

Переносимость вакцины против *P. aeruginosa* у детей с муковисцидозом и врожденными пороками развития легких

Д.А. Благовидов¹ (dabdoctor@yandex.ru), М.П. Костинов¹,
О.И. Симонова², А.Д. Шмитко¹, Н.И. Буркина², М.К. Шахназарян²

¹ФГБУ «НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

²ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Резюме

У детей с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ), страдающих муковисцидозом (МВ) хроническая синегнойная инфекция основная причина неудач в лечении и возникновении неблагоприятных исходов.

Цель работы: оценить клиническую безопасность вакцины против синегнойной инфекции для детей с МВ и ВПРЛ.

Материалы и методы: в исследование вошел 81 ребенок в возрасте от 5 до 17 лет с диагнозами МВ и ВПРЛ, находящийся на стационарном лечении. На фоне базисной терапии проведена вакцинация 47 детей против возбудителя синегнойной инфекции препаратом Pseudovac. Клиническое наблюдение проводилось в течение года.

Результаты: в поствакцинальном периоде боль в месте инъекции регистрировалась у 74,5 и 76,6% детей соответственно с МВ и ВПРЛ. Болевой синдром был слабовыраженным и купировался самостоятельно в течение суток. Отек мягких тканей не более 25 мм в диаметре после первой дозы вакцины отмечался у 57% детей, после второй дозы – в 100% случаев (не дольше 24 часов). Температура до 37,5 °С через 2 часа после инъекции и длительностью не более 24 суток отмечена у 23,4% детей, до 38,5 °С – у 4,3%. Через 10 дней после вакцинации выявлялось увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с группой контроля. В течение года клиническая картина заболевания у вакцинированных и непривитых детей с МВ и ВПРЛ не различалась.

Вывод: введение вакцины против синегнойной инфекции больным муковисцидозом и врожденными пороками развития легких сопровождается развитием слабовыраженных местных и общих (системных) реакций, не вызывая ухудшения течения заболевания.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, хронические заболевания легких, синегнойная инфекция, вакцинация, безопасность

The Tolerability of the Vaccine against *P. aeruginosa* in Children with Cystic Fibrosis and Congenital Lung Development

D.A. Blagovidov¹ (dabdoctor@yandex.ru), M.P. Kostinov¹, O.I. Simonova², A.D. Shmit'ko¹, N.I. Burkina², M.K. Shahnazaryan²

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of Russian Academy of Sciences, Moscow

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Children's Health»

Abstract

Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection is the most common cause of the failure in treatment and of adverse outcomes among children with congenital malformation of the lung (CML) and cystic fibrosis (CF).

Purpose: To evaluate the safety of anti *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in children with congenital malformation of the lung and cystic fibrosis.

Material and methods: 81 hospitalized children aged 5 to 17 with congenital malformation of the lung and cystic fibrosis participated in the research. 47 patients not experiencing exacerbation during basic therapy were vaccinated with anti *Pseudomonas aeruginosa* vaccine Pseudovac that consists of structural and extra-cellular antigens of the 8 immunotypes of *Pseudomonas aeruginosa*. The control group included 34 children who were not vaccinated, and had *P. aeruginosa* acquisition or infection. All the patients were under observation for the period of one year.

Results: Pain in the injection site was registered in 74.5% and 76.6% of cases after the first and the second administration respectively. Further injections (3rd, 4th and 5th) of the vaccine caused much less local pain. In the majority of cases pain was mild and disappeared without medication within 24 hours. Redness in the injection site was registered in 29.8% of cases after the second administration of the vaccine. After further injections it was significantly less common. Local swelling in the injection site of not more than 25 mm after the first injection of the vaccine was registered in 57% of the cases, and in 100% of the cases after the second injection. It lasted less than 24 hours. Among vaccinated patients fever up to 37.5 degrees Celsius was registered in 23.4% of the cases. And up to 38.5 degrees in 4.3% of the cases. The reaction was observed within two hours after the injection and appeared regardless of the number of administrations lasting no longer than 24 hours. There appeared other single general reactions such as headache, dizziness or dry cough lasting up to 6 hours.

Keywords: children, cystic fibrosis, chronic lung disease, pseudomonas infection, vaccination, safety

Введение

При хронических неспецифических заболеваниях легких, особенно при муковисцидозе, ключевая роль в развитии обострений принадлежит накоплению в бронхах пациента большого количества патогенных микроорганизмов, среди которых наиболее значимым, по данным ряда авторов, считается *P. aeruginosa* [1 – 7]. Данный возбудитель может обнаруживаться у детей с муковисцидозом уже на первом году жизни, а в возрасте 25 лет количество инфицированных достигает 80% [1, 2, 8 – 16]. Столь частое выявление синегнойной палочки у страдающих муковисцидозом обусловлено особенностями взаимодействия *P. aeruginosa* с макроорганизмом. Аггезия патогена происходит преимущественно на поверхности мутантного белка (CTFR) клеток эпителия бронхиального дерева. [1, 14, 15, 17 – 19]. *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд экзотоксинов, обладающих антигенными свойствами и обуславливающих массивную инфильтрацию тканей нейтрофилами и лимфоцитами в местах инвазии микроорганизма. Этот процесс сопровождается повышенной продукцией протеолитических ферментов и провоспалительных цитокинов, вследствие чего развивается плохо контролируемое воспаление, массивное повреждение тканей и серьезные деструктивные изменения в легких у больных муковисцидозом. Клинически это проявляется утяжелением симптомов поражения нижних дыхательных путей и прогрессивным ухудшением функции легких у большинства пациентов. Особенности развития и течения хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом являются основной причиной значительного снижения показателей прогнозируемой продолжительности жизни этих больных и возникновения неблагоприятных исходов, в том числе летальных. [1, 2, 15, 16, 18].

Начало агрессивной антибактериальной терапии на стадии ранней колонизации может приводить к эрадикации микроорганизма. Однако результаты многолетнего микробиологического мониторинга, проводимого в мире, свидетельствуют о росте частоты антибиотикорезистентности и расширении спектра устойчивости *P. aeruginosa* к антимикробным химиопрепаратам [4, 6, 7, 9, 11, 14, 20, 21]. Происходит это благодаря способности микроорганизма продуцировать мукоидную оболочку, осуществлять эффлюкс антибактериальных химиопрепаратов и синтезировать ферменты, разрушающие их. Гены, ответственные за синтез белков, осуществляющих тот или иной механизм антибиотикорезистентности *P. aeruginosa*, могут быть переданы от штамма к штамму посредством R-плазмид [12, 19, 22, 23].

Мукоидные штаммы выявляются у 92% пациентов с муковисцидозом в возрасте 16 лет и старше. У больных, у которых изначально обнаруживаются мукоидные штаммы *P. aeruginosa* или немуконидные штаммы, со временем трансформирующиеся в му-

коидные, достичь полной эрадикации патогена невозможно [9, 14, 17, 18, 21]. Чтобы избежать развития лекарственной устойчивости и мутирования штаммов, лечение антибиотиками начинают сразу же после первого выявления *P. aeruginosa*. Однако даже вовремя начатая и проводимая с учетом чувствительности возбудителя антибактериальная терапия не всегда приводит к ликвидации синегнойной палочки, что заставляет осуществлять поиск новых возможных решений данной проблемы [2, 6, 9, 20].

Одной из эффективных мер профилактики хронической синегнойной инфекции и дополнительных способов ее лечения, наряду с антибиотикотерапией может стать вакцинация.

В 2011 году в Российской Федерации была зарегистрирована поливалентная вакцина Псевдовак для профилактики и терапии синегнойной инфекции. В ее состав входят надосадочные жидкости, содержащие структурные и внеклеточные антигены инактивированных штаммов *P. aeruginosa*, принадлежащих к 7 иммунотипам по классификации Фишера [24]. В литературных источниках не описаны исследования данного вакцинного препарата у больных с муковисцидозом или другими формами хронических неспецифических заболеваний легких.

Цель исследования – оценка безопасности введения вакцины для профилактики и терапии синегнойной инфекции детям с муковисцидозом и пороками развития легких.

Материалы и методы

В исследование вошли 81 ребенок с диагнозом муковисцидоз (МВ) и врожденный порок развития легких (ПРЛ).

В ходе работы, после получения информированного согласия родителей, 47 детей в возрасте от 7 до 17 лет, находившихся в отделение пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, были вакцинированы против возбудителя синегнойной инфекции. Из них у 37 пациентов был установлен диагноз «муковисцидоз», у 10 – «порок развития легких». У 32 детей с МВ и у восьми с ПРЛ была диагностирована хроническая синегнойная инфекция, у пяти пациентов с муковисцидозом и у двух с врожденными пороками развития легких синегнойной инфекции обнаружено не было.

В группу сравнения вошли 34 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет с установленным диагнозом МВ, инфицированных *P. aeruginosa*, которым вакцинация против синегнойной палочки не проводилась.

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию (антибактериальную, муколитическую, ферментотерапию) в соответствии с тяжестью течения заболевания. До и после вакцинации наблюдение за детьми осуществлялось совместно с лечащим врачом отделения.

Исходно у всех пациентов, согласно стандарту методов диагностики и лечения, осуществлялся за-

бор крови для общеклинического и биохимического анализов, были выполнены посевы трахеального аспирата мокроты с определением видового состава и чувствительности выявленных штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным химиопрепаратам.

Для иммунизации использовали вакцину против синегнойной инфекции, Псевдовак производства Института биотехнологии сывороток и вакцин АО «Biomed» (Польша, Краков). В одной прививочной дозе (1 мл) содержится по 0,125 мл структурных и внеклеточных антигенов восьми иммунотипов *P. aeruginosa* по классификации Фишера (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 7,3) следующих штаммов 65/GR/1(P1), 52/G/2(P2), 8/B/3(P3), 81/PR/4(P4), 334/WR/5(P5), 101/PR/6(P6), 336/CLF/7(P7), P8[7,3] (P8) и наполнитель – фенол 2,4 – 4,0 г/л.

Вакцинацию проводили путем пятикратного введения препарата с интервалом в 1 сутки, с постепенным увеличением вводимого объема 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8 – 1,0 мл. Инъекции проводили поочередно в правую и левую дельтовидные мышцы.

После каждой инъекции по 4х-балльной шкале оценивали местные, общие реакции через 5 – 30 минут, 2 – 24 – 48 часов после введения вакцины (таб. 1).

Через 10 дней, 6 и 12 месяцев после вакцинации производили повторный забор крови для

общеклинического и биохимического анализов.

После завершения курса вакцинации все пациенты (или их родители) в течение 6 месяцев вели дневник самонаблюдения, где фиксировали количество эпизодов ОРВИ, обострения хронического заболевания и изменения в базисной терапии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладных пакетов программы «Microsoft Excel» версия 2007. Для описания результатов были рассчитаны медиана и интерквартильный размах – Me[Q1;Q3], Для сравнения значений показателей были использованы непараметрические критерии. Различия признаков считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Местные реакции

В ходе исследования было установлено, что в большинстве случаев у пациентов отмечались слабовыраженные (1 балл) местные реакции. Сильные реакции (3 балла) на иммунизацию не были зарегистрированы ни у одного из вакцинированных пациентов.

После I и II введений вакцины боль в месте инъекции регистрировалась у 74,5 и 76,6% детей соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1).

Чаще после I и II введения вакцины у детей отмечалась слабовыраженная боль, что достоверно

Таблица 1
Реакции на вакцинацию: местные, общие (системные)

Местные реакции	4х-балльная шкала оценок	Характеристика симптома
Отек, гиперемия	0 – отсутствует	Отсутствие симптомов
	1 – слабая	Гиперемия диаметром до 50 мм или уплотнение диаметром до 25 мм
	2 – средняя	Гиперемия диаметром более 50 мм или уплотнение диаметром 26 – 50 мм
	3 – сильная	Уплотнение более 50 мм в диаметре
Боль	0 – отсутствует	Отсутствие симптомов
	1 – слабая	Наличие слабовыраженных болевых ощущений
	2 – средняя	Заметно нарушает нормальную ежедневную деятельность
	3 – сильная	Препятствует нормальной ежедневной деятельности
Общие реакции		
Общие симптомы	0 – отсутствует	Отсутствие симптомов
	1 – слабая	Наличие слабовыраженных симптомов
	2 – средняя	Нарушает нормальную ежедневную деятельность
	3 – сильная	Препятствует нормальной ежедневной деятельности
Лихорадка	0 – отсутствует	$< 37,0^{\circ}\text{C}$
	1 – слабая	$> 37^{\circ}\text{C} - 37,5^{\circ}\text{C}$
	2 – средняя	$> 37,6^{\circ}\text{C} - 38,5^{\circ}\text{C}$
	3 – сильная	$> 38,6^{\circ}\text{C}$

Рисунок 1.
Частота появления гиперемии кожных покровов в месте инъекции в зависимости от времени после введения вакцины

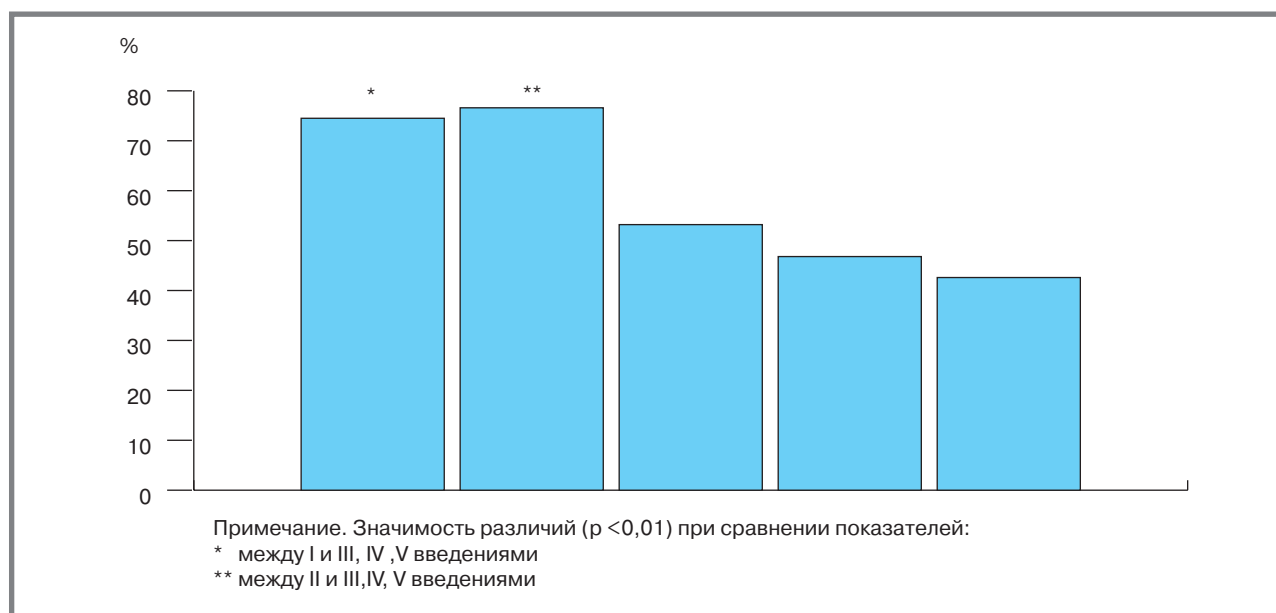
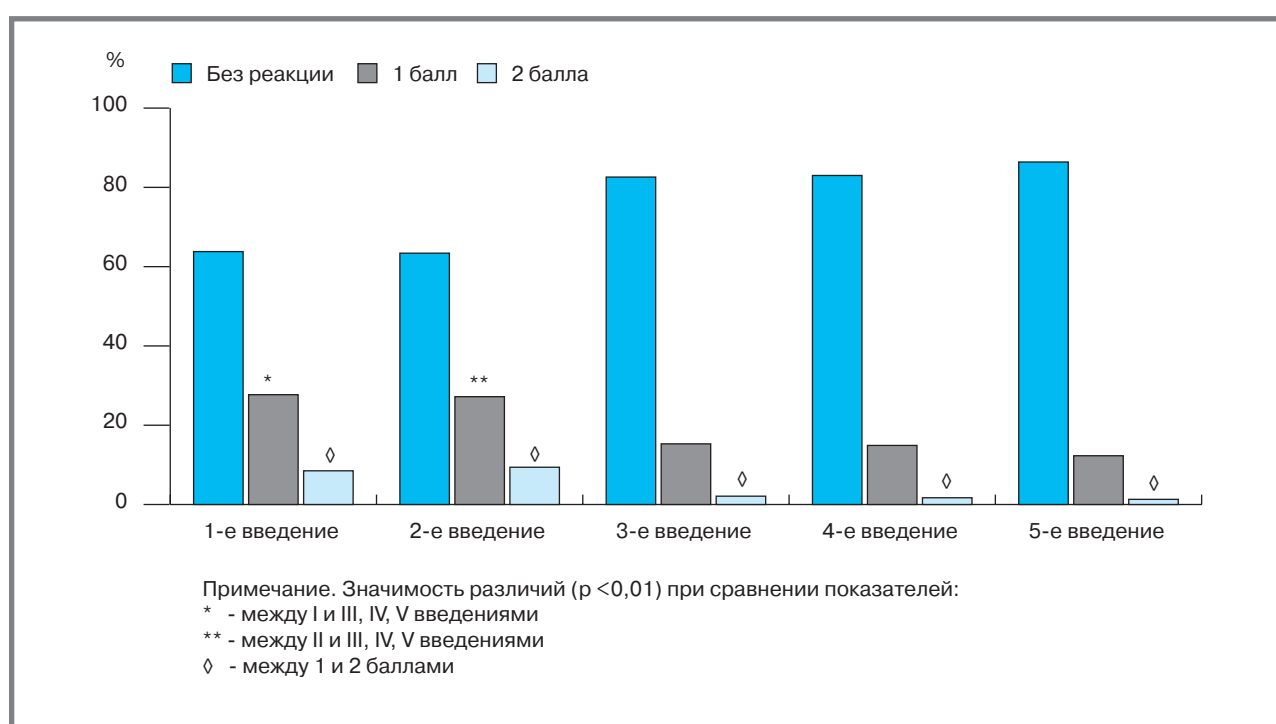


Рисунок 2.
Оценка интенсивности боли в месте инъекции (1 и 2 балла) в зависимости от кратности введения (дозы) вакцины



при сравнение с III, IV и V введением препарата ($p < 0,01$) (рис. 2).

При оценке болевого синдрома суммарно за все 5 введений препарата выявлено, что боль появлялась у – 74,5% пациентов преимущественно через 2 часа, а у – 80,9% через 24 часа после введения препарата, данные различия статистически значимы при сравнение с 5 минутами, 30 минутами и 48 часами после иммунизации ($p < 0,01$) (рис. 3).

Боль интенсивностью в 1 балл чаще возникала через 30 минут 23,0%, 2 часа 36,6% и 24 часа – 22,6% после вакцинации, что статистически значимо при сравнении с 5 минутами и 48 часами после инъекции ($p < 0,01$). Боль в 2 балла чаще регистрировалась через 24 часа после введения препарата – в 11,1% случаев, что достоверно при сравнении с 5 минутами, 30 минутами, 48 часами после вакцинации ($p < 0,02$) (рис. 4).

Рисунок 3.

Частота появления боли в месте инъекции в зависимости от времени после введения вакцины

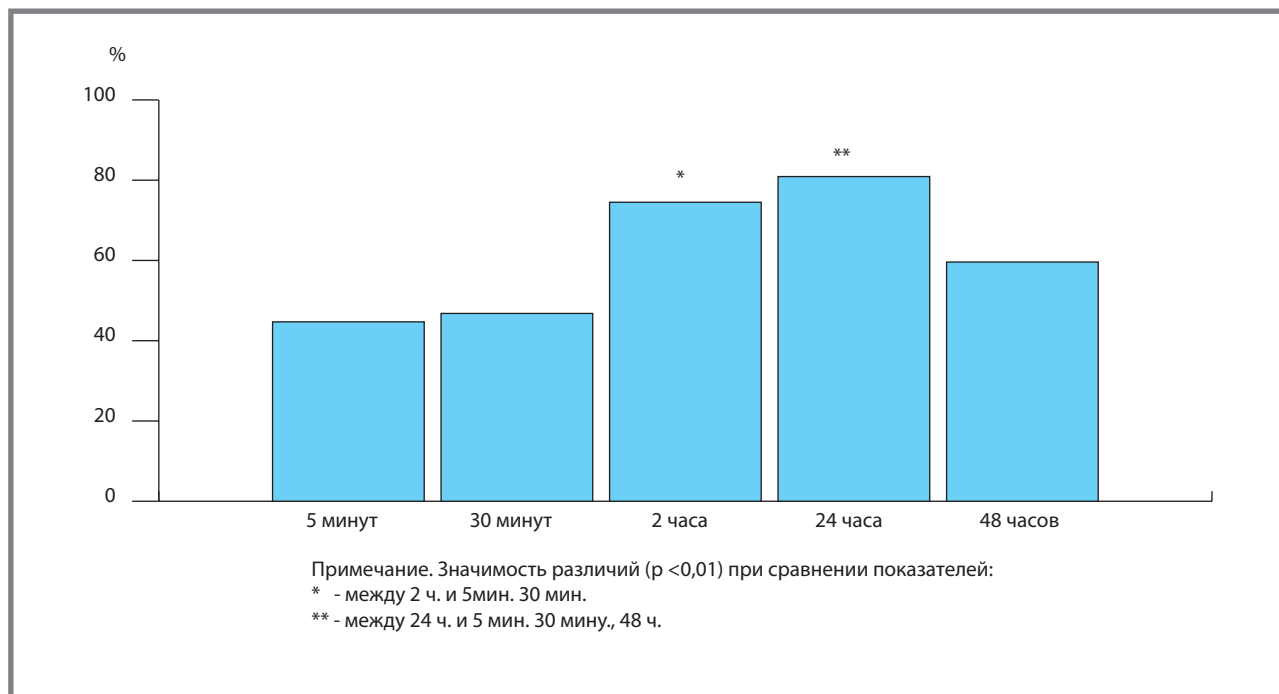
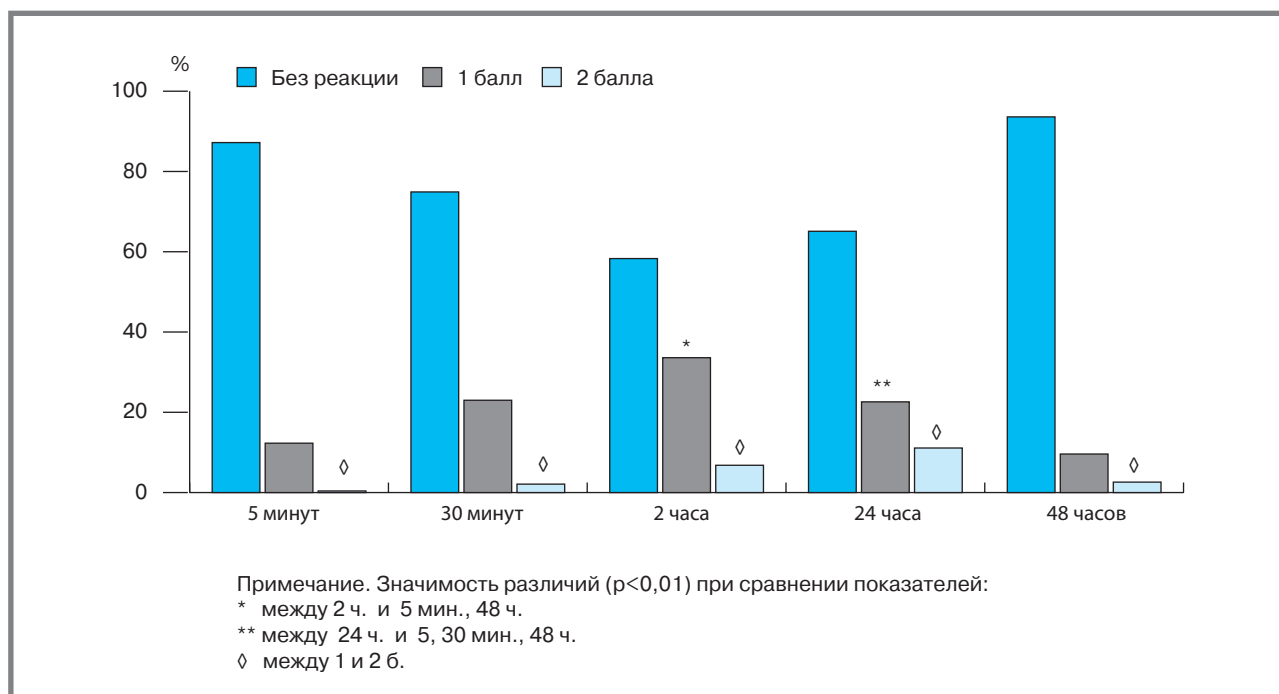


Рисунок 4.

Оценка интенсивности боли в месте инъекции (1 и 2 балла) в зависимости от времени после введения вакцины



Отек мягких тканей в месте инъекции после I введения вакцины отмечался у 57% пациентов, а после II – у всех (100%) пациентов. При последующих инъекциях он регистрировался реже, составляя 29,4% после пятой дозы ($p < 0,05$) (рис. 5).

Интенсивность отека после введений препарата в 1 балл превалировала (по сравнению с оценкой в 2 балла) статистически значимо для I, II, III и IV доз вакцины ($p < 0,01$) (рис. 6).

При оценке результатов введения всех пяти доз вакцины у 10% привитых детей отечность мягких тканей в месте введения препарата появлялась через 5 минут, далее наблюдалась тенденция к ее нарастанию, и через 2 часа она регистрировалась у всех (100%) детей. Затем отек постепенно исчезал и через 48 часов отмечался только у 20% пациентов ($p < 0,01$) (рис. 7).

У большинства пациентов (90,1%) размер отека не превышал 25 мм в диаметре (1 балл) ($p < 0,01$). Реак-

Рисунок 5.
Частота появления отека мягких тканей в месте инъекции в зависимости от кратности введения (дозы) вакцины

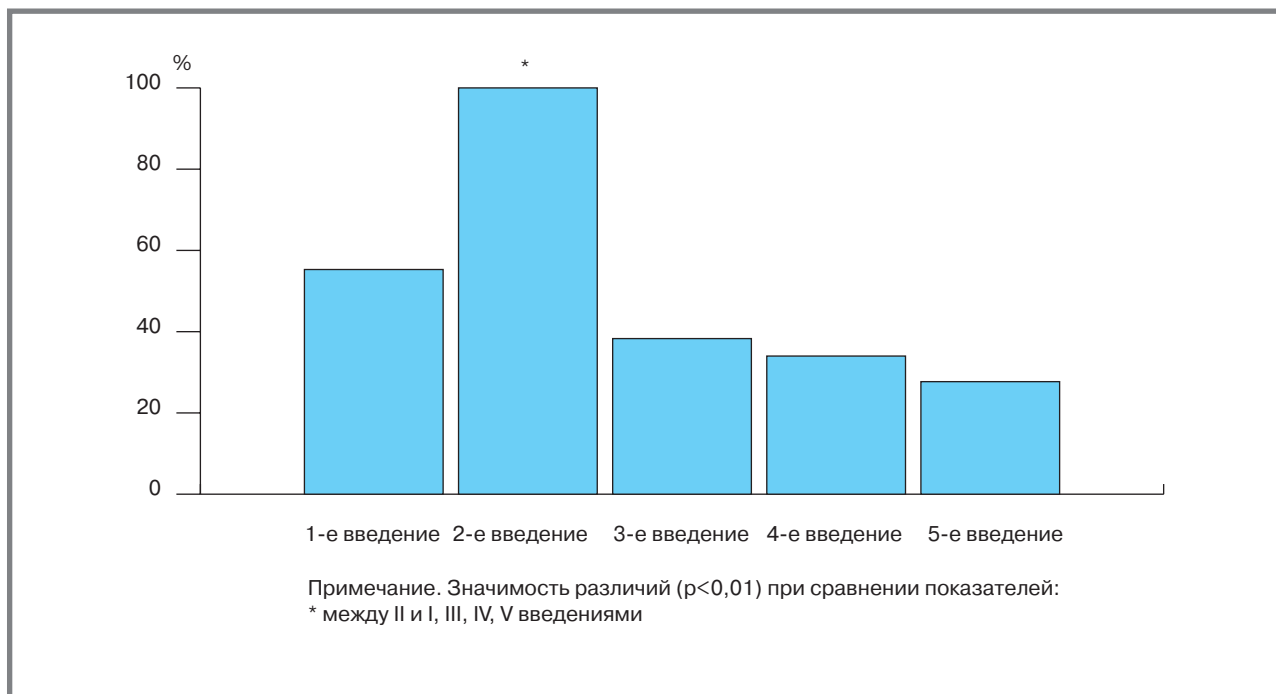
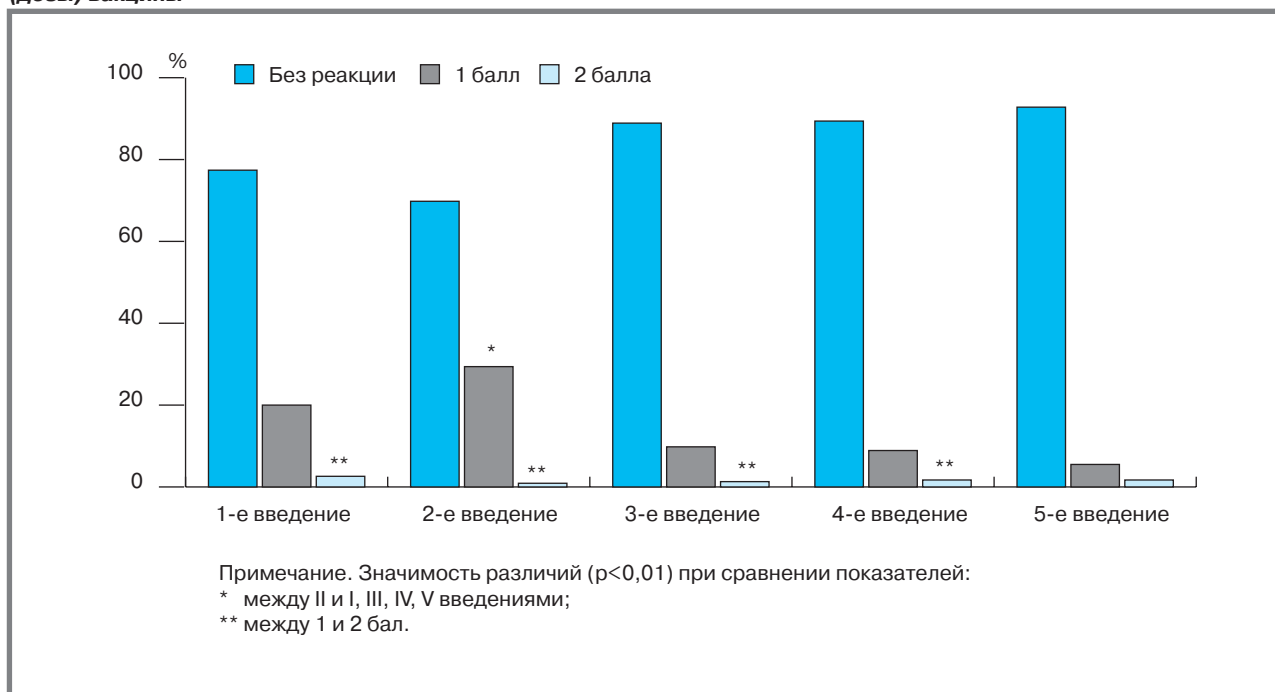


Рисунок 6.
Оценка интенсивности отека мягких тканей в месте инъекции (1 и 2 балла) в зависимости от кратности введения (дозы) вакцины



ция на инъекцию препарата (отек), оцениваемая в один балл преобладала над двубальной ($p < 0,01$) (рис. 8).

Гиперемия кожных покровов в месте инъекции чаще регистрировалась после второго введения препарата – у 29,8% детей, однако значимые различия были получены только при сравнении с реакцией, возникающей после пятого введения вакцины ($p < 0,01$) (рис. 9).

У 29,8% пациентов гиперемия появлялась через 2 часа после инъекции, что достоверно чаще в

сравнении с реакцией, возникающей через 5 минут после введения вакцины ($p < 0,01$) (рис. 10).

При сравнении степени выраженности гиперемии, проявляющейся в месте введения вакцины, достоверных различий не было, однако отмечена тенденция увеличения числа реакций, оцениваемых в 1 балл через 2 часа после введения вакцины в сравнении с другими временными промежутками.

Важным моментом является переносимость вакцины детьми с хронической синегнойной ин-

Рисунок 7.

Частота появления отека мягких тканей в месте инъекции в зависимости от времени после введения вакцины

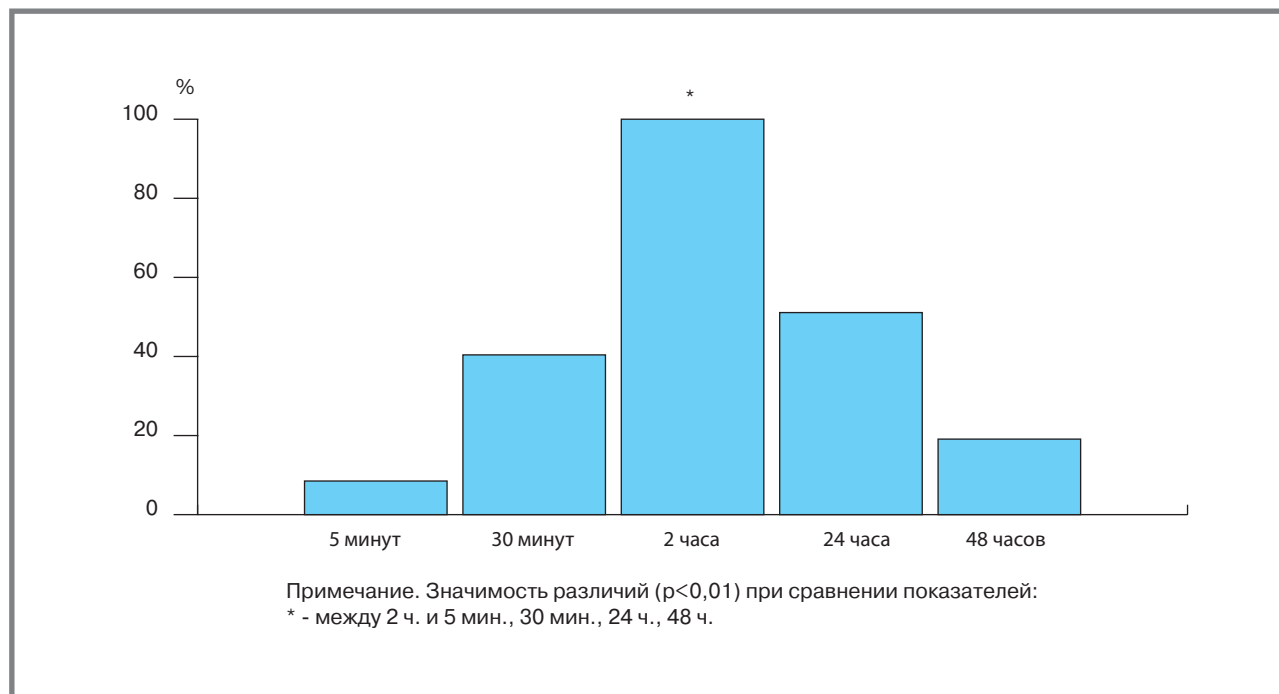
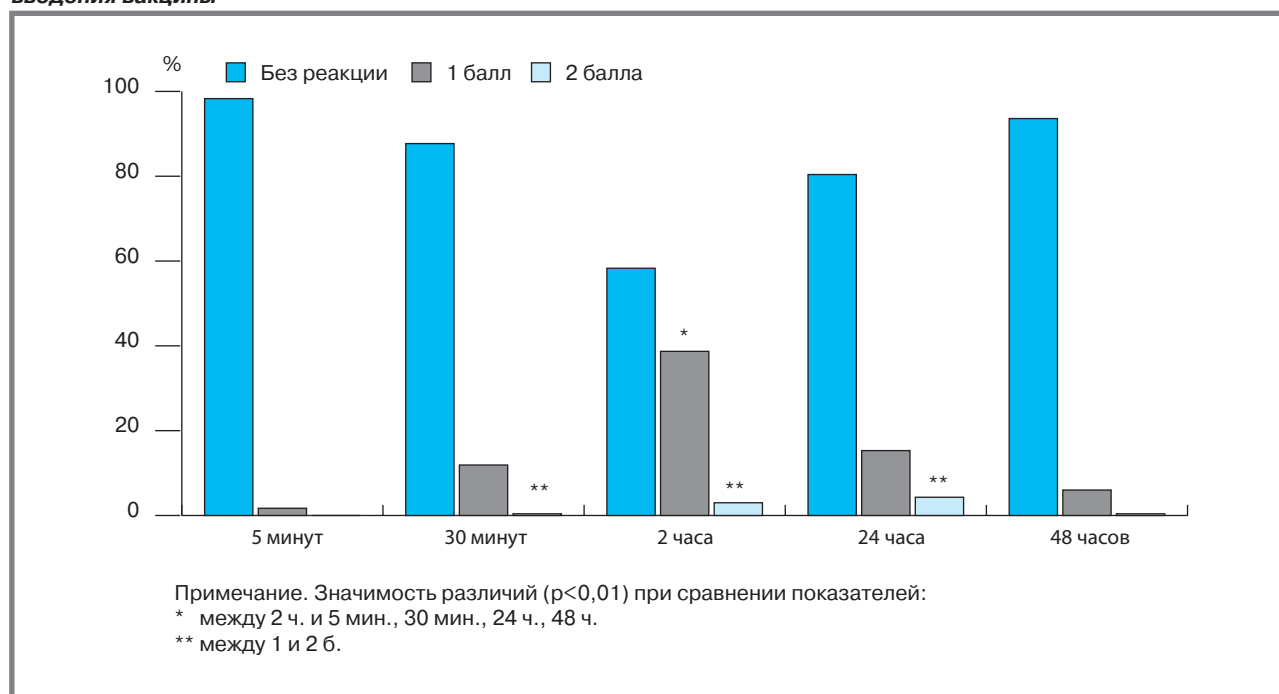


Рисунок 8.

Оценка интенсивности отека мягких тканей в месте инъекции (1 и 2 балла) в зависимости от времени после введения вакцины



фекцией и без нее. Анализ частоты местных реакций у данных групп иммунизированных пациентов статистически значимых различий не выявил.

Общие (системные) реакции

У 23,4% вакцинированных детей через 2 часа после введения вакцины фиксировался подъем температуры до $37,5^{\circ}\text{C}$, и у двух детей (4,3%) отмечалась температурная реакция 38°C и $38,5^{\circ}\text{C}$ со-

ответственно. Во всех случаях длительность подъема температуры не превышала 24 часов и не требовало применения жаропонижающих средств.

В ходе исследования выявлялись реакции в виде головокружения и головной боли у двоих пациентов, получивших первую дозу препарата. Через 8 – 10 часов данные реакции исчезли без применения медикаментозных средств. Лишь у одного ребенка отмечалось учащение сухого кашля через

Рисунок 9.
Частота появления гиперемии кожных покровов в месте инъекции в зависимости от кратности введения (дозы) вакцины

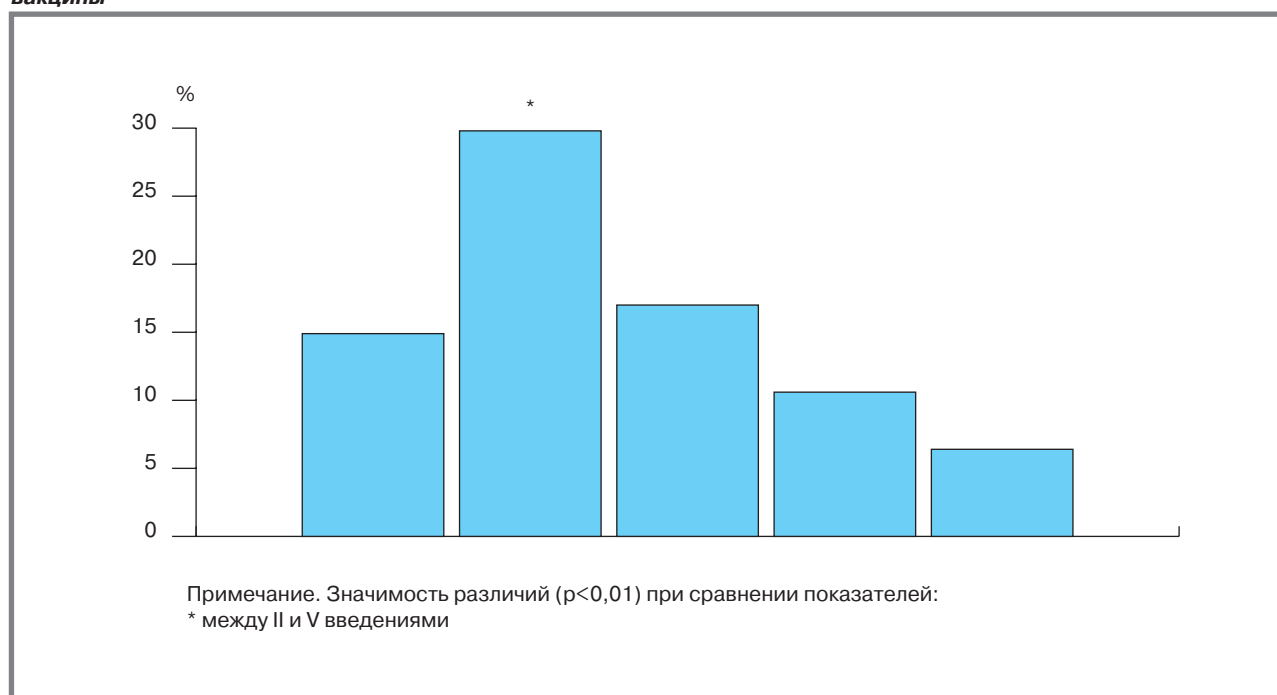
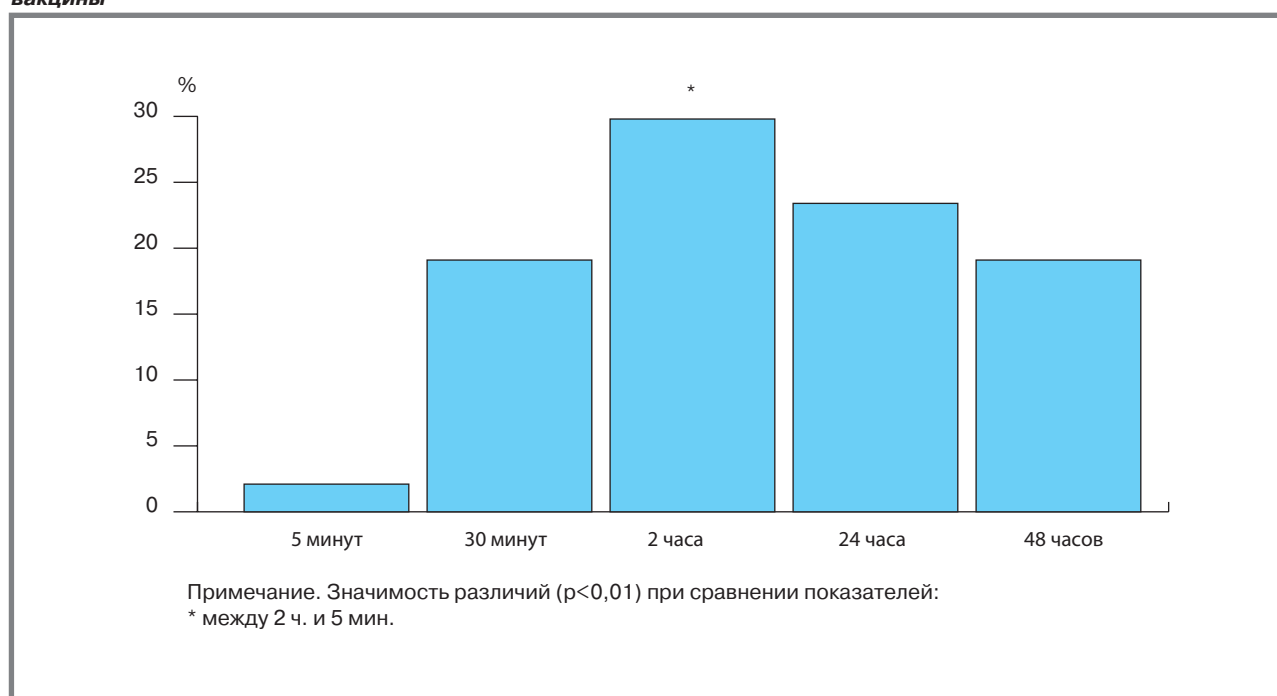


Рисунок 10.
Частота появления гиперемии кожных покровов в месте инъекции в зависимости от времени после введения вакцины



4 – 6 часов после каждого введения вакцины, длительность наблюдаемых симптомов составила 12 часов, затем они купировались самостоятельно.

Общий анализ крови

При сопоставлении исходных данных общего анализа крови между группой вакцинированных детей и группой сравнения достоверных различий выявлено не было.

В ходе анализа динамики изменений показателей крови через 10 дней, отмечено увеличение числа нейтрофилов в группе вакцинированных пациентов в сравнении с группой контроля ($p < 0,04$). Также выявлена тенденция к уменьшению количества сегментоядерных нейтрофилов в группе вакцинированных детей через 6 и 12 месяцев после вакцинации в сравнении с исходными данными, однако статистически значимых различий не было.

При сравнении количества моноцитов у детей через 12 месяцев после вакцинации отмечено их достоверное увеличение в сравнение с исходным уровнем (таб. 2).

Оценка безопасности и переносимости иммунобиологических препаратов всегда требует пристального внимания. Это особенно важно, когда вакцинный препарат впервые используется у определенной когорты пациентов, ранее его не получавших. Безопасность вакцины оценивается как по клиническим симптомам (субъективные и объективные), так и по лабораторным показателям (общий и биохимический анализы крови, определение уровня общих IgA, IgM, IgG, IgE). Параллельно с этим оценивается иммуногенность вакцины и, в последующем, клинический и эпидемиологический эффекты. В проведенном исследовании уделено большое внимание оценке клинической безопасности введения вакцины (Псевдовак) против возбудителя синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом и врожденными пороками развития легких. Хотя эта когорта детей особенно нуждается в защите от данной инфекции, подобные исследования ранее не проводились, или были проведены, однако литературных источников, подтверждающих это, нам выявить не удалось. Ранее

исследование по оценке безопасности и эффективности применения вакцины Псевдовак проводилось преимущественно у взрослых пациентов, в основном с ожогами, а также у небольшой группы детей (20 чел.) с пороками развития мочеполовой системы. Данных о безопасности применения этой вакцины у детей в литературе не описано. Это послужило поводом на первом этапе исследования дать оценку переносимости вакцины Псевдовак у детей с муковисцидозом и врожденными пороками легких, как группе, особенно нуждающейся в профилактике и лечении синегнойной инфекции. Важность базисной терапии, направленной на эрадикацию *P. aeruginosa* очевидна. Однако проведенные в последнее десятилетие исследования диктуют необходимость поиска новых решений в профилактике и лечении синегнойной инфекции, в том числе, с использованием профилактических и/или терапевтических вакцин. Это послужило основой для вакцинации против возбудителя синегнойной инфекции у больных с муковисцидозом и пороками развития легких.

После I и II инъекции вакцины против синегнойной инфекции боль регистрировалась более чем у 70% детей, максимально проявляясь через 2 и 24 часа. Вероятно, это связано с местным раз-

Таблица 2.
Характеристика общего анализа крови в поствакцинальном периоде

Сроки наблюдения	Группы	Показатели							
		Нь (г/л)	Эр $\times 10^{12}/л$	Лейк ($\times 10^9/л$)	С/я (%)	Лимф (%)	Мон (%)	Эоз (%)	СОЭ (мм/ч)
До вакцинации	Привитые (n=47)	130 [126,5; 140]	5 [4,78; 5,27]	7,66 [6,55; 10,6]	53,8 [49,15; 64,35]	34,7 [24,85; 39,7]	7,9 [6,3; 9,0]	2 [1,05; 4,4] P < 0,05	11 [5; 17]
	Группа сравнения (n=34)	135 [127; 140]	4,92 [4,63; 5,23]	8,03 [6,78; 9,75]	50,6 [40,5; 61,5]	38,7 [28,55; 49,4]	8,1 [6,75; 9,4]	2,1 [1,5; 2,75]	8 [3,0; 15]
Через 10 дней после вакцинации	Привитые (n=15)	133 [125,5; 138,5]	4,79 [4,67; 5]	9,64 [6,82; 11,51]	57,8 [50,85; 62,85] P < 0,04	33,7 [25,55; 38,8]	7,5 [5,95; 9,55]	1,4 [0,7; 2,95]	15 [6; 24]
	Группа сравнения (n=14)	129,5 [125; 133]	4,86 [4,66; 5,12]	6,67 [5,81; 9,08]	43,1 [39,23; 52,68]	42,25 [34,63; 45,83]	8,95 [7,73; 10,9]	3,1 [2,38; 3,56]	5,5 [3; 14,75]
Через 6 мес. после вакцинации	Привитые (n=29)	133 [129; 140]	5,04 [4,77; 5,11]	7,63 [6,56; 9,73]	50,6 [45,4; 59,8]	36,3 [30,2; 43,8]	8,2 [6,8; 9,4]	1,9 [0,7; 3,2]	13 [8; 23]
	Группа сравнения (n=20)	131 [128; 135]	4,84 [4,75; 5,06]	7,50 [6,23; 9,53]	49,35 [39,10; 59,55]	38,5 [30,65; 47,78]	7,3 [6,15; 9,45]	2,35 [1,08; 2,90]	9,5 [3,75; 14,00]
Через 12 мес. после вакцинации	Привитые (n=14)	134 [129,5; 137]	4,87 [4,83; 5,15]	6,7 [5,79; 8,16]	43,3 [37,65; 57,45]	37,5 [32,05; 47,9]	9,2 [7,95; 10,4] P < 0,05	3,3 [2,05; 5,15]	7 [5; 15]
	Группа сравнения (n=9)	135 [130; 137]	4,82 [4,69; 5,13]	7,88 [7,64; 8,21]	49,3 [43,8; 50,1]	39,5 [35,2; 42,7]	8,8 [7,3; 9,7]	4,9 [4,5; 5,1] P < 0,01	13 [4; 19]

дражающим действием полисахарида, а также фенола, входящих в состав препарата. Следует напомнить что фенол содержится и в других вакцинных препаратах, в том числе входящих в Национальный календарь профилактических прививок (Пневмо 23, Менцевакс ACWY). Дальнейшее сокращение числа пациентов, у которых отмечался болевой синдром, может свидетельствовать об адаптации тканей к раздражающему действию компонентов, содержащихся в вакцине. Развитие отека и гиперемии в месте инъекции преимущественно после второго введения вакцины, может объясняться особенностями иммунного ответа, возникающего после первой инъекции и обуславливающий развитие более выраженной воспалительной реакции на последующее введение, однако данное явление требует дальнейшего более детального изучения. Меньшая частота местных реакций на введение III, IV и V доз может быть следствием действия регуляторных механизмов, направленных на снижение активности воспаления в местах инъекции вакцины. Также данная тенденция может свидетельствовать скорее о токсическом, нежели об аллергическом действии вакцины [25].

Принимая во внимание наличие в исследуемой вакцине полисахаридов, можно предположить развитие местных реакций на введение препарата, сравнимых с реакциями после введения других полисахаридных вакцин, таких как против возбудителей гемофильной инфекции типа b, пневмококковой и менингококковой инфекций. По данным отечественных и зарубежных авторов, вакцины, содержащие полисахарид бактерий могут вызывать более выраженные местные реакции, чем вакцины других типов. Так частота их появления после введения вакцин против возбудителя гемофильной инфекции типа b, менингококковой и пневмококковой инфекций по данным литературных источников колеблется от 2 до 50% [26, 27] Для вышеупомянутых вакцин характерно их однократное введение в объеме 0,5 мл. Общий объем вакцины Псевдовак составляет 3,0 мл и вводится он дробно. В данном исследовании оценка выраженности реакций проводилась после каждой инъекции.

Сравнение реактогенности исследуемой вакцины Псевдовак с иными полисахаридными вакцинами, показало, что частота возникновения той или иной местной реакции в среднем по результатам пяти введений этой вакцины (38,3, 53,2 и 14,9% для отека, боли и гиперемии соответственно) сопоставима с таковой при использовании полисахаридных вакцин против возбудителя гемофильной инфекции типа b, менингококковой и пневмококковой инфекций. Важно отметить, что в ходе исследования преобладали слабовыраженные или умеренные про-

явления отека, гиперемии и боли. Сильных (ярко выраженных) реакций не отмечалось.

Несмотря на возникновение болевого синдрома, гиперемии и отека (инфильтрата) они не вызвали изменений в поведение ребенка, его активности и самочувствие, а также не влияли на тяжесть течения заболевания. Отличий в состоянии и в проводимой базисной терапии привитых пациентов и детей в группе сравнения не было.

При сопоставлении частоты общих (системных) реакций отличий между сравниваемыми вакцинами выявлено не было, хотя можно отметить единичные случаи температурной реакции и усиления кашля через 6 – 10 часов после введения препарата, все проявления купировались самостоятельно. В тоже время проявления ринита и усиление кашля также описаны при использовании топических иммуномодуляторов бактериального происхождения как местного так и общего (системного) действия.

Достоверное увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов у вакцинированных детей через 10 ней после вакцинации по сравнению с группой контроля может свидетельствовать об активации неспецифических факторов иммунного ответа. На это указывает и увеличение относительного числа моноцитов через 1 год после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. Хотя эти изменения необходимо оценивать в комплексе с особенностями течения заболевания среди привитых и не привитых пациентов, что и будет сделано в дальнейшем.

Выводы

1. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии серьезных необычных явлений при введении вакцины против синегнойной инфекции Псевдовак детям с муковисцидозом и пороками развития легких, отрицательно отразившихся на состоянии привитых.
2. Достоверное увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов у вакцинированных детей через 10 ней после вакцинации по сравнению с группой контроля может свидетельствовать об активации неспецифических факторов иммунного ответа.
3. Отличий в состоянии и в проводимой базисной терапии привитых пациентов и детей в группе сравнения не было.

Комплексная оценка с изучением иммуногенности препарата, его влияния на элиминацию или эрадикацию *P. aeruginosa*, с оценкой клинического статуса вакцинированных, даст ответ на вопрос о перспективности применения данного препарата в практике пульмонолога.

Литература

1. H ily N., Frederiksen B., Hodson M.E., Geddes D., editors. Microbiology in cystic fibrosis. Arnold. 2000; 83 – 108.
2. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. Pediatric. Pulmonology. 2002; 34: 232 – 236.
3. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E., Rock M.J., Splaingard M.L., Laxova A., et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 277 – 87.
4. Lambiase A., Raia V., Pezzo M., Sepe A., Carnovale V., Rossano F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis.* 2006; 6 (4): 12 – 18.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., и др. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы): Методические рекомендации. Москва: Медико-генетический научный центр; 2011.
6. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом. Пульмонология и аллергология. 2012; 3: 5 – 12.
7. Захаров П.П., Розина Н.Н. Возрастная эволюция и исходы хронических воспалительных заболеваний лёгких у детей. Трудный пациент. 2008; 6 (9): 15 – 18)
8. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Чистякова В.П. и др. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1). 123 – 130.
9. Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В., Дубовик Л.Г., Сагатеян М.А. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. ВСП. 2010; 2: 94 – 98.
10. Семькин С.Ю. Опыт применения препарата тоби у пациентов с муковисцидозом и инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *B. cepacia*, в условиях стационара. Лечебное дело. 2009; 3: 75 – 80.
11. Li Z., Kosorok M.R., Farrell P.M., Laxova A., West S.E., Green C.G. et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. (Reprinted) *JAMA*, 2005; 293 (5): 581 – 588.
12. Canton R., Cobos N., de Gracia J., Baquero F., Honorato J., Gartner S. et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 690 – 703.
13. Wilson R., Dowling R.B. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax.* 1998; 53: 213 – 219.
14. Кондратенко О.В., Лямин А.В., Иванов М.Ф., Константинов Д.Ю., Особенности течения синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. Материалы научно-практической конференции Актуальные проблемы инфекционной патологии. Томск. 2009: 77 – 79.
15. Gibson R.L., Burns J., Ramsey B. Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 918 – 951.
16. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Никонова В. С. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. Лечебное дело. 2010; 3: 35 – 40.
17. Cystic fibrosis foundation registry: annual data report. 2007: 12 – 13.
18. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом. Пульмонология и аллергология. 2012; 3: 5 – 12.
19. Мороз А. Ф., Анцифирова, Н. В., Баскакова Н.Г. Синегнойная инфекция. Москва: Медицина; 1988.
20. Sorde R., Pahissa A., Rello J. Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infection and drug resistance.* 2011; 4: 31 – 41.
21. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Буркина Н.И., Черневич В.П. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. ВСП. 2014; 13 (1): 66 – 73.
22. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. . Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (1): С. 51 – 58.
23. Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Биопленка и его потенциальная роль в патогенезе хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*. Пульмонология (приложение по муковисцидозу). 2006; С.109 – 112.
24. Fisher H. B., Devlin M. W., Ghabasik J. New Immunotype Schema for *Pseudomonas aeruginosa* Based on Protective Antigens. *Journal of bacteriology.* 1969; 98 (2): 835 – 836.
25. Медуницын Н.В., Вакцинология. Москва: Триада – X; 1999.
26. Костинов М.П., ред. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекции у пациентов с бронхолегочной патологией. Москва: Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»; 2007.
27. Plotkin S.A. Orenstein W.A., Offit P.A. Vaccines, 6-th ed. Elsevier: 2012.

References

1. H ily N., Frederiksen B., Hodson M.E., Geddes D., editors. Microbiology In Cystic fibrosis. Arnold. 2000; 83 – 108.
2. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. Pediatric. Pulmonology. 2002; 34: 232 – 236.
3. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E., Rock M.J., Splaingard M.L., Laxova A., et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 277 – 87.
4. Lambiase A., Raia V., Pezzo M., Sepe A., Carnovale V., Rossano F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis.* 2006; 6 (4): 12 – 18.
5. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A., Nikonova V.S. et al. Cystic fibrosis (Current Developments and Challenges). Guidelines. Moscow: Medical Genetics Research Center; 2011.
6. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Place of inhaled forms of antibacterial drugs in the treatment of bacterial lung infection in cystic fibrosis patients. *Pulmonology and Allergology.* 2012; 3: 5 – 12.
7. Zakharov P.P., Rozinova N.N. Age evolution and outcomes of chronic inflammatory lung diseases in children. *Difficult patient.* 2008; 6 (9): 15 – 18)
8. Simonova O.I., Lazareva A.V., Morozova O.V., Ponomarenko O.A., Katosova L.K., Chistyakova V.P. et al. New possibilities of antibiotic therapy in acute and chronic respiratory diseases in children. *Current Pediatrics.* 2013; 12 (1). 123 – 130.
9. Semykin S.Yu., Postnikov S.S., Polikarpova S.V., Dubovik L.G., Saghatelian M. Problems and prospects of antibiotic therapy for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *VSP* 2010; 2: 94 – 98.
10. Semykin S.Yu. Experience with the drug Toby in patients with cystic fibrosis and infection caused by *P. aeruginosa* and *B. cepacia*, in the hospital. *Medicine.* 2009; 3: 75 – 80.
11. Li Z., Kosorok M.R., Farrell P.M., Laxova A., West S.E., Green C.G. et al. Longitudinal development of Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. (Reprinted) *JAMA*, 2005; 293 (5): 581 – 588.
12. Canton R., Cobos N., de Gracia J., Baquero F., Honorato J., Gartner S. et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 690 – 703.
13. Wilson R., Dowling R.B. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax.* 1998; 53: 213 – 219.
14. Kondratenko O.V., Lyamin A.V., Ivanov M.F., Konstantinov D.Yu., Peculiarities of *Pseudomonas* infections in patients with cystic fibrosis. Materials of scientific-practical conference Actual problems of infectious pathology. Tomsk. 2009: 77 – 79.
15. Gibson R.L., Burns J., Ramsey B. Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 918 – 951.
16. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Nikonova V.S. Experience ambulatory inhaled antibiotic for patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Lechebnoe delo.* 2010; 3: 35 – 40.
17. Cystic fibrosis foundation registry: annual data report. 2007: 12 – 13.
18. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Place of inhaled forms of antibacterial drugs in the treatment of bacterial lung infection in cystic fibrosis patients. *Pulmonology and Allergology.* 2012; 3: 5 – 12.
19. Moroz A.F., Antsifirova, N.V., Baskakova N.G. *Pseudomonas* infection. Moscow: Medicine; 1988.
20. Sorde R., Pahissa A., Rello J. et al. Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infection and drug resistance.* 2011; 4: 31 – 41.
21. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Lazareva A.V., Katosova L.K., Burkina N.I., Chernevich V.P. Solving the problem of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. 2014; 13 (1): 66 – 73.
22. Chebotar' I.V., Mayansky A.N., Koncharova E.N., Lazareva O.V., Chistyakova V.P. Antibiotic resistance biofilm bacteria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012; 14 (1): S. 51 – 58.
23. Radionovich A.M., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Biofilms and its potential role in the pathogenesis of chronic bronchopulmonary process in cystic fibrosis patients infected with *P. aeruginosa*. *Pulmonology (Cystic Fibrosis annex).* 2006:109 – 112.

24. Fisher H. B., Devlin M. W., Gnabasik J. New Immunotype Schema for *Pseudomonas aeruginosa* Based on Protective Antigens. *Journal of bacteriology*. 1969; 98 (2): 835 – 836.
25. Medunitsyn N.V. *Vaccinology*. Moscow: Triada - X; 1999.
26. Kostinov M.P. ed. From preventive to therapeutic effect of vaccines against pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b infections in patients with bronchopulmonary pathology. Moscow: Human Health; 2007.
27. Plotkin S.A. Orenstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*, 6-th ed. Elsevier: 2012.

Вакцинирование детей с неврологическими нарушениями (обзор литературы)

С.П. Каплина (s.kaplina@mail.ru), С.М. Харит, Н.В. Скрипченко

ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме

Проблема поствакцинальных реакций на вакцины остается актуальной в течение многих лет. На сегодняшний день существует возможность вакцинопрофилактики детей с тяжелой патологией. Необходимость защиты детей с неврологической патологией от управляемых инфекций обусловлена высоким риском возникновения осложнений после перенесенных инфекций, от которых ребенок не был вовремя привит. В обзоре приводятся результаты исследований по безопасности, клинической и иммунологической эффективности вакцин против коклюша, дифтерии, кори и паротита у пациентов с патологией нервной системы. Имеющийся опыт показывает низкую частоту нежелательных явлений в поствакцинальном периоде при вакцинации детей с неврологическими нарушениями.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, патология нервной системы, поствакцинальные реакции, безопасность, эффективность

Vaccination for Children with Neurological and Genetic Violations (Literature Review)

S.P. Kaplina (s.kaplina@mail.ru), S.M. Kharit, N.V. Skripchenko

Research Institute for Childhood Infection of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg

Abstract

The problem reactions on vaccines remains actual during many years. To date there is possibility vaccination of children with heavy pathology. The necessity of defence of children with neurological pathology from the guided infections is conditioned by the high risk of origin of complications after the carried infections from that a child was not in time instilled. To the review the results of researches on safety, clinical and immunological efficiency of vaccines are driven against a whooping-cough, diphtheria, measles and parotitis for patients with pathology of the nervous system. Had an experience shows frequency of the undesirable phenomena in a period after vaccination of children with neurological violations.

Key words: vaccination, pathology of the nervous system, postvaccinal reaction, safety, efficiency

По оценкам ВОЗ, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать до 3 млн случаев смерти от управляемых инфекций.

Особенно тяжело переносят инфекции дети с отклонениями в состоянии здоровья, поэтому их необходимо вакцинировать, что нередко входит в противоречие с существующими противопоказаниями в наставлениях к вакцинам. Проблема поствакцинальных реакций после прививки остается актуальной в течение многих лет. При этом ряд исследователей высказываются за вакцинацию [1 – 4], другие считают прививки опасными для ребенка с нарушениями в развитии [5 – 7].

Наиболее часто у детей первого года жизни встречаются неврологические нарушения, в структуре которых ведущей является перинатальная па-

тология центральной нервной системы (ППЦНС), составляя 60 – 80% [8, 9]. Патологические постнатальные состояния, в том числе острая асфиксия усугубляют хроническую внутриутробную гипоксию и ухудшают исход поражения головного мозга. По данным авторов, в зависимости от гестационного возраста число подвергшихся асфиксии детей составляет от 10 до 60%, четверть из них впоследствии имеют стойкий неврологический дефицит [9, 10]. Дети с тяжелой перинатальной гипоксией дают, как правило, низкий процент выздоровления – не более трети детей. [11–13]. Около 2% новорожденных с тяжелыми заболеваниями ЦНС поступают в Дома ребенка на попечение государства [14].

Последствиями перинатального поражения ЦНС являются либо синдром нарушения внимания