

УДК 615.37:616.9-053.2

СОВРЕМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ НАРУШЕНИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

И.И. Львова, Н.В. Минаева, И.В. Фельдблюм,

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»

Львова Ирина Иосифовна – e-mail: iilvova@yandex.ru

Обсуждается вакцинопрофилактика управляемых инфекций (на примере дифтерии и кори) у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты. Риск низкого иммунного ответа при рецидивирующих инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии, послужил триггером для разработки и внедрения трех схем вакцинопротекции, дифференцированных в зависимости от диагноза и возраста, для индивидуальной иммунопрофилактики и при массовых ревакцинациях. Повышение эффективности активной иммунизации 207 человек заключалось в обеспечении полноценного специфического иммунитета, снижении в 2 раза заболеваемости острыми респираторными инфекциями, уменьшении кратности рецидивов основного заболевания и положительной динамике показателей иммунологического скрининга.

Ключевые слова: вакцинопротекция, дифтерия, корь, синдром нарушения противоинфекционной защиты, противовирусные препараты, иммуномодуляторы.

There is discussed the vaccine prophylaxis of controlled infections (by the example of diphtheria and measles) of children with the syndrome of anti-infectious protection disorder. The risk of low immune response in case of recurrent infections, caused by the viruses of herpes simplex and cytomegaly, has become a trigger for creating and introduction of three schemes of vaccine protection, graded in accordance with diagnosis and age, for individual immune prophylaxis and in case of mass revaccination. The increase of the effectiveness of active immunization of 207 persons consisted in the providing of full specific immunity, double decrease of the morbidity with acute respiratory infections, decrease of the number of relapses of the main disease and positive dynamics of the indices of immunological screening.

Key words: vaccine protection, diphtheria, measles, syndrome of anti-infectious protection disorder, anti-viral preparations, immunomodulators.

Совокупное воздействие разнообразных факторов среды обитания, диатезов и генетической предрасположенности к низкому иммунному ответу обуславливают высокий уровень распространенности среди детей иммунопатологических состояний, хронических рецидивирующих инфекций и, как следствие, формирование популяционного иммунитета, который не в состоянии обеспечить эпидемическое благополучие территории. По результатам серологического мониторинга когорты детей, проживающих на территориях Пермского края, с повышенной заболеваемостью, привитых «по календарю» против дифтерии и кори, доля расхождений между документированной привитостью и фактической защищенностью от дифтерии в 2004 году составила $25,9 \pm 1,7$ (%), против кори – $39,8 \pm 4,7$ (%), что является предпосылкой возможного осложнения эпидситуа-

ции.

Иммунологические расстройства, маркерными показателями которых явились эозинопения, нейтропения, моноцитопения, функциональные и количественные расстройства в системе фагоцитоза, лимфоцитов, иммуноглобулинов, в сочетании с повышенной инфекционной заболеваемостью определили распространенность синдрома нарушения противоинфекционной защиты (СНПЗ) у $62,4 \pm 2,2$ % детей на территориях риска. При этом клинические проявления оппортунистических инфекций, вызванных вирусами простого герпеса (ВПГ), встречались у 45,0% подростков, а мононуклеозоподобный синдром при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у 24,6% детей раннего возраста [1].

Сдерживающее влияние современной вакцинопрофилактики на эпидемический процесс обусловлено высоким охва-

том детей профилактическими прививками. Однако, регистрируемые случаи заболевания привитых лиц подтверждают неоднозначность понятий «привит» и «защищен». Кроме того, дети с хроническими рецидивирующими инфекциями относятся к группе риска низкого иммунного ответа на дифтерийный анатоксин и живую коревую вакцину и требуют адекватных диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий, являющихся одновременно медикаментозным сопровождением прививки (вакцинопротекцией) [2]. Доказательством являются установленные нами ранее факты, что показатель серологической защиты от дифтерии и кори у привитых детей 4–6 лет с рецидивирующей ВПГ-инфекцией (ВПГИ) составил $70,8 \pm 2,8\%$ и $50,0 \pm 6,6\%$ против $79,9 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) и $82,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$) среди здоровых детей того же возраста; у детей раннего возраста с хронической ЦМВИ – $69,7 \pm 5,9\%$ и $56,5 \pm 6,3\%$, соответственно, против $91,8 \pm 3,9\%$ ($p < 0,01$) и $98,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Отсутствие в сыворотке крови привитых детей антител к дифтерийному анатоксину и коревому антигену в защитных титрах рассматривается как один из маркеров СНПЗ на индивидуальном и популяционном уровнях [3]. Принципиальным представляется изменение тактики иммунореабилитации при СНПЗ с включением в комплексное лечение, наряду с иммуномодуляторами, адекватных этиотропных препаратов [4].

Цель исследования: совершенствование технологии повышения эффективности активной иммунизации детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты на модели вакцинации против дифтерии и кори.

Материалы и методы

Оценка эффективности разработанных трех схем вакцинопротекции, дифференцированных в зависимости от возраста и диагноза, при активной иммунизации против дифтерии и кори проведена на 3 группах детей ($n=207$). Отбор пациентов для обследования проводился методом сплошной выборки с учетом принципов формирования индикаторных групп: единство места получения прививки (детское дошкольное учреждение, школа), отсутствие в коллективах в течение последних 10–12 месяцев случаев дифтерии и кори. Критериями включения являлись: привитость в соответствии с «Национальным календарем профилактических прививок», информированное согласие родителей (или законных представителей) и детей–школьников, отсутствие противопоказаний к проведению профилактической прививки. Группу I составили 39 детей раннего возраста из городского Дома ребенка; в группу II вошли 57 человек 4–7 лет с СНПЗ, посещавших детское дошкольное образовательное учреждение; в группу III включили 111 человек 4–14 лет с СНПЗ и рецидивирующей ВПГИ.

Программа исследования состояла из клинико-иммунологического диагноза, анализа характера иммунного ответа на ВПГ и ЦМВ, оценки исходного противодифтерийного и противокорьевого иммунитета, вакцинации/ревакцинации, мониторинга событий поствакцинального периода, контрольного иммунологического и серологического обследования через 1 месяц.

Изучение иммунного статуса проводилась по трехуровневой системе (А.В. Караулов, 2002): выявление клинических признаков СНПЗ, анализ гемограммы с оценкой адаптивных реакций, исследование иммунограммы. Специфический

иммунный ответ на ВПГ и ЦМВ определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест». Суммарные антитела против аденовирусов определяли в реакции связывания комплемента (РСК), проводившейся по традиционной методике с эритроцитами барана и гемолитической сывороткой. Специфический иммунный ответ на иммунизацию против дифтерии и кори определяли по содержанию в сыворотках крови дифтерийного анатоксина и противокоревых антител с помощью реакции пассивной гемагглютинации (РПГА, микрометод) с эритроцитарным стабильным дифтерийным и коревым (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) антигенами. Защищенными против дифтерии, в соответствии с критериями, разработанными ЦНИИЭ МЗ РФ, считались дети, имеющие титр дифтерийного анатоксина 1:40, против кори – 1:10 (Басова Н.Н., 1975). При анализе уровня и структуры специфического иммунитета использовались данные скрининга здоровых детей сопоставимого возраста [5].

Вакцинопротекцией являлась лечебная или профилактическая схема, назначенная на основании клинико-иммунологического диагноза. Дети, не имевшие протективных титров антител против дифтерии и кори, получили дополнительную вакцинацию, остальные были привиты в декретированном возрасте «по календарю».

Полученные результаты сравнивались в каждой возрастной группе с учетом одинаковых условий воспитания и проживания до и после активной иммунизации с вакцинопротекцией. Лабораторные показатели эффективности иммунотерапии оценивали по положительной динамике 17 параметров (13 показателей иммунограммы, а также серологических маркеров ВПГ, ЦМВ и хронической аденовирусной инфекции) у каждого ребенка. Проводилась совокупная оценка по доле показателей с положительной динамикой: 60–80% – высокая эффективность, 59–40% – удовлетворительная, ниже 40% – низкая.

Для обработки полученного материала использовались общепринятые статистические методики с определением абсолютных значений и относительных величин. Достоверность данных оценивали по t -критерию Стьюдента, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Excel XP, Statistica 6.0, BIostat 4.

Результаты и их обсуждение

Схемы неспецифической иммунопрофилактики вакцинопротекции у детей с СНПЗ и хронической рецидивирующей ВПГИ [6] и ЦМВИ были составлены с учетом возраста и принципов этиотропной и патогенетической терапии: подавление репликативной активности вирусов; нормализация иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты; профилактика обострений хронической патологии ЛОР-органов при нарушении местного иммунитета и предотвращение ОРВИ в поствакцинальном периоде (таблица).

По результатам первого скринингового исследования детей группы I серологической защиты против дифтерии не было у 30,3% привитых детей раннего возраста, а против кори – у 43,5%. Серопозитивность к ЦМВИ была выявлена у 81% случаев: с высокой активностью антителогенеза у 41,1% обследованных и мононуклеозоподобным синдромом у 37% пациентов. Среди них серопозитивными и к ВПГ оказались 41,4% детей, в том числе с высоким уровнем антитело-

генеза у 27,9%.

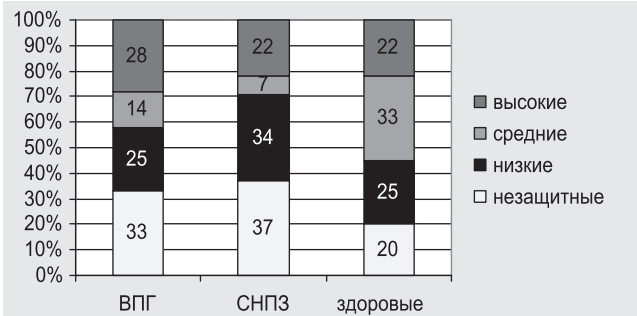
ТАБЛИЦА.

Схемы вакцинопротекции для детей с синдромом нарушения

№ схемы	Характеристика группы; количество обследованных	Сроки применения	Препараты, дозы, кратность
1	Группа I: возраст от 3 мес. до 3 лет, из Дома ребенка; n=39	по 1 неделе до и после прививки	Виферон, 150 тыс. МЕ, 1 раз в день ИРС19, 1 доза в каждый носовой ход, 2 раза в день Полисорб, 1 столовая ложка 1% раствора, 3 раза в день за полчаса до еды, 1-2 дня в неделю
2	Группа II: возраст 4-7 лет, из ДДОУ; n=57	по 2 недели до и после прививки	Циклоферон, по 150 мг однократно, прием по схеме: в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки лечения (всего 10 таб.) ИРС19, по 1 дозе в каждый носовой ход, 2 раза в день Ундевит/ дуовит по 1 таб. 1-2 раза в день
3	Группа III: возраст 4-14 лет, с рецидивирующей ВПГ-инфекцией; n=111	начать за 2 недели до прививки	Ацикловир, по 0,2 г 4 раза в день, 5 дней Циклоферон, по 150-450 мг однократно, прием по схеме: в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки лечения (всего 10-30 таб.) Имудон, 5 таблеток в день рассасывать. 10 дней до вакцинации ИРС19, по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день, 10 дней после вакцинации Ундевит, дуовит по 1 таб. 1-2 раза в день

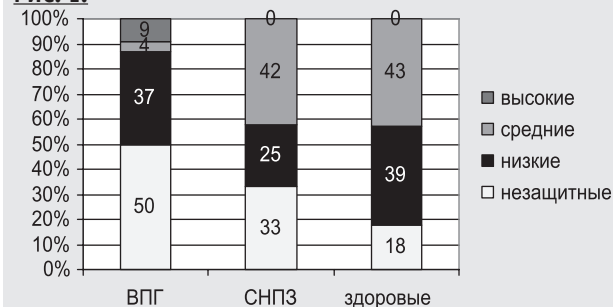
противоинфекционной защиты

Уровень и структура исходного поствакцинального противодифтерийного и противокорревого иммунитета у детей групп II и III характеризовались значительной долей «незащитных» и низких титров, а также, особенно при ВПГ-инфекции, высоких (рис. 1, 2). По данным Н.В. Медунцины (2004), возможна



антиген-неспецифическая стимуляция иммунокомпетентных клеток внутриклеточными патогенами [7].

РИС. 1.

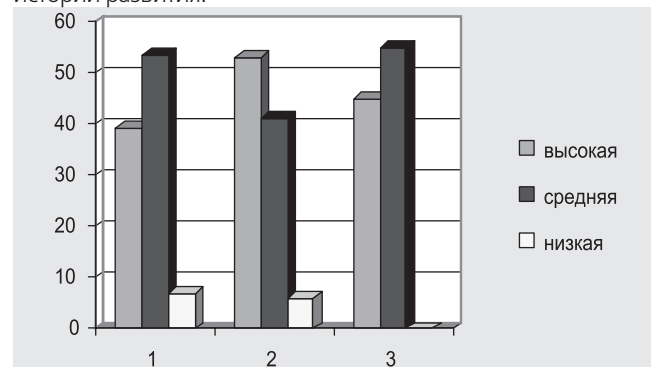


Уровень и структура противодифтерийного иммунитета в группах II и III в сравнении со здоровыми детьми.

РИС. 2.

Уровень и структура противокорревого иммунитета в группах II и III в сравнении со здоровыми детьми.

Второе (контрольное) скрининговое исследование через 1 месяц после иммунизации на фоне вакцинопротекции показало, что при всех использованных схемах имело место достижение серологической защиты детей против дифтерии и кори. Поставакцинальный период протекал лишь с легкими реакциями на живую коревую вакцину (ЖКВ) в 20% всех анализируемых случаев, в то время как в Доме ребенка в предшествующем году различные виды неблагоприятных событий после АКДС и ЖКВ были зарегистрированы в 16,7% историй развития.



Иммунологическая эффективность вакцинопротекции представлена на рис. 3.

РИС. 3.

Эффективность по динамике показателей иммунологического скрининга (по оси абсцисс: 1, 2 и 3 – соответствуют группам детей).

Таким образом, при всех схемах вакцинопротекции высокая и средняя эффективность составляла в совокупности более 90%.

В течение года наблюдения на фоне применения схемы № 1 было установлено снижение показателя общей заболеваемости детей раннего возраста из закрытого детского учреждения с 2300,8 до 1650,0‰. Что касается цитомегаловирусной инфекции, то под воздействием иммунотерапии показатели серологической активности снизились с 41,1 до 25,3% случаев (в 1,6 раза), а титров антител 1:600 и выше не стало.

При использовании схемы № 2 наслоений ОРВИ у вакцинированных не было. Показатели серологической активности ВПГ с 27,9% снизились до 6,5% (в 4,2 раза); титры антител 1:600 и выше не определялись. Инфицированность аденовирусами снизилась с 68,6 до 23,2% (в 3 раза).

Клиническая эффективность схемы № 3 оказалась также высокой: рецидивов ВПГ-инфекции у детей группы III не наблюдалось в течение первых 6 месяцев; во втором полугодии однократное обострение было у 38,1% детей. Это диктует необходимость пролонгированной иммунореабилитации под контролем серологического мониторинга не реже 1 раза в 3 месяца. Снижение титров противогерпетических IgG произошло у 60,6% детей. Показатели серологической активности ЦМВИ снизились в 2 раза. Инфицированность аденовирусами снизилась с 64,4 до 22,8% (в 2,8 раза).

Выводы

1. Популяционные изменения в иммунном статусе, активация оппортунистических инфекций, достаточно высокая

доля «неудач» при проведении активной иммунизации против дифтерии и кори обычным способом требуют массовой иммунопотенциации (вакцинопротекции) при активной иммунизации детей для улучшения ее эффективности.

2. Иммунотерапия детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты по разработанным схемам (противовирусные и иммуномодулирующие препараты в сочетании с витаминотерапией и бактериальными лизатами местного действия), применяемая как для индивидуальной вакцинопротекции активной иммунизации против дифтерии и кори, так и при массовых ревакцинациях, обеспечивает полноценный специфический иммунитет и безопасность иммунизации, снижает в 2 раза заболеваемость острыми респираторными инфекциями и уменьшает кратность рецидивов основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львова И.И., Фельдблюм И.В., Минаева Н.В. и др. Хронические вирусные инфекции как фактор риска формирования поствакцинального противодифте-

рийного и противокорревого иммунитета у детей. Социально-гигиенические и эпидемиологические проблемы сохранения и укрепления здоровья военнослужащих и населения: научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. Нижний Новгород, 2006. С. 367-370.

2. Львова И.И., Фельдблюм И.В., Корюкина И.П. и др. Программа «Вакцинопротекция» как один из способов повышения эффективности специфической профилактики дифтерии и кори. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. 2002. № 4. С. 65-68

3. Львова И.И. Синдром нарушения противoinфекционной защиты у детей из экологически неблагоприятных районов Пермской области. Пермский медицинский журнал. 2004. № 1. С. 108-116.

4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И.. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

5. Львова И.И. Повышение эффективности активной иммунизации против дифтерии и кори у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Пермь. 2004. 50 с.

6. Львова И.И., Корюкина И.П., Фельдблюм И.В.. Способ профилактики осложнений, вызванных вакцинацией детей с хронической рецидивирующей герпетической инфекции: Патент Российской Федерации 2228756. Бюлл. № 14. 2004.

7. Медуницын Н.В. Вакцинология. М. 2004. 272 с.