

10. Silva T.M., do Vale A., dos Santos N.M. Secondary necrosis in multicellular animals: an outcome of apoptosis with pathogenic implications. *Apoptosis*. 2008; 13: 463 – 482.
11. Mares C.A., Ojeda S.S., Morris E.G., Li Q., Teale J.M. Initial delay in the immune response to *Francisella tularensis* is followed by hypercytokinemia characteristic of severe sepsis and correlating with upregulation and release of damage-associated molecular patterns. *Infect. Immunity*. 2008; 76: 3001 – 3010.
12. Frimel X. Immunological methods. Moscow. Medicine; 1987: 472 (in Russian).
13. Sibiryak S.V., Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Evaluation of apoptosis in immunological research. Clinical application. Chelyabinsk. Paper Yard; 2008:195 (in Russian).
14. Bi Y., Du Z., Yang H., Guo Z., Tan Y., Zhu Z., Yang R. Reduced apoptosis of mouse macrophages induced by yscW mutant of *Yersinia pestis* results from the reduced secretion of YopJ and relates to caspase-3 signal pathway. *Scand. J. Immunol.* 2009; 70 (4):358 – 367.
15. Iritani B.M., Eisenman R.N. C-Myc enhances protein synthesis and cell size during B lymphocyte development. *PNAS*. 1999; 96(23): 13180 – 13185.
16. Sklar L.A., Oades Z.G., Finney D.A. Neutrophil degranulation detected by right angle light scattering: spectroscopic methods suitable for simultaneous analysis of degranulation or shape change, elastase release, and cell aggregation. *J. Immunology*. 1984; 133 (3): 1483 – 1487.
17. Korzhevskij D.Je., Giljarov A.V. Basics of histologic techniques. St. Petersburg: Ltd. Publishing SpetsLit; 201: 96 (in Russian).
18. Howell W.M., Black D.A. Controlled silver staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a one-step method. *Experientia*. 1980; 36: 1014 – 1015.
19. Bugorkova S.A., Schukovskaja T.N., Kurylina A.F. Nucleolar apparatus of lymphocytes - as an indicator of the functional activity of lymphoid organs in the preclinical evaluation of vaccines. *Problems particularly dangerous infections*. 2015; 2: 75 – 78 (in Russian).
20. Kombarova T.I. Selection algorithm and preliminary evaluation of candidates for vaccine strains of tularemia microbe. Doctorate of biol. sci. diss. Obolensk; 2013 (in Russian).
21. Houghton A.M., Hartzell W.O., Robbins C.S., Gomis-R th F.X., Shapiro S.D. Macrophage elastase kills bacteria within murine macrophages. *Nature Letters*. 2009; 460: 637 – 642.
22. Steen H.B., Boye E. *Escherichia coli* growth studied by dual parameter flow cytophotometry. *J. Bacteriology*. 1981; 145 (2): 1091 – 1094.
23. Marohn M.E., Barry E.M. Live attenuated tularemia vaccines: recent developments and future goals. *Vaccine*. 2013; 2; 31(35):3485 – 3491. doi: 10.1016/j.
24. Firstova V.V., Pavlov V.M., Gorbato A.A., Kombarova T.I., Karaulov A.V., Dyatlov I.A. The development of cellular and humoral immune responses, induced in mice by *Francisella tularensis* 15 NIEG. *Immunology*. 2014; 35 (3): 147 – 150 (in Russian).

Вакцинация детей с ревматическими заболеваниями¹

М.П. Костинов (vaccinums@gmail.com), А.А. Тарасова

ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва

Резюме

Освещены особенности вакцинации детей с ревматическими заболеваниями. Показано, каким образом схема иммунизации может быть изменена в зависимости от патологии и возраста ребенка.

Ключевые слова: иммунизация, дети с ревматическими заболеваниями

Vaccination of Children with Rheumatic Diseases

M.P. Kostinov (vaccinums@gmail.com), A.A. Tarasova

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

Abstract

Recommendations highlighted features vaccination of children with rheumatic diseases. It is shown how the immunization scheme may be changed according to the pathology and the age of the child.

Key words: immunization, children with rheumatic diseases

Особенности формирования специфического иммунитета

Вакцинация против гепатита В

Влияние заболевания в активном периоде и/или иммуносупрессивной терапии на выработку поствакцинальных антител находится в процессе изучения.

Эффективность вакцинации против гепатита В (ГВ) может достигать 60 – 68% у пациентов с ревматоидным артритом [25]. Несмотря на то, что синтез антител отмечается в поствакцинальном периоде у большинства пациентов, считается, что уровень их защиты не эквивалентен таковому у здоровых лиц [35].

Иммуносупрессивная терапия (преднизолон, метотрексат, препараты золота, нестероидные противовоспалительные средства) не оказывает заметного отрицательного влияния на уровень поствакцинального ответа [23, 25]. При этом продолжительность защиты недостаточна: 15 из 22 пациентов утрачивают анти-НВs уже через 7 месяцев после вакцинации.

В исследовании, проведенном в Турции, в котором участвовало 39 детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), сравнивались две схемы введения вакцины против гепатита В: 0 – 1 – 3 и 1 – 2 – 6 месяцев. Содержание протективных антител было таким же как у здоровых, но лучший антителый ответ был при иммунизации по второй схеме.

Лечение метотрексатом не влияло на титр защитных антител, но отмечалась обратная зависимость между титром антител и дозой преднизолона [4].

Существенным фактором, влияющим на эффективность вакцинации при рассматриваемой патологии, является возраст пациента – чем моложе пациент, тем выше иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В.

При системной красной волчанке (СКВ) иммунизация не вызывала обострения и у большинства пациентов (как не получавших, так и получавших иммуносупрессивную терапию преднизолоном в дозе менее 20 мг в сутки), выработка антител в защитных титрах была аналогичной таковой у здоровых [15, 64, 65].

При ретроспективном обследовании 40 детей с различными ревматическими заболеваниями, получивших ранее полный курс вакцинации против гепатита В, 6 пациентов (15,0% – выше чем в популяции) были серонегативными, из них 5 получали лечение по поводу ревматоидного артрита иммуносупрессивными препаратами (3 ребенка – метотрексат в дозе 5–15 мг в неделю, 2 – метотрексат в сочетании с далагиллом), один ребенок с ювенильным хроническим артритом получал ортофен [7].

Длительность сохранения поствакцинальных антител у взрослых пациентов и детей, получающих иммуносупрессивную терапию, продолжает изучаться. С помощью модели деревьев решений удалось выявить, что с увеличением продолжительности заболевания снижается концентрация анти-HBs. Так, при длительности болезни меньше 5 лет (29 человек) дети с ревматическими заболеваниями лучше защищены против HB-инфекции по сравнению с теми пациентами, у которых стаж заболевания превышает 5 лет (11 человек). В первом случае среднее геометрическое титров антител (СГТА) (89 мМЕ/мл, $\lg 1,95 \pm 0,13$) было значительно выше, чем у детей с большей продолжительностью аутоиммунного процесса (17,81 мМЕ/мл, $\lg 1,25 \pm 0,4$) ($p = 0,042$) [7].

Вакцинация против гепатита В детей с ревматическими заболеваниями, проведенная без нарушения сроков и схемы, как до дебюта заболевания, так и на фоне иммуносупрессивной терапии, дает клинический эффект на 5 лет. Через 5 лет требуется серологический мониторинг с последующим решением вопроса о дополнительной иммунизации детей с титром антител ниже защитного, хотя найти какие-либо сведения о заражении гепатитом В данной категории пациентов не удалось. Некоторые авторы считают что, несмотря на более низкий иммунный ответ на вакцинацию у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, дополнительная вакцинация не рекомендуется, так как клинические проявления гепатита В у пациентов, имеющих концентрацию анти-HBs менее 10 мМЕ/мл, не зарегистрированы [4, 25, 66].

Таким образом, положительная роль вакцинации против гепатита В пациентов с заболевани-

ями соединительной ткани несомненна. Согласно международным рекомендациям, больные, имеющие высокий риск ГВ-инфекции, к которым относятся пациенты с ревматическими заболеваниями, должны быть привиты. В любом случае, при решении вопроса о необходимости вакцинации к каждому пациенту следует подходить индивидуально, учитывая в первую очередь возможность ухудшения суставного синдрома при наложении гепатита В и развития гепатоцеллюлярной карциномы при его хроническом течении.

Вакцинация против коклюша

Ретроспективный анализ содержания антител к коклюшному токсину (КТ) и антигенам бесклеточной коклюшной вакцины (БКВ) показал, что в разных возрастных группах определялись высокие титры антител, возможно свидетельствующие о недавно перенесенной инфекции. Наиболее высокие значения КТ отмечались в группе детей в возрасте 13 – 18 лет. Зависимость снижения титров антител к КТ от возраста, интервала после последней прививки и кратности вакцинаций не выявлена.

Высокие показатели титров антител к БКВ чаще встречались в группе детей 7 – 12 лет. У дошкольников высокие титры антител к БКВ отмечались в возрасте 5 – 6 лет. У всех этих детей дебют ЮРА пришелся на возраст 1,5 – 3 года, поэтому один ребенок был вакцинирован против коклюша трижды, а два – четырежды. К моменту обследования они получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом от 38 до 52 месяцев (в среднем 44 месяца), что могло привести к ослаблению или утрате иммунитета. По-видимому, дети с ревматическими заболеваниями начинают болеть коклюшем с 5 – 6-летнего возраста. Факторы, влияющие на снижение титров антител к антигенам БКВ, пока однозначно выявить не удалось.

Вакцинация против дифтерии и столбняка

Антитоксический противодифтерийный и противостолбнячный иммунитет у детей с ревматическими заболеваниями в целом формируется как и у их здоровых сверстников. У обследованных пациентов противостолбнячные антитела регистрировались в более высоких значениях, чем противодифтерийные. Такая же тенденция по сохранению противостолбнячных антител прослеживается у здоровых детей.

Ранее считалось, что утрата противодифтерийного иммунитета у детей с ревматическими заболеваниями происходит медленно. На ранних сроках поствакцинального периода при вакцинации и ревакцинации независимо от характера поддерживающей противорецидивной терапии и предвещающего нарушения графика иммунизации отмечается высокий синтез антител к дифтерийному анатоксину [13]. Среди детей с ревматическими заболеваниями, которые прививались до начала манифестации заболевания, через 3 – 5 лет число

серонегативных к дифтерийному анатоксину составило 4,3%, а частота выявления высоких и средних титров антител достоверно не отличалась от таковой в группе здоровых детей [13, 16].

Среди детей, вакцинированных последний раз 6 – 12 лет назад, число серонегативных было выше – 26,7%; низкие титры регистрировались чаще – в 53,3% случаев против 13,1% у детей, привитых 3 – 5 лет назад. Высокие титры антител встречались существенно реже – в 20% случаев против 43,5% ($p < 0,04$). Данные Ю.В. Кощеевой и С.М. Харит почти идентичны результатам Г.В. Васильевой, М.П. Костинова и соавт. [13, 16, 67].

Ревакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями привела к достоверному приросту титров антител к 7 дню после иммунизации с максимальным их синтезом к 21 дню. Через 1,5 месяца после прививки у всех вакцинированных детей обнаружены достоверно более высокие уровни антител ($\log_2 = 8,31 \pm 0,59$) по сравнению с исходными значениями ($\log_2 = 3,03 \pm 0,56$). Следовательно, несмотря на значительное нарушение графика прививок (увеличение интервалов между вакцинациями, а также достоверно меньшее число введенных доз вакцины, предшествующее данной иммунизации, по сравнению со здоровыми детьми, – $3,3 \pm 0,2$ и $5,1 \pm 0,3$ соответственно), у детей с ревматическими заболеваниями формировались высокие уровни антител после однократного введения бустерной дозы вакцины. Интенсивный прирост антител к дифтерии отмечался у 73% детей с ЮРА и только у 11% со склеродермией [16].

Различие темпов и интенсивности антителообразования у лиц, получавших и не получавших противовоспалительную терапию, не выявлено (СГТА к 45 дню после вакцинации составила $6,86 \pm 1,1$ по сравнению с не получавшими лечение – $8,73 \pm 0,98$).

Присоединение интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде не оказывало существенного влияния на уровень противодифтерийных антител.

Серологическое исследование сывороток крови детей с ревматическими заболеваниями, выполненное в Нижнем Новгороде (2006), показало, что пациенты с ревматическими заболеваниями были хуже защищены против дифтерии. Из общего числа обследованных не имели защитных антител к дифтерии 48,3% пациентов и к столбняку – 11,2%, ($p < 0,0001$); процент детей с высокими титрами антител был больше к столбняку ($p = 0,008$). Фактическая защищенность против дифтерии составила 57,1%, против столбняка – 88,8% [7].

Напряженность противодифтерийного иммунитета снижалась с увеличением интервала после прививки ($r = -0,22$, $p = 0,038$) особенно после первой ревакцинации ($r = -0,44$, $p = 0,017$). Через 5 лет после первой ревакцинации СГТА к дифтерии была ниже протективного уровня ($0,09$ МЕ/мл, $Ig = -1,04 \pm 0,12$), а к столбняку составила $0,26$ МЕ/мл

($Ig = -0,57 \pm 0,21$). Число серонегативных к дифтерии через 5 лет после вакцинации было значимо больше (63,6%), чем при меньшем сроке – 37,2% ($p = 0,032$). Концентрация IgG к столбняку с возрастом также снижается, однако в меньшей степени ($r = -0,16$, $p = 0,12$). Тем не менее спустя 5 лет после первой ревакцинации СГТА становится значительно ниже ($0,26$ МЕ/мл, $Ig = -0,57 \pm 0,21$), чем при меньшем сроке ($1,34$ МЕ/мл, $Ig = 0,23 \pm 0,19$), ($p = 0,021$). Следовательно, вторая ревакцинация должна быть проведена не позднее, чем через 5 лет, как это и регламентировано Национальным календарем профилактических прививок [7].

В то же время после двух ревакцинаций снижение антитоксических антител к дифтерии и столбняку происходит медленнее. Через 7 лет после второй ревакцинации СГТА к дифтерии и столбняку приближалась к условно защитному уровню и составила $0,11$ МЕ/мл и $0,23$ МЕ/мл соответственно. Таким образом, третья ревакцинация против дифтерии и столбняка также должна проводиться в календарные сроки – через 7 лет.

При этом уже через 3,5 года после третьей ревакцинации СГТА к дифтерии составила $0,11$ МЕ/мл ($Ig = -0,98 \pm 0,18$). Полученные данные расходятся с результатами исследований предыдущих лет, показывающих высокую защиту против дифтерии у пациентов с ревматическими заболеваниями, возможно отражающих стимуляцию иммунитета против дифтерии по типу вторичного иммунного ответа во время эпидемии этой инфекции [13, 18].

При наличии трех ревакцинаций снижение IgG-АТ к дифтерии также происходило интенсивно ($r = -0,56$, $p = 0,02$). Даже через 3,5 года после третьей ревакцинации независимо от диагноза, длительности заболевания при наличии 5 – 6 прививок против дифтерии СГТА была значительно меньше ($0,1$ МЕ/мл, $Ig = -0,98 \pm 0,18$), чем в ранние сроки после ревакцинации ($0,51$ МЕ/мл, $Ig = -0,27 \pm 0,2$) ($p = 0,026$), поэтому установление сроков последующих ревакцинаций против дифтерии для пациентов с ревматическими заболеваниями требует серологического обследования.

Вакцинация против полиомиелита

На пероральное введение вакцины против полиомиелита у детей с ревматическим артритом антитела вырабатываются так же, как у здоровых. Это свидетельствует об отсутствии повреждения лимфоцитарной ткани в кишечнике пациентов.

В то же время до лечения 7,1, 7,1 и 28,6% детей с ревматическими заболеваниями не имеют соответственно антител к полиовирусам типа 1, 2 и 3. Наиболее низкие титры отмечены у пациентов с ЮРА и дерматомиозитом. Титры антител снижаются по мере повышения активности заболевания, что объясняется декомпенсаторными процессами антителообразования [68]. Тем не менее, уровни вируснейтрализующих антител к полиовирусам повышались на фоне базисной терапии противо-

воспалительными средствами или в сочетании с глюкокортикоидами, с применением витаминов и гепатопротекторов.

Анализ поствакцинального иммунитета к полиомиелиту у 29 детей, 26 из которых на момент обследования получали иммуносупрессивную терапию, показал, что серонегативных к трем серотипам вируса в группе пациентов с ревматическими заболеваниями не было, так же как и в группе здоровых детей. Серонегативные к одному и даже двум типам полиовирусов были среди детей, имеющих от четырех до восьми вакцинаций ОПВ. У одного пациента в возрасте 8 лет, получившего в рамках национальных дней вакцинации 12 прививок против полиомиелита до развития основного заболевания, не были выявлены антитела к третьему типу полиовируса. Доля серопозитивных к трем серотипам вируса в группе детей с ревматическими заболеваниями практически не отличалась от показателей популяции – 75,8 и 77,4% соответственно [7].

Среди пациентов с ревматическими заболеваниями серопозитивных к типу 1 полиовируса было 93,1%, а в группе здоровых детей – 99,5% ($p = 0,017$). СГТА была в 1,47 раза ниже ($\log_2 = 42,1 (5,41 \pm 0,35)$), чем в группе здоровых ($\log_2 = 62,0 (6,09 \pm 0,1)$), ($p = 0,07$), что отличается от результатов более ранних исследований, показывающих напряженность иммунитета к полиомиелиту аналогичную таковой в популяции [7].

Зависимость концентрации вируснейтрализующих антител (ВНА) к всем трем типам полиовируса от возраста, места проживания, наличия аллергопатологии, рецидивирующих респираторных заболеваний, активности ревматического процесса, иммуносупрессивной терапии не выявлена [7]. При этом, анализ данных с использованием алгоритма прямой пошаговой процедуры показал различия в концентрации ВНА к типу 1 полиовируса ($r = 0,46$, $p = 0,001$): у девочек СГТА – 1:59,9 ($\log_2 = 5,89 \pm 0,41$) была выше, чем у мальчиков – 1:22,6 ($\log_2 = 4,5 \pm 0,6$). Зарегистрирована прямая корреляционная зависимость между числом вакцинаций против полиомиелита и интенсивностью защиты против типа 1 полиовируса ($r = 0,41$, $p = 0,02$); меньшее влияние оказывала продолжительность ремиссии ($p = 0,05$).

Доля серопозитивных с ревматическими заболеваниями к типам 2 и 3 полиовируса (89,6 и 79,3% соответственно), а также СГТА – 1:32,4 ($\log_2 = 5,07 \pm 0,43$) и 1:16,0 ($\log_2 = 4,0 \pm 0,47$) были сопоставимы с популяцией (92,5 и 79,5%, 1: 14,9 ($\log_2 = 3,92 \pm 0,15$)). Каких-либо факторов влияющие на содержание ВНА к типам 2 и 3 полиовируса выявить не удалось [7].

Принимая во внимание большее число серонегативных к типу 3 полиовируса, а также то, что на напряженность иммунитета к типам 2 и 3 оказывала влияние длительность заболевания, алгоритм обследования для детей с ревматическими

заболеваниями был составлен также на основании дерева решений для 3 типа полиовируса. Выявлено, что при продолжительности заболевания менее 45 месяцев все дети имели защиту против трех типов полиовируса и СГТА к типу 3 ($1:42,0$, $\log_2 = 5,41 \pm 0,64$) была значительно выше, чем при длительности процесса более 45 месяцев (1:8, $\log_2 = 3,0 \pm 0,55$, $p = 0,0087$) [7].

Вакцинация против гемофильной типа b инфекции

Специфическое антителообразование и клиническая эффективность вакцинации против гемофильной типа b инфекции у детей с ревматическими заболеваниями не изучены.

Вакцинация против гриппа

В большинстве исследований у пациентов с ревматическими заболеваниями, вакцинированных против гриппа, отмечено наличие 4-кратной сероконверсии ко всем трем штаммам вируса гриппа, аналогичной таковой в группе здоровых лиц, независимо от режима иммуносупрессивной терапии (преднизолон, метотрексат, плаквенил, циклоспорин А, азатиоприн, инфликсимаб, этанерцепт) и вида заболевания (ревматоидный артрит или диффузные заболевания соединительной ткани), а также от вида применяемых вакцин (субъединичные или расщепленные) [22, 24, 41, 69, 70 – 76]. Так, 97,1% вакцинированных вырабатывали защитные титры антител к вирусу гриппа штамма А и 80% – к вирусу гриппа штамма В.

Изучение эффективности и безопасности иммунизации против гриппа у пациентов с РА, получающих иммуносупрессивную терапию преднизолоном в дозе 7,5 мг в день, показало отсутствие обострений заболевания и сероконверсию, аналогичную таковой в группе здоровых, хотя доля пациентов с высокими уровнями антител к гемагглюнину была все-таки меньше, чем у здоровых [74, 77].

В то же время имеются данные, отражающие негативное влияние иммуносупрессивной терапии, в частности, метотрексатом, на поствакцинальный иммунный ответ [31]. При этом при сочетанном лечении метотрексатом и этанерцептом или метотрексатом и инфликсимабом специфическое антителообразование было выше [78]. Пациенты с РА, получавшие ритуксимаб, отвечали меньшей сероконверсией на вирус гриппа штамма В [29].

С другой стороны, монотерапия метотрексатом может и не влиять на напряженность иммунного ответа, но сочетание этанерцепта и инфликсимаба с метотрексатом его снижает [79]. Следует отметить, что при сочетанной терапии метотрексатом и этанерцептом или метотрексатом и инфликсимабом специфическое антителообразование было выше [78]. Также негативно на выработку поствакцинальных антител у пациентов с ревматоидным артритом влияет лечение ритуксимабом [29].

В единичных работах показано, что пациенты с

системной красной волчанкой, которым назначались азатиоприн, преднизолон и особенно имуран, отвечали имели меньшую сероконверсию и 4-кратный прирост антител к штаммам вируса гриппа A(H1N1) и A(H3N2) по сравнению с контрольной группой [61, 69, 70, 80]. Исключение составляли пациенты, получавшие метотрексат [69, 70]. В то же время вакцинация против гриппа детей с СКВ, находящихся на иммуносупрессивной терапии, может приводить к адекватному иммунному ответу, аналогичному таковому у здоровых детей [41]. При этом течение заболевания не ухудшалось, антитела в защитных титрах спустя год после вакцинации выявлялись у 6 пациентов из 7.

Корреляция между уровнем образования защитных антител и HLA-системой не выявлена.

Пациенты, имеющие перед прививкой защитные титры антител, отвечали на вакцинацию меньшей сероконверсией [60, 78].

Российские исследования по вакцинации против гриппа детей с ревматическими заболеваниями единичны, но они также доказывают способность детей, получающих иммуносупрессивную терапию, синтезировать защитные антитела в ответ на ведение вакцины Гриппол.

Иммуносупрессивная терапия на эффективность гуморального иммунитета не влияла. Так, 3 пациента, получавшие по два иммуносупрессивных препарата, ответили 4-кратной сероконверсией по крайней мере к одному антигену. Ребенок с СКВ, получавший два иммуносупрессивных агента, ответил на вакцинацию 4-кратной сероконверсией ко всем штаммам вируса гриппа. Единственный привитой пациент, не принимавший на момент иммунизации какие-либо иммуносупрессивные препараты, до прививки и после нее был серонегативным ко всем четырем исследуемым штаммам вируса гриппа. К штамму вируса гриппа А/Новая Каледония (H1N1) СГТА выросла в 6,07 раза (с $1:25,1$ ($\log_2 4,65 \pm 0,88$) – до $1:152,5$ ($\log_2 7,25 \pm 0,47$, $p = 0,005$), доля детей с защитным уровнем антител достигла 85,7% ($p > 0,05$), доля детей с 4-кратным приростом антител составила 50%.

Перед вакцинацией подавляющее большинство обследованных детей не имели защитных титров антител к штамму вируса гриппа В/Гонконг, а 10 из 14 пациентов были серонегативными, несмотря на то, что в сезоне 2002 – 2003 годов данный штамм вируса гриппа входил в состав противогриппозных вакцин. Эти результаты подтверждают кратковременность создания поствакцинального противогриппозного иммунитета у детей. После вакцинации число детей с защитными титрами антител возросло до 50% ($p = 0,013$). В то же время 50% привитых остались серонегативными. 4-кратная сероконверсия отмечалась у 7 детей с исходно низкими титрами антител. СГТА после вакцинации увеличилась в 8,69 раза – с $1:2,9$ до $1:25,2$ ($p = 0,007$). Через год только 2 ребенка имели

защитные титры антител к штамму вируса гриппа В/Гонконг, однако СГТА продолжала оставаться выше исходных значений в 3,77 раза и составила $1:10,95$ ($p = 0,04$).

Принимая во внимание большую роль аутоиммунных процессов в патогенезе ревматических заболеваний, представляет интерес анализ динамики появления аутоантител в процессе вакцинации.

Индукция или повышение ранее существовавших аутоантител, а также изменения в содержании лимфоцитов в периферической крови не отмечены ни в одном исследовании, независимо от наличия адъювантов или консервантов в применяемых вакцинах [15, 22, 24]. Особенно важным является отсутствие индукции антител к ДНК [70, 71, 77].

Исследований, посвященных изучению безопасности повторных вакцинаций против гриппа, недостаточно [81, 82]. В работе А.А. Тарасовой с соавт. вакцинацию против гриппа в разные годы, в основном до дебюта ревматологической патологии, получили 7 детей. У всех пациентов с уже имеющимися ревматическими заболеваниями, привитых препаратом Гриппол, отмечена хорошая переносимость вакцины [7].

У иммунокомпрометированных пациентов с ревматическими заболеваниями риск инфицирования гриппом особенно высок и может привести к летальному исходу. Пациенты могут умереть от осложнений гриппа в течение 2 – 6 месяцев. Каждая вирусная или бактериальная инфекция у них часто заканчивается обострением основного заболевания.

Иммуногенность, безопасность и эффективность Флюарикса у детей с ревматоидными заболеваниями изучены в клиническом исследовании при участии 70 детей в возрасте 4 – 17 лет. Для определения титра антител к гемагглюнину вакцинных штаммов гриппа были отобраны образцы крови до вакцинации и через месяц после нее. Протективный титр антител к гемагглюнину различных штаммов вируса гриппа, входящих в состав вакцины, зарегистрирован у 80 – 100% участников исследования. Значительных различий СГТА не отмечалось вне зависимости от диагноза или схемы терапии. Общие нежелательные реакции были зарегистрированы у двух пациентов, а местные нежелательные реакции – у трех. В течение 6 месяцев последующего наблюдения гриппоподобные симптомы не были отмечены ни у одного пациента. Результаты исследования показывают, что дети с хроническими ревматоидными заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, переносят вакцинацию препаратом Флюарикс аналогично здоровым сверстникам [92].

*Продолжение в следующем номере.
Список литературы можно получить
в редакции.*