2. Высокий процент детей СГВЖ не имеют защитного титра антител против дифтерии и коклюша, не зависимо от вида и типа вакцины
3. Препарат, экстракт тимуса (*тактивин*), способствует появлению адекватной иммунологической реакции организма на вакцинацию

Апробация и внедрение результатов работы.

Материалы работы доложены на X международной конференции «Здоровье и образование XXI век» (Москва, 2006 г.) Результаты работы доложены и обсуждены на заседании кафедры детских болезней медицинского факультета Российского университета дружбы народов (2007 г.)

По данным диссертации опубликовано 4 научных работы

Результаты работы внедрены в практику кабинета иммунопрофилактики консультативной поликлиники и отделений Морозовской детской городской клинической больницы

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 251 источник из них 210 отечественных и 41 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 5 рисунками

Содержание работы.

1. Объект исследования.

В период с 2002 по 2007 гг под наблюдением в городской консультативной поликлинике (заведующая Т Г Шерчкова) при Морозовской детской городской клинической больнице г Москвы (главный врач – заслуженный врач РФ, профессор М А Корнюшин) находилось 250 детей, нуждавшихся в проведении вакцинации (или ревакцинации) и имевших отводы от профилактических прививок в поликлинике по месту жительства. Причина отвода от вакцинации являлись часто возникающие ОРЗ с отсутствием периода клинического благополучия в течение 1 – 1, 5 месяцев (15 %), указание в анамнезе на пароксизмальные состояния в виде синдрома фебрильных судорог (6,8 %), неадекватные реакции на предшествующие введения вакцин (25 %), увеличения вилочковой железы III степени (53,2 %)

Основная группа включала 160 детей от 3,5 месяцев до 15 лет, имевших стойкую гиперплазию вилочковой железы (СГВЖ) Распределение наблюдавшихся детей основной группы по возрасту и полу представлено в табл 1

Таким образом, 2/3 наблюдавшихся детей основной группы имели возраст менее 4-х лет

Таблица 1 Распределение наблюдавшихся детей основной группы по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы				Всего
	Менее года	1-3	4-7	8-15	
Мальчики	25	40	13	8	86
Девочки	29	21	12	12	174
Итого	54	61	25	20	160

Группа сравнения состояла из 90 детей, имевших отводы от профилактических прививок в связи с существовавшими у них заболеваниями стойкая нейтропения (23), бронхиальная астма (11), перинатальная энцефалопатия (11), атопический дерматит, тяжелое течение (10), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ремиссия не менее 2-х лет (9), рецидивирующий обструктивный бронхит (7), отек Квинке (6), рецидивирующая крапивница (6), расценивавшие как выздоровевшие от острого лимфобластного лейкоза (5), селективный дефицит иммуноглобулина класса А (2) Сведения о распределении детей из группы сравнения по возрасту и полу представлены в табл 2

Таблица 2. Распределение наблюдавшихся детей группы сравнения по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы				Всего
	Менее года	1-3	4-7	8-15	
Мальчики	5	3	5	32	45
Девочки	5	4	5	31	45
Итого	10	7	10	63	90

Верификация диагноза «стойкая гиперплазия вилочковой железы».

Диагноз СГВЖ у всех детей первоначально был установлен в поликлинике по месту жительства или в больницах, в которые госпитализировались наблюдавшиеся дети в связи с имевшимися у них острыми заболеваниями, о чем имелись записи в выписках из историй болезни У всех детей, имевших на момент первой консультации рентгенограммы грудной клетки в прямой проекции, последние анализировались нами, и заключение об увеличении вилочковой железы делалось на основании критериев разработанных Н А Тюриным, Л Г Кузьменко и соавт (1983) по параметрам КТТИ и ВКИ Помимо этого для верификации диагноза СГВЖ и доказательства существования увеличения органа на момент проведения вакцинации, с информированного согласия родителей проводилось ультразвуковое исследование тимуса Заключение о патологическом увеличении органа делалось на основании критериев,

разработанных ЛГ Кузьменко и соавт (1994 – 2002) Все наблюдавшиеся дети основной группы на момент проведения вакцинации имели увеличенную вилочковую железу

1.1. Методы исследования.

Работа с детьми основной группы и группы сравнения проводилась по единому протоколу с использованием формализованной карты обследования и наблюдения, включавших следующие индикаторы особенности анте – интранатального анамнеза, характер вскармливания, сведения о физическом и нервно-психическом развитии, сведения о перенесенных инфекционных заболеваниях (в том числе и вакциноуправляемых), о предыдущих введениях вакцин и нежелательных эффектах на них, общее состояние здоровья, частота обострений хронических заболеваний, нежелательные реакции на вакцинацию у родственников первой и второй линии родства. Также у всех 250 детей исследовались показатели гемограммы, общий анализ мочи, ЭКГ (48 детей), функция внешнего дыхания по показаниям (55 детей) У 70 детей, имевших указание на существовавший ранее дисбактериоз кишечника, перед вакцинацией проводилось исследование микробного пейзажа кишечника

У всех наблюдавшихся пациентов перед вакцинацией и после нее через 3 – 6 недель и через 3 месяца проводилось исследование иммунного статуса с определением количества с определением количества лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, иммунорегуляторного индекса (ИРИ – соотношение CD4/CD8), CD19, содержания натуральных киллеров (CD 16), В-лимфоцитов на проточном цитофлуометре FACScan фирмы Becton Dickinson (США) с использованием комбинации моноклональных антител (МКАТ) к дифференцировочным и активационным маркерам (НПЦ – «МедБиоСпектр» и «Сорбент»), меченным FITC и фикоэритритном (PE), концентрации иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini G et al, 1965), а также сывороточному уровню низкомолекулярных (6% ПЭГ) иммунных комплексов (Федосеева В Н 1993г), уровень общего иммуноглобулина класса Е определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Оценка показателей исходного иммунного статуса проводилась путем двойного контроля а) путем сравнения полученных результатов с нормативами аналогичных показателей для детей соответствующего возраста лабораторий, в которых проводилось исследование, б) путем сопоставления этих же результатов с данными ЛГ Кузьменко, Л В Пушко и соавт (1989 – 1999). Перед вакцинацией показатели иммунного статуса у детей группы сравнения были в пределах нормы, у детей основной группы – либо на нижней границе нормы, либо выявлялось небольшое снижение лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR

В программу исследования входило также выявление инфицированности наблюдавшихся детей вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, микробами рода *Chlamidia*, микробам рода *Chlamidia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Pneumocystae carinii* (100 детей), что осуществлялось с

помощью метода гетерогенного твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА)

Всем детям до вакцинации было проведено исследование антител к дифтерии, столбняку, кори, паротиту. Помимо этого у 55 пациентов определялся титр антител к коклюшу, у 44 пациентов определялся титр антител к полиомиелиту. Повторное исследование уровня указанных антител проводилось через 3 - 6 недель после введения соответствующих вакцин. При отсутствии выработки защитного титра антител повторное исследование антител проводилось через 3 месяца после окончания курса вакцинации.

Уровень антитоксического противодифтерийного, противостолбнячного, противокклюшного иммунитета определялся с помощью РПГА, для постановки которой, использовались коммерческие эритроцитарные диагностикумы, выпускаемые специализированным государственными предприятиями г. Перми и г. Петрово – Дальнее Московской области.

Минимальным титром, обеспечивающим защиту от дифтерии, столбняка, кори и полиомиелиту считался титр 1:40, титры 1:80 – 1:160 считались средними, а лица с таким содержанием антител и выше – надежно защищенными. Титры 1:320 и более расценивались как высокие. Титры антикоклюшных антител – 1:20 и выше расценивались как защитные.

Определение титров антител к кори и паротиту наряду с методом РПГА, использовался и метод ИФА. С этой целью использовались коммерческие иммуоферментные наборы фирмы «Human» (Германия), «Abton» (Германия) с использованием аналитических колонок Абикап.

Лабораторные исследования проводились в разных учреждениях г. Москвы. Исследование иммунного статуса проводилось в центре лабораторной диагностики иммунодефицитных состояний и оппортунистических инфекций при детской городской поликлинике № 121 ЮАО г. Москвы, а также в консультативно-диагностическом центре ГУ МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского МЗ РФ. Определение специфических противодифтерийных, противокклюшных, противостолбнячных, коревых, паротитных антител – в детском центре диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, в центре лабораторной диагностики иммунодефицитных состояний и оппортунистических инфекций при детской городской поликлинике № 121 ЮАО г. Москвы.

1. 2. Методика проведения вакцинации.

После проведения указанного выше обследования, на фоне клинического благополучия (период от последнего острого инфекционного заболевания прошло не менее 4 недель), всем 250 детям вводилась соответствующая вакцина, после чего контролировалось общее состояние здоровья, проводился учет клинических проявлений, поствакцинальных реакций, осложнений, наслоения инфекционных заболеваний. Через 3 – 6 недель и через 3 месяца после введения вакцины вновь проводилось повторное исследование указанных показателей. Дети, имевшие высокую концентрацию в крови Ig E (> 1000 Ме/мл) в исследовании не включались.

Вакцинация проводилась детям по общепринятой методике, все вакцины вводились раздельно с интервалом не менее месяца. Одни и те же дети получали разные вакцины, согласно календарю профилактических прививок, но интервал между ними был не менее 3 месяцев. При вакцинации использовались как отечественные вакцины, так и вакцины иностранного производства АКДС (с 676-4), АДС (с 32-09), АДС-М (с 3-8), полиомиелитная пероральная вакцина - изготовитель Московская область г. Петрово-Дальнее, посёлок института им. Чумакова (с 578, 566, 558, 617, 605, 639-8, 597, 709, 716, 721), коревая живая вакцина (с 0310, 985, 52, 87, 451), паротитная живая вакцина (с 00899, 0340, 0123, 0125, 0215), дивакцина паротитно-коревая (с 00233, 00120, 0083), также использовались вакцины иностранного производства Тетракок - производитель фирма «Авентис» Франция (с z 0225, z 0225-1), Инфанрикс - производства Бельгия фирма «ГлаксоСмитКляйм Байлоджиалз» (с АС14В037ВА, АС14В011АА), «Имовакс-полио» производства Франция «Авентис» (с z 0888, z 0888-1, z 0345). Данные о количестве детей, привитых вышеуказанными вакцинами, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Количество вакцинных препаратов и привитых ими детей

Вакцина	Количество, получивших вакцинацию	
	Основная группа	Группа сравнения
АКДС	89	18
АДС	40	28
АДС-М	20	15
Коревая (ЖКВ)	32	16
Паротит (ЖПВ)	17	11
Паротитно-коревая	32	10
Полиомиелитная пероральная	28	28
Полиомиелитная инактивированная	16	16
Тетракок	10	5
Инфанрикс	10	5
Итого	294	157

Оценка поствакцинальных реакций проводилась по критериям, изложенным в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.1997 г. № 157-ФЗ «К поствакцинальным осложнениям относят тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок. Вакцинальный процесс обычно протекает бессимптомно, но у привитых лиц возможны проявления нормальной вакцинальной реакции (или нормального процесса), под которой понимают клинические и лабораторные изменения, связанные со специфическим действием той или иной вакцины». Различают местные и общие патологические вакцинальные реакции.

К местным реакциям относят все реакции, возникающие в месте введения вакцины. Неспецифические местные реакции появляются в течение первых суток после прививки в виде отека, сохраняющихся в течение 24 – 48 часов.

Различают три степени выраженности местной реакции *Слабой* реакцией считается гиперемия без инфильтрата или инфильтрат диаметром до 2,5 см, *средней* реакцией – инфильтрат до 5 см, *сильной* реакцией – инфильтрат свыше 5 см, а также инфильтрат с лимфангитом и лимфаденитом

Общие реакции проявляются повышением температуры, кратковременной интоксикацией (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита) Общие реакции разделяются на *слабые* – появление субфебрильной температуры до $37,5^{\circ}\text{C}$, при отсутствии симптомов интоксикации *Средней* силы – подъем температуры от $37,5^{\circ}\text{C}$ до $38,5^{\circ}\text{C}$, умеренно выраженная интоксикация *Сильные* – лихорадка выше $38,6^{\circ}\text{C}$, выраженные проявления интоксикации *Токсические* (повышение температуры тела до 40°C и выше, фебрильные судороги, генерализованные проявления аллергии на коже, развитие бронхоспазма)

1.3. Статистическая обработка.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statsoft Statistika 6.0

Результаты исследования.

2. Краткая характеристика наблюдавшихся детей.

Обратил на себя внимание факт, что у 42,5 % кровных родственников, детей основной группы, в анамнезе имели место поствакцинальные реакции и осложнения, как местные (12%) так и общие (40,5%) В группе сравнения поствакцинальные реакции и осложнения наблюдались у 36,3 % кровных родственников, т.е. в каждой третьей семье, в отличие от детей основной группы, где реакции встречались в семьях у каждого второго ребенка

Все дети основной группы относились к часто болеющим, при этом у 55 % из них были указания на осложнения ОРЗ, отитом, обструктивным бронхитом, пневмонией Более того, у 47,3 % детей в анамнезе были указания на дисбактериоз кишечника, у 16,8 % атопический дерматит, 10,7 % имели гипертрофию небных миндалин, 11,4 % были инфицированы микроорганизмами рода *Chlamydia* и 10,6 % *Mycoplasma pneumoniae*

В группе сравнения часто болеющих детей было 17,6 %, аллергических заболеваний 12 % (включавших всех детей, страдавших бронхиальной астмой), дисбиоз кишечника отмечен у 8,2 %, 38 % были носителями внутриклеточных и вирусных инфекций (микоплазма, хламидии, цитомегаловирус, вирус простого герпеса I типа) Таким образом, в обеих группах было много детей относимых к группе часто болеющих Однако в основной группе доминировали частые респираторные заболевания без уточнения этиологии, и часто встречался дисбиоз кишечника В то время как у детей группы сравнения, часто встречались идентифицированные, клеточные патогены Несмотря на эти различия, полученные данные позволяют клинически расценивать всех наблюдавшихся детей из обеих групп, как детей со сниженным иммунитетом

3. Патологические реакции на вакцинацию.

3.1. АКДС-препарат. Всего было привито 89 детей основной группы. После вакцинации у 18 (20,3 %) детей основной группы никаких жалоб не зафиксировано. У 70 (79,7 %) наблюдались клинические отклонения от естественного течения вакцинального процесса: местные реакции – у 15 (17 %), общие 56 (63 %) (рис.1).



Рисунок 1. Течение вакцинального периода у детей СГВЖ, привитых АКДС (%).

Местные реакции: проявлялись гиперемией и инфильтрацией мягких тканей. Общие реакции *слабой степени* наблюдались: после первой вакцинации АКДС 20,3 % детей в возрасте 5 – 7 месяцев на 2-ой день. После второго введения АКДС у 8,4 % тех же детей, на 4-ый день. Реакции *средней степени* отмечались у 11,8 % детей в возрасте от 5 месяцев до года на 3 – 5 день после введения вакцины. *Сильные реакции* имели место у 28,8 % детей.

В группе сравнения АКДС-вакцину получили 18 детей. У 5 детей (27,8 %) детей отклонений от естественного течения вакцинального процесса не было. *Местные реакции* отмечены у 6 детей (33,3 %), *общие средней степени* у 7 (38,9 %).

3.2. АДС-препарат. Всего было привито 40 пациентов основной группы в возрасте 3,5 месяцев – 14 лет, 1/2 из них составляли дети до 1 года, 1/4 – дети от 1 года до 3 лет, остальные 8 лет и старше. Вакцина выбрана в связи с указанием в анамнезе на симптомы внутричерепной гипертензии. Клиническое отклонение от естественного течения вакцинального процесса наблюдалось у 36 из 40 детей (90 %) (рис.2).



Рисунок 2. Течение вакцинального периода у детей с СГВЖ, привитых АДС(%).

Местные реакции в виде гиперемии и плотного инфильтрата мягких тканей ягодицы до 10 см в диаметре были у 6 детей (15 %). Общие реакции со стороны организма наблюдались у 26 (65%) детей: реакции *слабой степени*

имели место у 10 детей (25 %), в возрасте от 1 года до 2-х лет. Реакции *средней силы* наблюдались у 3 (7,5 %) в возрасте от 2 до 3 лет *Сильные реакции* зарегистрированы у 2 детей (5 %) в возрасте от 8 месяцев до года У 1 ребенка имела место *токсическая* общая реакция, возникшая на 4-ый день после введения вакцины

В группе сравнения АДС-препаратом привито 28 детей У 15 детей (53,6 %) отклонений от естественного течения вакцинального процесса не было *Местные реакции* отмечались у 7 (25 %) детей, *общие реакции* (средней силы) – у 6 (21,4 %) детей

3.3. АДС-М-препарат. Группа детей со СГВЖ, привитых АДС-М вакциной, состояла из 20 детей, из них до года было 11 детей, от 1 года до 3 лет – 4 ребенка, от 3 до 7 лет – 2, от 7 лет до 15 – 3 ребенка Препарат выбран в связи с указанием в анамнезе на симптомы внутричерепной гипертензии, в сочетании с аллергическими реакциями на пищу В основной группе детей, привитых АДС-М вакциной, существенного изменения состоянии детей после вакцинации не наблюдалось У одного (5 %) ребенка было усиление проявлений атопического дерматита Легкая кратковременная местная реакция до 2 см в диаметре выявлена у 1 (5 %) ребенка, у остальных детей нарушений общего состояния, сна, аппетита отмечено не было У 1 ребенка (5 %) – присоединение ОРЗ на 5-ый день после вакцинации

В группе сравнения АДС-М препаратом привито 15 детей, из них *местные реакции* отмечены у 5 (33,0 %), *общие средней силы* у 9 (60 %) детей

3.4. Инфанрикс и Тетракок.

Группа детей с тимомегалией, привитых вакцинами Тетракок и Инфанрикс состояла из 20 детей (10 – Тетракок и 10 – Инфанрикс) Возраст детей составлял от 6 месяцев до года Дети были привиты данными вакцинами, поскольку в анамнезе у них были выраженные аллергические реакции на первое введение АКДС До вакцинации в течение месяца не было отмечено инфекционных заболеваний и проявлений аллергических реакций Вакцинацию все дети перенесли хорошо, отклонений от естественного течения вакцинального процесса не отмечалось

В группе сравнения вакциной Инфанрикс было привито 5 детей, Тетракок 5 детей Возраст от 6 месяцев до года Отклонений от естественного течения вакцинального процесса у детей из данной группы не было

3.5. Живая коревая вакцина (ЖКВ). Группа детей СГВЖ, привитых коревой вакциной состояла из 20 детей до 1года – 5 детей, от 1 до 3 лет – 13 детей и 1 ребенок – 6 лет Отклонений от естественного течения вакцинального процесса наблюдалось у 8 детей (40 %) основной группы У всех этих детей имели место *общие реакции слабой степени* у 4 (20 %), *средней степени тяжести* – у 2 (10 %), *сильная* – у 1(5 %) ребенка У 1 ребенка (5 %) имела место сочетанная реакция

В группе сравнения ЖКВ получило 27 детей Местных и общих реакций у данного контингента пациентов не наблюдалось

3.6. Живая вакцина против эпидемического паротита (ЖПВ). Группа детей со СГВЖ, привитых вакциной против эпидемического паротита составила 17 детей. Возраст детей был от 3 до 8 лет: 2 ребенка – 3 года, 4 ребенка в возрасте 5 лет, 7 детей в возрасте 6 лет, 4 – 8 лет. После вакцинации отмечались *местные реакции* у 3 (17,5 %) детей, инфильтрат в месте введения до 5 – 8 см в диаметре. Общих реакций со стороны организма не отмечалось.

В группе сравнения ЖПВ было привито 11 детей. Местных и общих реакций у детей не наблюдалось.

3.7. Вакцина против кори и паротита. Всего было привито паротитно-коревой вакциной 32 детей со СГВЖ. Возраст детей был от 3 до 8 лет. Наблюдалось патологическое течение поствакцинального периода у 5 (15,6 %) пациентов. У 4 (12,5 %) это были *местные реакции*, у 1 ребенка (3,1 %) *общая реакция* сильной степени.

В группе сравнения вакциной против кори и паротита было привито 10 детей. У 2 детей (2,3 %) отмечалась *общая реакция* средней силы.

3.8. Вакцинация против полиомелита. Всего было привито 44 ребенка со СГВЖ (28 ЖВП и 16 ИПВ). Возраст детей был от 3,5 месяцев до 12 лет: от 1 года до 3 лет – 8, от 4 до 7 лет – 6, от 7 до 12 лет – 10. ЖВП вводилась, согласно календарю профилактических прививок, и далее двукратно для ревакцинации, но отдельно от прочих вакцин ИПВ вводилась по той же схеме. После введения препаратов отмечались *местные реакции* в виде инфильтрата в месте введения ИПВ у 5 (11,4 %) детей. У 2 детей (4,5 %) *общие реакции* *средней степени* тяжести.

У детей, привитых ЖВП на 3 – 5 сутки после введения появлялись диспептические расстройства (кишечный синдром) в виде жидкого стула, рвоты, срыгиваний, отказа от приема пищи. У 10 (22,7 %) детей симптомы кишечного расстройства проходили самостоятельно или после назначения симптоматической терапии, 3 (6,8 %) ребенка были госпитализированы в инфекционные отделения городских больниц (о чем свидетельствуют выписки) и выписаны с диагнозом «Кишечная инфекция неясной этиологии». Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3 Количество реакций на вакцинацию против полиомелита, наблюдавшихся детей основной группы.

Препарат n = 44	Вид реакции на вакцину	Количество детей (абс)	Количество детей (%)
ЖВП	Без реакции	4	9
	Общие реакции	11	25
	Кишечный синдром	13	29,5
ИПВ	Без реакции	9	20,5
	Местные реакции	5	11,4
	Общие реакции	2	4,5

Всего в группе сравнения было привито 28 детей ЖВП и 16 ИПВ. При введении ЖПВ в группе сравнения *общие реакции* со стороны организма в

виде кишечного синдрома наблюдались у 4 (9 %) детей (различия статистически достоверны ($p < 0,05$)) При введении ИПВ местных и общих реакций у детей из группы сравнения не наблюдалось

4. Динамика показателей иммунного статуса.

Иммунологические показатели детей до и после введения АКДС-вакцины представлены в табл 4 У 85 % детей от 3,5 месяцев до 15 лет со СГВЖ количество лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4 было ниже нижней границы показателей здоровых (по данным лабораторий в которых проходило исследование) В ответ на введение вакцин через 3 – 6 недель у привитых детей наблюдалось дальнейшее снижение показателей Т-звена иммунной системы, только к концу 3-го месяца показатели Т-звена практически достигая исходного уровня пациента, но, не достигая нижней границы нормы

Таблица 5. Показатели иммунного статуса до и после введения АКДС-вакцины у детей 3,5 месяцев 2 лет у детей основной группы и группы сравнения

Показатели иммунного статуса	Единицы измерения	Норма	Значения показателей, М ± m		
			До вакцинации	После вакцинации	
				Через 3 - 6 нед	Через 3 мес
Основная группа, n = 89					
Лейкоциты	* 10 ⁹ /л	10,0-12,0	8,1 ± 0,6	12,0 ± 0,2	12,4 ± 0,2
CD 3	* 10 ⁹ /л	3,0-4,0	2,5 ± 0,1	1,7 ± 0,6*	2,0 ± 0,7
CD 4	* 10 ⁹ /л	2,0-3,0	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,8	1,9 ± 0,3
CD 8	* 10 ⁹ /л	0,9-1,6	0,8 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,7 ± 0,3
CD 16	* 10 ⁹ /л	3,0-9,0	0,6 ± 0,1	0 7 ± 0 1	0,8±0,3
Jg M	г/л	1,4-2 84	0,48± 0,08	0,73±0,02	0,62±0,05
Jg G	г/л	9,63-15 1	9,65±0,37	12,17±0,45	9,76±0,41
Jg A	г/л	1,09-2 55	0,71±0,02	2 51±0 16	0,98±0,05
Jg E	кЕ/л	до 100	117,1±0 03	145,1±0 02	120,1±0 05
Группа сравнения, n = 17					
Лейкоциты	* 10 ⁹ /л	10 0-12,0	10,0±2,9	12 0±1,2	12,4±2 2
CD 3	* 10 ⁹ /л	3 0-4 0	4 5±0,75**	2 5±1 3	2,2±0,9
CD 4	* 10 ⁹ /л	2 0-3,0	4,3±0,4**	4,3±0 1	4,0±0 3
CD 8	* 10 ⁹ /л	0,9-1,6	1,7±0,2**	1,6±0,3	1,8±0 2
CD 16	* 10 ⁹ /л	3,0-9,0	5 6 ±0,01**	3,5±0 1	6,1±0,01
Jg M	г/л	1,4-2,84	1,17±0,08	1,14±0,07	1,28±0 12
Jg G	г/л	9,63-15,1	11,11±0,76	10,91±0,70	9,79±0,68
Jg A	г/л	1,09-2,55	1,99±0,13	1,92±0,13	1,92±0,10
Jg E	кЕ/л	до100	77,5±12,4	114,9	67 0±0,12

Примечание, * - $p < 0,05$ – в динамике в одной группе,

** - $p < 0,05$ – между группами в одни и те же дни обследования

Закономерность изменения иммунного статуса при введении других вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксин, была идентичной Вместе с тем при вакцинации детей с тимомегалией старших возрастных групп (3 – 15 лет), обращало на себя внимание снижение показателей лимфоцитов с фенотипом CD8 и CD16 Это было более отчетливо выражено

у детей 6 – 15 лет, у которых эти показатели до введения вакцины были на 20 % ниже нижней границы возрастной нормы, а после её введения отмечалось снижение данного показателя и через 3 месяца показатели не восстанавливались до исходного уровня (различия достоверны $p < 0,05$) (рис.3). Поскольку CD8 участвуют в распознавании антигена, это может способствовать снижению ответу на специфические антигены вакцин.

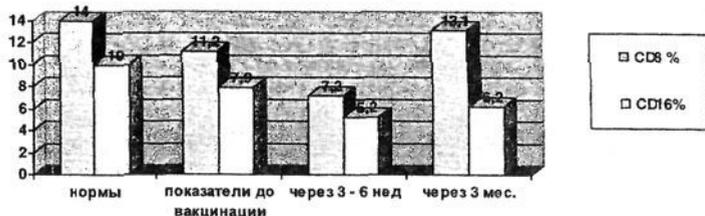


Рисунок 3. Изменения показателей CD8 и CD16 у детей СГВЖ в возрасте от 6 до 15 лет в процессе вакцинации различными вакцинами.

На введение других видов вакцин (коровой, паротитной, паротитно-коровой) и полиомиелитной (живой и инактивированной) имели место аналогичные изменения показателей иммунного статуса у детей как основной, так и группы сравнения.

5. Динамика титров противодифтерийных, противокклюзных и противостолбнячных антител после введения вакцин АКДС, АДС, АДС-М, Инфанрикс, Тетракок.

Вакцинами, содержащими дифтерийный анатоксин, было привито 240 детей (основная группа - 169, группа сравнения - 71). В основной группе детей защитные титры антител (РПГА 1: 40) не выработали 144 ребенка (59,2 %). Данные представлены в табл. 6.

Таблица 6. Титры антител у детей со СГВЖ к дифтерии после введения вакцин, содержащих дифтерийный анатоксин.

Титры антител (РПГА)	Количество детей, имевших указанные титры антител, % n=169
0 - 1:40	59,2
1: 40 - 1: 60	4,6
1. 80 - 1: 160	20
1: 160 -1: 320	4,2
1: 320 - 1: 640	2,0
1: 1280 и выше	0

В группе сравнения детей, не выработавших защитного титра антител к дифтерии, не было. Сведения о количестве детей, не выработавших защитный титр антител к дифтерии представлены в табл. 7.

Таблица 7. Количество детей, привитых различными видами вакцин, содержащие дифтерийный апатоксин, не выработавших защитный титр антител к дифтерии.

Препарат	Количество детей с отсутствием защитных титров антител после вакцинации				Уровень значимости различия результатов, $p < 0,001$
	Основная группа, n = 169		Группа сравнения, n = 71		
	абс	%	абс	%	
АКДС	58	34,3	1	1,4	$p < 0,001$
АДС	21	12,4	0	0	$p < 0,001$
АДС-М	11	6,5	1	1,4	$p < 0,001$
Тетракок	3	1,8	0	0	$p < 0,001$
Инфанрикс	7	4,2	0	0	$p < 0,001$
Итого	100	59,2	1	2,8	$p < 0,001$

Таким образом, несмотря на введение разных видов вакцин, более половины детей со СГВЖ не выработали защитного титра антител к дифтерии, в то время как в группе сравнения, в которой не было детей с гиперплазией тимуса, защитный титр антител был выработан у **97,2 %** детей

При введении вакцин, содержащих *коклюшный* компонент (АКДС, Тетракок, Инфанрикс) оказалось, что **53,2 %** детей (58 из 109) не выработали защитного титра антител против коклюша (табл.8)

В то же время при отсутствии выработки антител против дифтерии и коклюша у половины детей со СГВЖ, защитный титр антител к столбняку, выработали практически все наблюдавшиеся пациенты. Более того, часть детей, не выработавших защитный титр антител к дифтерии и коклюшу, имели титры антител к столбняку в РПГА, достигающие 1 : 24000 («оппозитивный» тип реагирования, Н И Адишева 1989)

Таблица 8. Количество детей, не выработавших защитного титра антител к коклюшу, привитых вакцинами, содержащими коклюшный компонент

Препарат	Количество детей с отсутствием защитных титров антител после вакцинации				Уровень значимости различия результатов, $p < 0,001$
	Основная группа, n = 109		Группа сравнения, n = 28		
	абс	%	абс	%	
АКДС	55	50,5	1	3,5	$p < 0,001$
Тетракок	1	0,9	0	0	$p < 0,001$
Инфанрикс	2	1,8	0	0	$p < 0,001$
Итого	58	53,2	1	3,5	$p < 0,001$

Что касается вакцинации против полиомиелита, кори, паротита (ЖКВ, ЖПВ, ЖВП+ЖПВ, ИПВ, ЖПВ), то у детей и основной группы, и группы сравнения вырабатывали адекватно

6. Применение препарата тактивин для повышения эффективности и безопасности вакцинации.

В предшествующие годы для стимуляции специфического антителообразования использовали дибазол, интраназально интерферон. Однако эффективность этих средств не была однозначной. Использование спленила предупреждало наложение инфекций после прививок, но не влияло на антителообразование, тималин стимулировал специфический иммунный ответ, но не предупреждал заболеваний у привитых. Большинство же медикаментов не оказывало достоверного влияния на вакцинальные реакции (М. П. Костинов 2006, С. Н. Шишацкая 1988).

Нами были отобраны 25 детей 3,5 – 12 месяцев со СГВЖ, у которых в схему вакцинации был включен экстракт тимуса (*тактивин*). Никто из них не имел ни одной прививки, кроме БЦЖ и вакцины против гепатита В, полученной ими в роддоме или по месту жительства. У всех обследованных детей до вакцинации показатели Т-звена иммунной системы были ниже нижней границы нормы. Наблюдавшиеся нами 25 детей были разделены на две подгруппы: 1-ая состояла из 10 детей, привитых АКДС-препаратом, 2-ая – из 15 детей, привитых АКДС (10 детей) и АДС (5 детей). Детям 1-ой подгруппы *тактивин* был введен до вакцинации, 2-ой подгруппе – после введения вакцины. Принцип разделения детей на подгруппы зависел от согласия родителей детей на введение иммуномодулирующего препарата. Детям 1-ой и 2-ой подгруппы *тактивин* вводился по стандартной схеме из расчета 40 мкг/м^2 1 раз в сутки после 16 часов ежедневно в течение 5 дней. Все дети введение *тактивина* перенесли хорошо, побочных реакций не было. Введение вакцины детям первой подгруппы осуществлялось через 1,5 – 2 месяца после окончания курса лечения *тактивин*ом. Детям 2-ой подгруппы *тактивин* вводился после получения отрицательных результатов по выработке специфических антител. Контроль уровня противодифтерийных, противостолбнячных и противокклюшных антител проводился после окончания вакцинации не менее чем через 45 дней.

У детей 1-ой подгруппы через 3 – 6 недель после окончания 3-х кратного введения АКДС-вакцины титры антител к дифтерии у 9 детей (90 %) составили 1 320, у 1 ребенка (10 %) 1 640, титры антител к коклюшу составили у 5 детей (50 %) 1 40, у других 5 детей (50 %) 1 80. У детей 2-ой подгруппы уровень антител к дифтерии 1 80 был у 7 (46,7 %), 1 320 – у 5 (33,3 %), 1 640 – у 3 (20 %). Уровень противостолбнячных антител у детей обеих подгрупп находился на уровне, превышающем защитный. Побочных реакций при вакцинации у детей данной группы не отмечалось.

Таким образом, препарат *тактивин*, представляющий собой полипептид, полученный из тимуса крупного рогатого скота, повышает эффективность иммунного ответа против дифтерии и коклюша, способствуя выработке защитного титра антител.

Выводы.

- 1 У иммунокомпрометированных детей при введении живых и инактивированных вакцин в высоком проценте отмечены патологические реакции на вакцинацию. В группе детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы они встречались у 80 % детей (местные – 17 %, общие средней и слабой степени тяжести – 63 %). В группе сравнения аналогичные реакции встречались в 1,7 раза реже.
- 2 У 85 % детей 3,5 месяцев – 15 лет со стойкой гиперплазией вилочковой железы количество лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4 находилось на уровне ниже нижней границы возрастной нормы до начала вакцинации, после введения разных видов вакцин наблюдалось дальнейшее снижение указанных показателей в течение 3 – 6 недель с последующим восстановлением к концу 3-го месяца до исходного уровня, не достигающего, однако, нижней границы показателей здоровых детей.
- 3 У детей в возрасте 6 – 15 лет со стойкой гиперплазией вилочковой железы до начала вакцинации имелось снижение содержания лимфоцитов с фенотипом CD 8 и CD 16, которое усугублялось на фоне вакцинации.
- 4 59,2 % детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы не вырабатывали защитного титра антител к дифтерийному и 53,2 % коклюшному компонентам вакцины, на все остальные вакцины (вакцины, содержащие столбнячный анатоксин, коревую, паротитную, полиомиелитную) выработка защитного титра антител осуществлялась как у детей в популяции.
- 5 У детей с тимомегалией включение препарата *тактивин* в комплекс подготовки к вакцинации, препаратами, содержащими дифтерийный и коклюшный компонент, способствует выработке защитного титра антител к данным антигенам. Осложнений при вакцинации детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы не отмечалось ни у одного ребенка, в том числе и при включении в схему вакцинации экстракта тимуса.

Практические рекомендации.

- 1 Детям со стойкой гиперплазией вилочковой железы показано исследование иммунного статуса до проведения вакцинации и исследование напряженности иммунитета к дифтерии и коклюшу через 3 месяца после окончания вакцинации.
- 2 При подготовке детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы к вакцинации, в целях адекватной выработки противодифтерийных и противокклюшных антител, показано использование препаратов из экстракта тимуса (*тактивина*) в стандартных дозах 40 мкг/м² подкожно 1 раз в день № 5.
- 3 При использовании препарата до вакцинации, последний вводить не ранее, чем через 1,5 – 2 месяца после введения экстракта тимуса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

- 1 Особенности синтеза противодифтерийных антител у детей с тимомегалией при иммунизации отечественной вакциной АКДС // Детские инфекции – 2004 – № 2 (7) – с 24 – 26 // ЛГ Кузьменко, **В.В. Арязмова**
- 2 Ближайшие и отдаленные результаты лечения препаратами тимуса у детей с различными заболеваниями // Детские инфекции. – 2005 – № 4 с 42 – 45.// ЛГ Кузьменко, **В.В. Арязмова**, Н А Лопушанская, НМ Киселева
- 3 Сравнительная характеристика течения поствакцинального периода у детей с различной патологией, привитых живой и инактивированной полиомиелитной вакциной // Материалы X международной конференции «Здоровье и образование XXI век» г Москва. – 2006 – с 38 – 39.// **В.В. Арязмова**
4. Характеристика течения вакцинального процесса у детей с тимомегалией // Материалы II междисциплинарного конгресса «Ребенок, врач, лекарство» г Санкт-Петербург – 2007 – с 31 // **В.В. Арязмова**

Список сокращений

- АКДС – вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная
АДС – анатоксин дифтерийно-столбнячный
АДС-М – анатоксин дифтерийно-столбнячный ослабленный
ВКИ – вазокардиальный индекс
ЖКВ – живая коревая вакцина
ЖПВ – живая вакцина против эпидемического паротита
ЖПВ – живая вакцина против полиомиелита
ИПВ – инактивированная вакцина против полиомиелита
КТТИ – кардио-тимико-торокальный индекс
ОРЗ – острое респираторное заболевание
РПГА – реакция прямой гемагглютинации
СД – кластер дифференцировки лимфоцитов
СГВЖ – стойкая гиперплазия вилочковой железы

Особенности вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы

Арзымова Виктория Владимировна

250 детям (от 3,5 месяцев до 15 лет) с диагнозами 160 детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы (тимомегалией), бронхиальной астмой (11), atopический дерматит (10), стойкой нейтропенией (23), перинатальной энцефалопатией (11), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (9), рецидивирующим обструктивным бронхитом (7), острым лимфобластным лейкозом (5), селективным иммунодефицитом иммуноглобулина класса А (2), отеками Квинке (6), рецидивирующей крапивницей (6) Всем детям были введены вакцины, содержащие коклюшный и дифтерийный компоненты Установлено, что после введения данных вакцин у 59,2 % детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы не вырабатываются защитные титры антител к дифтерийному анатоксину и у 53,2 % к коклюшному компоненту вакцин Дети с другими патологиями вырабатывают защитный титр антител к дифтерии и коклюшу адекватно Включение в комплекс вакцинации иммуномодулятора «Тактивина» способствовало выработке защитных антител к дифтерийному анатоксину и коклюшному компоненту вакцин.

Specific characteristics of the vaccination process in children with persistent thymus hyperplasia.

Arzyamova Victoria Vladimirovna

250 children (aged from 3,5 month – 15 year), among them 160 – with persistent thymic hyperplasia (thymomegaly), with bronchial asthma (11 cases), atopic dermatitis (10 cases), persistent neutropenia (23 cases), perinatal encephalopathy (11 cases), idiopathic thrombocytopenic purpura (9 cases), recurrent obstructive bronchitis (7 cases), acute lymphoblastic leucosis (5 cases), Ig A selective deficient (2 cases), Cwinkey's oedema (6 cases) and recurrent urticaria (6 cases), were observed All the children were given anti-measles and anti-diphtheria vaccine It has been revealed, that 59,2 % of the children with thymomegaly didn't have protective antibodies against diphtheria and 53,2 % - against measles Children with other pathology revealed to produce such antibodies as a normal immunological answer. A specific immunomodulating treatment with «Tactivin», combined with the vaccination process, postponed the adequate antibodies production in children

Подписано в печать 26 07 07 Формат 60×84/16.
Тираж 100 экз. Усл. печ. л. - 1,25 Заказ 757

Типография Издательства РУДН
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3