https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2328

М.В. Федосеенко[1, 2], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3], Е.А. Вишнева[1, 2], С.В. Толстова[1], А.М. Сельвян[1], Т.А. Калюжная[1, 2], Ф.Ч. Шахтахтинская[1, 2], М.А. Солошенко[1], Т.Е. Привалова[1, 2], М.В. Фоминых[1, 2], Т.Е. Зиновьева[4]

[1] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
[4] Московский областной перинатальный центр, Москва, Российская Федерация

Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования

Автор, ответственный за переписку:
Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.**: +7 (499) 137-01-97, **e-mail**: titovamarina@mail.ru

Обоснование. *Современная вакцинопрофилактика призвана обеспечить защиту и пользу для здоровья каждого человека, учитывая в том числе возрастные характеристики и особенности состояния здоровья. До настоящего времени в нашей стране тема вакцинации детей с хроническими заболеваниями остается чрезвычайно актуальной и дискутабельной, с которой ассоциировано много нерешенных вопросов для врачей различных специальностей, в том числе работающих в первичном звене здравоохранения.* ***Цель исследования*** *— разработать основные подходы и научно доказать эффективность и безопасность вакцинопрофилактики детей с различными формами хронической патологии.* ***Методы.*** *Проведено комплексное обследование 100 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес. Дети были разделены на 4 группы в зависимости от основной нозологической формы. Анализировался вакцинальный и инфекционный анамнез, с учетом которого проводилась вакцинация. По результатам заполненной родителями анкеты оценивалось течение поствакцинального периода. Проводилась оценка иммуногенности вакцинации по результатам измерения уровня специфических антител к ряду контролируемых инфекций (кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, коклюша, гемофильной инфекции типа b).* ***Результаты.*** *Через месяц после завершенной вакцинации защитные титры антител против гемофильной инфекции типа b установлены у 96,2% всех обследуемых пациентов, против столбняка и гепатита В — у 95,2%, против коклюша — у 92,5%, против краснухи — у 91%, против кори — у 87,5%, против паротита — у 71,9%, против ветряной оспы — у 69% детей. Течение поствакцинального периода у большинства пациентов характеризовалось как благоприятное. Среди изменений общего состояния, возникших после вакцинации у 42% детей, регистрировались субфебрильная температура, капризность или вялость. Местные реакции развивались лишь в 15% случаев.* ***Заключение.*** *Результаты работы позволили продемонстрировать иммунологическую эффективность и клиническую безопасность иммунопрофилактики детей с различными формами хронических заболеваний.*

Ключевые слова: *вакцинопрофилактика, дети, хронические заболевания, иммунологическая эффективность вакцинации, безопасность вакцинации*

Для цитирования: Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Толстова С.В., Сельвян А.М., Калюжная Т.А., Шахтахтинская Ф.Ч., Солошенко М.А., Привалова Т.Е., Фоминых М.В., Зиновьева Т.Е. Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования. *Педиатрическая фармакология.* 2021;18(6):469–482. doi: 10.15690/pf.v18i6.2328

ОБОСНОВАНИЕ

Вакцинопрофилактика на протяжении двух веков доказала свое неоспоримое лидерство в качестве инструмента борьбы с опасными смертельными инфекционными заболеваниями [1]. В настоящее время вакцинация ежегодно предотвращает до 4,5 млн смертей, при этом почти половину — с помощью современных вакцин, внедренных за последние два десятилетия. Ожидается, что к 2030 г. методы вакцинопрофилактики позволят человечеству спасать каждый год до 5,5 млн детских жизней [2].

В соответствии с Концепцией современной вакцинопрофилактики, принятой в 1974 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и UNICEF (детского фонда Организации Объединенных Наций — United Nations International Children's Emergency Fund; UNICEF)

в рамках Расширенной программы иммунизации, направленной на борьбу с ведущими инфекционными заболеваниями, ребенок с хронической патологией относится к группе повышенного риска, поэтому его вакцинация считается обязательной и первостепенно важной [3, 4]. Различные хронические заболевания и особенности состояния здоровья повышают риск развития и осложненного течения многих инфекционных болезней [5–8]. Кроме того, использование у таких пациентов кортикостероидной и другой иммуносупрессивной терапии также может повышать риск развития неконтролируемой инфекции в тяжелой форме и обострения на этом фоне основной патологии [5, 9]. Вследствие этого ряд заболеваний, таких как хронические болезни легких и сердечно-сосудистые заболевания [10], требуют обязательной защиты против инфекций, не входящих в перечень национального календаря профилактических прививок (НКПП), например, проведения расширенной иммунизации против пневмококковой инфекции [11], менингококковой инфекции [12], гепатита В и т. д. Для таких больных вакцинация является определяющим фактором комплекса мероприятий, позволяющих поддержать контроль над заболеванием и продлить жизнь. Однако в связи с особенностями иммунного ответа таким больным могут потребоваться дополнительные введения вакцин по сравнению с их здоровыми сверстниками с целью обеспечения адекватной и долговременной специфической защиты [13].

Современная вакцинопрофилактика призвана обеспечить защиту и пользу для здоровья человека на всех этапах его жизни, учитывая особенности состояния здоровья, возраста, образа жизни, профессии, региона проживания и т. д. [14–16]. Эта концепция получила название «Вакцинация на протяжении всей жизни».

Развитие современной вакцинопрофилактики выходит на совершенно новый уровень и открывает широкие возможности применения уже имеющихся вакцинных препаратов. Ученые также продолжают совершенствовать существующие вакцины, ранее не рекомендованные для отдельных групп населения, например пациентов с тяжелыми хроническими болезнями. В настоящее время имеет место лишь очень незначительный перечень абсолютных противопоказаний к введению иммунобиологических препаратов, среди которых такие состояния, как тяжелые системные аллергические реакции на вспомогательные вещества в составе вакцины и анафилактическая реакция на ее предшествующее введение [16].

В ряде развитых стран, имеющих наиболее передовой опыт вакцинопрофилактики, таких как США, разработаны универсальные программы вакцинации для различных категорий граждан в зависимости от возраста, профессиональных категорий, особенностей образа жизни и в зависимости от отклонений в состоянии здоровья [17–19]. Пристальное внимание уделяется именно иммунизации пациентов с хроническими заболеваниями.

В календаре профилактических прививок Российской Федерации разрозненно и недостаточно представлены рекомендации по селективной вакцинации определенных категорий больных, более всего нуждающихся в защите от опасных для них инфекций [20]. Все это при-

Marina V. Fedoseenko[1, 2], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2, 3], Elena A. Vishneva[1, 2], Svetlana V. Tolstova[1], Arevaluis M. Selvyan[1], Tatiana A. Kaliuzhnaia[1, 2], Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya[1, 2], Margarita A. Soloshenko[1], Tatiana E. Privalova[1, 2], Maria V. Fominyh[1, 2], Tatiana E. Zinovyeva[4]

[1] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation
[4] Moscow Regional Perinatal Center, Moscow, Russian Federation

Enhancement of Preventive Vaccination Approaches for Children with Health Problems: Prospective Cohort Study Results

Background. *Modern preventive vaccination is intended to protect and enhance the health of every person considering age and health issues. Vaccination of children with chronic diseases in our country remains extremely topical and arguable problem that associated with many pending issues for doctors of various specialties, including those working as primary care specialists.* ***Objective. The aim of the study is*** *to develop major approaches and to prove scientifically the efficacy and safety of preventive vaccination for children with various chronic diseases.* ***Methods.*** *We have conducted comprehensive study of 100 children aged from 1 month to 17 years 11 months. Children were divided into 4 groups according to the specific disease. Vaccinal and infectious history was analyzed. The post-vaccination period was estimated due to the results of the questionnaire completed by parents. Vaccination immunogenicity was estimated based on the results of the level of specific antibodies to various controlled infections (measles, rubella, parotitis, hepatitis B, pertussis, haemophilus influenza type b).* ***Results.*** *Protective titers of antibodies against haemophilus influenza type b were revealed in 96.2% of all examined patients, tetanus and hepatitis B — in 95.2%, against pertussis — in 92.5%, rubella — in 91%, measles — in 87.5%, parotitis — in 71.9%, chickenpox — in 69% children a month after the completed vaccination. The postvaccinal period was characterized as favorable in most patients. Major changes in overall health status occurred after vaccination in 42% of children was the following: subfebrile fever, capriciousness, or fatigue. Local reactions have developed only in 15% of cases.* ***Conclusion.*** *The results of this study have demonstrated the preventive vaccination efficacy and safety in children with various chronic diseases.*

Keywords: *preventive vaccination, children, chronic diseases, vaccine efficacy, vaccine safety*

For citation*:* Fedoseenko Marina V., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M., Kaliuzhnaia Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Soloshenko Margarita A., Privalova Tatiana E., Fominyh Maria V., Zinovyeva Tatiana E. Enhancement of Preventive Vaccination Approaches for Children with Health Problems: Prospective Cohort Study Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):469–482. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i6.2328

водит к незащищенности пациентов с хронической патологией перед угрозой вакциноуправляемых инфекций, что особенно опасно в условиях серьезного неблагополучия эпидемиологической обстановки, сложившейся в настоящее время, как по целому ряду контролируемых инфекций, таких как корь, коклюш, дифтерия и др. [14, 21, 22], так и по новому вызову общественному здоровью — пандемии коронавирусной инфекции. Усугубляет проблему приверженности населения вакцинопрофилактике широкое распространение антивакцинальных настроений в обществе, достигшее значимости ведущей угрозы человечеству, по мнению ВОЗ.

Однако официальная статистика демонстрирует крайне низкий охват прививками среди детей с отклонениями в состоянии здоровья вследствие зачастую неправомочно регистрируемых необоснованных отводов, что обусловливает высокую уязвимость в отношении развития опасных инфекций для данной категории детского населения [23]. До сих пор некоторые специалисты заблуждаются, представляя негативное влияние иммунизации на течение основного заболевания.

Именно поэтому разработка персонализированного стратифицированного протокола иммунопрофилактики на основании анализа вакцинального и инфекционного анамнеза, особенностей состояния здоровья, включающего алгоритмы поэтапного осуществления необходимого объема и графика вакцинации, позволит повысить эффективность вакцинопрофилактики, а также достоверно количественно оценить полученный результат, подтвердив иммунологическую защиту, что является актуальным с позиций доказательной медицины.

Цель исследования

Разработать технологию персонализированной активной иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья и индивидуализировать подходы к эффективной и безопасной вакцинопрофилактике детей с различными формами хронической патологии.

МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения исследования

Исследование выполнено в период с декабря 2018 по февраль 2021 г. в многопрофильном педиатрическом дневном стационаре Консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации ЦКБ РАН (г. Москва).

В исследование были включены 100 детей с наиболее часто встречающимися болезнями, по поводу которых особенно часто практикуется отвод от вакцинации. Пациенты были сформированы в 4 основные группы по форме патологии, среди которых группа детей с аллергическими заболеваниями была представлена 34 детьми (34%); группа детей с редкими, генетически обусловленными заболеваниями включала 29 детей (29%); группа детей с различными соматическими болезнями состояла из 19 детей (19%); группа детей, рожденных недоношенными, — из 18 младенцев (18%) (см. рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения: дети в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес жизни с различными формами хронической патологии, обратившиеся за специализированной помощью к медицинским специалистам и в последующем вакцинированные при получении информированного согласия родителей на каждое проведение вакцинации.

Критерии исключения: отказ родителей на очередном этапе от участия в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

У всех детей проанализированы данные вакцинального и инфекционного анамнеза на основании сведений, полученных из различных форм первичной медицинской документации (история развития ребенка ф. 112/у, сертификат профилактических прививок 156/у-93) и вторичных источников информации.

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Перед выполнением профилактических прививок оценивались состояние здоровья пациента и возможность вакцинации, которая проводилась в условиях ремиссии основной патологии и отсутствия проявлений острых инфекций (в соответствии с нормативными документами МУ 3.3.1.1095-02, МУ 3.3.1889-04, МУ 3.3.1.1123-02) [17, 24, 25], выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови и консультации соответствующих специалистов, по результатам анализировалась необходимость назначения терапии и/или профилактических мероприятий перед иммунизацией.

В зависимости от выполненных ранее профилактических прививок, вида хронической патологии пациентам разрабатывался индивидуальный график иммунизации, на основании которого выполнялись как моновакцинация, так и многокомпонентная иммунизация (одновременная с другими иммунобиологическими препаратами, включенными в НКПП, а также вне его рамок) при наличии у пациента высокого риска контролируемых инфекций.

Вакцинация проводилась не только против инфекций, входящих в перечень НКПП, но и дополнительно в рамках научной программы — против ротавирусной инфекции, ветряной оспы и менингококковой инфекции. Иммунизация против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа *b* и гепатита В выполнялась только в составе комбинированных пента- и гексавалентных вакцин. Поскольку преимущественную долю детей с различными формами нозологий составляли либо частично привитые, либо не вакцинированные ранее, при осуществлении вакцинопрофилактики применялись основные принципы догоняющей вакцинации — одномоментное, одновременное введение необходимых вакцин, в соответствии с возрастом и НКПП, с соблюдением минимальных интервалов между прививками, возрастных ограничений, предусмотренных НКПП и инструкцией к препарату, в т. ч. как продолжение начатой ранее вакцинации.

Подбор участников в группы

Подбор участников исследования в группы проводился с целью оптимального достижения их сопоставимости.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Эффективность выполненной вакцинации анализировалась по результатам иммунологического исследования уровня специфических антител класса IgG и доле детей в группе с достигнутыми защитными титрами специфических антител.

Определение уровня напряженности иммунного ответа к антигенам вакциноконтролируемых инфекций (коклюш, столбняк, полиомиелит, гемофильная инфекция типа *b*, корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа и гепатит В) проводилось по результатам исследования сыворотки крови до и после выполнения разработанной схемы вакцинации с использованием следующих методов: количественного и качественного иммуноферментного анализа (ИФА).

Безопасность проводимой иммунизации оценивалась по частоте развития и степени выраженности общих и местных реакций на протяжении первых 7 дней после иммунизации инактивированными вакцинами или 15 сут после введения аттенуированных вакцин. Данные вносились родителями ребенка в специально разработанный опросник-таблицу.

Крайне важно было определить возможное влияние иммунизации на течение основной патологии: оценить частоту возникновения обострений, в отдельных случаях — число интеркуррентных заболеваний и потребность в госпитализации на протяжении 6–12 мес после проведенной вакцинации.

Дополнительные показатели исследования

Пациентам было проведено исследование уровней антител иммуноглобулинов классов A, M, G, E (IgG, M, A, E) в сыворотке крови.

Анализ зависимости уровня специфических антител IgG от возраста проводился путем определения корреляционных взаимодействий по шкале Чеддока.

Методы измерения целевых показателей

Измерение уровня специфических IgG-антител в сыворотке крови к основным вакциноконтролируемым антигенам выполнялось методом ИФА в отношении коклюша, столбняка, вирусов кори, краснухи, ветряной оспы, гепатита В, гемофильной инфекции типа *b*. Наличие подтвержденной иммунологической защиты определялось в соответствии с интерпретацией результатов диагностики, рекомендованных разработчиками диагностической тест-системы: при уровне антител к коклюшному и столбнячному токсину — выше 10 СвЕД/мл (условно связанных единиц) и 0,5 МЕд/мл соответственно; к вирусу кори, краснухи и ветряной оспы — выше 1,2 КП (коэффициент позитивности); 10 МЕ/мл и 1,1 КП (коэффициент позитивности); к HBsAg — выше 10 мМЕ/мл; к гемофильной инфекции типа *b* — выше 1 мкг/мл. Качественный показатель наличия антител класса IgG к вирусу эпидемического паротита определялся в сыворотке крови методом ИФА.

Иммунологическое исследование уровня различных классов иммуноглобулинов проводилось и оценивалось в соответствии с референсными значениями.

Статистические процедуры

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8 и 3.3 с Anaconda. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n \geqslant 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине использовалось описание количественных показателей с указанием медианы *Me* и [25; 75] перцентилей.

Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела–Уоллиса ($\geqslant 3$ выборок). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2\times2 \leqslant 5$).

Расчет статистической значимости попарно связанных количественных выборок проводился непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона; качественных — путем расчета теста Мак-Немара. Для выявления корреляций между параметрами применялся критерий Спирмена.

Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществлялся перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0{,}05$ считались статистически значимыми.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы Рег. № АААА-А19-119031390132-9 в ЦКБ РАН, согласно утвержденному плану Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (выписка из протокола заседания НЭК ЦКБ РАН, № 131, исх. № 054-3-1). Включение в исследование, обследование, в т. ч. инвазивные методы обследования, а также проведение вакцинации выполнялось после получения подписанного информированного добровольного согласия от родителя или законного представителя ребенка или от подростка по достижении возраста 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Средний возраст наблюдаемых детей на момент включения в исследование (*Me*; Q_1; Q_3) составил 45 [0,7; 12,6] мес (*Me* = 43). В исследуемых группах преобладали мальчики — 58 (58%).

У всех детей проанализированы данные вакцинального и инфекционного анамнеза. Оценивались следующие характеристики: вакцинальный статус (отсутствие вакцинации, соответствие проведенной ранее вакцинации НКПП, нарушение графика иммунизации), инфекционный анамнез (данные о перенесенных управляемых инфекциях). Состояние вакцинального анамнеза определялось в одну из следующих групп: соответствие НКПП, частично привиты, не привиты или вакцинированы шире НКПП.

В большинстве своем вакцинальный анамнез ранее привитых детей содержал перечень профилактических прививок, включенных в НКПП. Немногочисленные пациенты имели в анамнезе вакцинацию против гемофильной инфекции типа *b*, менингококковой инфекции, ветряной оспы и др.

Возрастная и половая характеристика детей в зависимости от нозологических форм выявленных заболеваний, а также результаты проанализированного вакцинального анамнеза продемонстрированы в табл. 1. Самому младшему пациенту на момент включения в исследование было 2 мес жизни, самому старшему 17 лет 11 мес.

Первая и вторая целевые группы представлены преимущественно детьми школьного возраста и подростками. Тогда как младенцы первых двух лет жизни были сконцентрированы в группе недоношенных, а младшие школьники чаще встречались среди пациентов с хроническими соматическими болезнями.

Характеристика групп исследования

Наибольшая группа была сформирована из ***детей с аллергическими заболеваниями*** в количестве 34 детей (34%), поскольку в целом в популяции дети с аллергическими состояниями составляют около 1/3. Среди них большинство пациентов (19 (55,8%) детей) страдали бронхиальной астмой, 9 детей (26,5%) — атопическим дерматитом; 6 пациентов (17,6%) — аллергическим ринитом.

Группа ***детей с редкими, генетически обусловленными заболеваниями,*** к которым сегодня приковано огромное внимание в связи со значительно сниженной продолжительностью жизни и дороговизной применяемых в их лечении препаратов или отсутствием патогенетического лечения. В нее вошли 29 детей (29%) с наследственными болезнями обмена веществ (мукополисахаридоз, альбинизм) — 23 человека, а также дети с редкими генетическими синдромами (синдром Дауна, Ди Джорджи, гемофилия, аниридия, синдром микроделеции 10 хромосомы) — 6 детей.

Разнородная группа ***детей с соматическими болезнями насчитывала 19 пациентов (19%).*** Среди них были пациенты с болезнями крови (младенческая нейтропения, анемия) — 8 детей, с различными формами неврологической патологии — 6, с нефрологическими болезнями — 2 пациента, 3 ребенка страдали кардиологическими болезнями. Средний возраст на момент включения в исследование составил 1,0 год.

Группа ***детей, рожденных недоношенными,*** состояла из 18 детей (18%). В среднем в популяции новорожденных тех, кто родился раньше срока, встречается около 10–15%. В то же время самый младший ребенок, рожденный раньше срока, впервые обратился на плановую вакцинацию в возрасте 6 мес, что недопустимо поздно.

Данные вакцинального анамнеза

Хуже всего стартовая вакцинация отмечалась в группе *недоношенных младенцев.* Ранее не прививались 16 (89%) детей. Лишь 2 недоношенным младенцам (11%) уже вводились отдельные прививки, причем в обоих случаях вакциной BCG-M. Соответственно, никто из детей данной группы не привит по рекомендованному НКПП графику.

Несколько более позитивной выглядела ситуация в группе *детей с аллергическими заболеваниями.* Так, большинство детей — 15 (44,2%) были привиты частично, а 13 (38,2%) пациентов вакцинированы шире НКПП, 6 детей (17,6%) вакцинированы по графику соответственно возрасту и 1 (2,9%) ребенок не был ранее привит (табл. 2).

В группе *детей с различными формами хронических заболеваний* чаще всего были привиты частично — 12 детей группы (63,2%), лишь 4 пациента (21%) вакцинированы по графику соответственно возрасту, а 3 (15,8%) — ранее не прививались вовсе.

Таблица 1. Характеристика пациентов разных групп наблюдения, абс. (%)

Table 1. Characteristics of patients from different study groups, abs. (%)

Показатель / Вид патологии	Аллергические заболевания	Генетически обусловленные заболевания	Хронические соматические заболевания	Недоношенность
Пол (мальчики)	20 (20%)	18 (18%)	11 (11%)	9 (9%)
Возраст, лет *Me* [Q_1; Q_3]	7,3 [3,7; 12,6]	6,8 [4,5;10,1]	1,0 [0,7;1,5]	0,7 [0,2;7,0]
Вакцинальный анамнез: • соответствие НКПП • частично привиты • не привиты ранее • шире НКПП	 6 (17,6%) 15 (44,2%) – 13 (38,2%)	 10 (31,1%) 11 (37,9%) 1 (3,5%) 8 (27,6%)	 3 (15,8%) 13 (68,4%) 2 (10,5%) 1 (5,3%)	 – 10 (55,6%) 8 (44,4%) –

Таблица 2. Уровень специфических антител IgG на момент включения в исследование, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 2. Level of specific IgG antibodies at study entry, *Me*[Q_1; Q_3]

Инфекция, против которой проводилась вакцинация	Все дети	Дети с аллергическими заболеваниями	Дети с генетически обусловленными болезнями	Недоношенные	Дети с соматическими заболеваниями	p-value между группами
Гемофильная инфекция типа *b*, мкг/мл	1,1 [0,1; 1,6]	1,2 [1,0; 3,2]	1,5 [0,2; 1,6]	0,1 [0,0; 0,7]	0,0 [0.0; 0,0]	0,037
Коклюш, СвЕд/мл	1,2 [0,0; 22,8]	16,5 [2,0; 27,2]	1,2 [0,6; 27,4]	0,0 [0,0; 5,8]	0,0 [0,0; 0,2]	0,047
Корь, КП	1,5 [0,2; 4,3]	2,0 [0,3; 4,0]	1,7 [0,9; 3,8]	1,2 [0,2; 3,2]	0,2 [0,1; 4,2]	0,715
Краснуха, МЕ/мл	3,5 [0,3; 38,5]	11,8 [0,3; 24,6]	18.3 [9,3; 102,0]	2,0 [0,2; 65,2]	1,5 [0,3; 95,0]	0,824
Ветряная оспа, КП	0,2 [0,2; 0,5]	0,3 [0,3; 0,5]	0,2 [0,2; 0,2]	0,6 [0,4; 0,6]	0,2 [0,0; 0,2]	0,184
Столбняк, МЕ/мл	0,2 [0,1; 0,8]	0,8 [0,2; 1,3]	0,4 [0,2; 0,6]	0,1 [0,1; 0,3]	0,1 [0,0; 0,1]	0,008
Гепатит В, мМЕ/мл	7,3 [0,0; 63,8]	27,7 [0,9; 215,8]	7,5 [0,4; 44,0]	1,8 [0,1; 39,9]	1,1 [0,0; 10,9]	0,138

Примечание. СвЕд/мл — условно связавшаяся единица на мл; МЕ/мл — международная единица на мл; КП — коэффициент позитивности; мМЕ/мл — миллимеждународная единица на мл.

Note. cbU/ml (СвЕд/мл) —conditionally bounded unit per ml; IU/mL (МЕ/мл) — international units per milliliter; CP (КП) — coefficient of positiveness; mIU/ml (мМЕ/мл) — milli-international units per milliliter.

Среди *пациентов с редкими болезнями* 12 детей (41,5%) вакцинированы в соответствии с НКПП, 10 (34,5%) детей привиты частично и 7 (24%) — ранее не прививались. Против «внекалендарных» инфекций эти дети не вакцинировались вовсе.

В ходе анализа вакцинации против инфекций, не входящих в НКПП, установлено, что шире рекомендованного графика прививались дети из группы аллергических заболеваний и пациенты с генетически обусловленными болезнями. Наиболее часто дети вакцинировались против гемофильной инфекции типа *b* — 39 детей, против менингококковой инфекции — 14 детей и против ветряной оспы — 11 детей. В редких случаях пациенты с отклонениями в состоянии здоровья прививались против вирусного гепатита А — 9 детей, редко — против клещевого энцефалита (4 ребенка) и ротавирусной инфекции (2 ребенка).

Данные инфекционного анамнеза

В ходе сбора анамнестических данных удалось установить, что треть детей (31%) ранее болели вакциноуправляемыми инфекциями. Так, 28 пациентов перенесли ветряную оспу, 3 детей переболели коклюшем. Других контролируемых инфекций родители наблюдаемых детей не отмечали.

Интересно, что половина детей (15; 53,6%), перенесших ветряную оспу, имели основной диагноз аллергического заболевания, в том числе 13 — бронхиальную астму. При этом 3 случая перенесенной коклюшной инфекции также отмечены среди невакцинированных ранее больных астмой.

На первом году жизни ветряной оспой переболели 3 ребенка, среди которых пациенты из группы недоношенных, с редкой патологией и мальчик с бронхиальной астмой. Все они при первичном иммунологическом исследовании имели защитные титры антител к вирусу *Varicella Zoster*, т.е. протективная защита была достигнута.

Основные результаты исследования

Измерение уровня специфических IgG-антител в сыворотке крови к вакциноконтролируемым инфекциям, первоначально проведенное до вакцинации, продемонстрировало следующие результаты. В отношении большинства инфекций (коклюш, краснуха, ветряная оспа, столбняк, гепатит В) для всех детей характерно отсутствие защитного уровня специфических антител (табл. 2).

Определение уровня антител после вакцинации позволило продемонстрировать адекватный иммунный ответ и характеризовать ***иммунологическую эффективность вакцинации*** в отношении изучаемых контролируемых инфекций среди пациентов различных групп (табл. 3).

При первоначальном обследовании общий уровень специфических антител к возбудителям столбняка, коклюша, гепатита В и ветряной оспы не достигал защитного (табл. 2). Незначительное превышение референсных значений уровня антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита отмечалось среди детей старшего школьного возраста с аллергическими заболеваниями и генетическими болезнями, ранее получившими неполную схему вакцинации против данных инфекций. Проведенный курс вакцинации, соответствующий возрасту и установленному вакцинальному анамнезу, подобранный в индивидуальном порядке детям с различными видами патологии, способствовал выработке защитных антител против гемофильной инфекции типа *b* — у 96,2%, против столбняка у 95,2%, против коклюша у 92,5% всех исследуемых пациентов, против гепатита В — среди 95,2% детей, против краснухи — у 91% пациентов, против кори — у 87,5%, против эпидемического паротита — у 71,9%, против ветряной оспы — у 69% детей (среди которых менее половины — 47,05% детей успели получить только 1 дозу вакцины из рекомендованной двукратной схемы).

Важно отметить установленную статистическую значимость разницы при сравнении показателей серопозитивности до и после вакцинации против коклюша, столбняка, гепатита В, гемофильной инфекции типа *b*, дифтерии, эпидемического паротита, ветряной оспы и краснухи, что свидетельствует о значимом приросте уровня антител после проведенной вакцинации у большинства наблюдаемых нами детей независимо от нозологической формы патологии.

Таблица 3. Уровень специфических антител IgG после проведения вакцинации *Me* [Q_1; Q_3]

Table 3. Level of specific IgG antibodies after vaccination, *Me*[Q_1; Q_3]

Инфекция, против которой проводилась вакцинация	Все дети	Дети с аллергическими заболеваниями	Дети с генетически обусловленными болезнями	Недоношенные	Дети с соматическими заболеваниями	p-value между группами
Гемофильная инфекция типа *b*, мкг/мл	5,7 [3,1; 6,9]	4,7 [1,5; 6,4]	8,8 [2,5; 10,6]	6,1 [5,5; 8,7]	6,2 [3,7; 6,9]	0,254
Коклюш, СвЕд/мл	45,0 [23,2; 67,4]	56,4 [32,5; 67,9]	66,3 [5,7; 74,8]	36,7 [10,0; 52,3]	43,6 [27,2; 55,5]	0,367
Корь, КП	5,3 [3,9; 5,7]	4,9 [3,0; 5,6]	4,8 [4,5; 5,8]	5,4 [5,0; 5,6]	5,7 [5,2; 6,0]	0,562
Краснуха, МЕ/мл	37,9 [17,9; 109,1]	26,9 [15,0; 73,7]	70,3 [37,3; 96,2]	53,8 [27,8; 135,3]	68,3 [23,9; 125,0]	0,339
Ветряная оспа, КП	1,1 [0,8; 1,6]	0,9 [0,7; 1,4]	1,1 [0,7; 1,1]	1,5 [0,9; 2,1]	2,3 [1,5; 3,2]	0,053
Столбняк, МЕ/мл	2,8 [1,3; 4,7]	2,9 [1,1; 5,6]	3,1 [1,8; 6,1]	3,1 [1,1; 3,8]	2,5 [1,8; 3,5]	0,869
Гепатит В, мМЕ/мл	818,0 [68,2; 818,0]	136,2 [20,8; 818,0]	645,3 [521,7; 818,0]	576,4 [275,8; 818,0]	818,0 [505,9; 818,0]	0,370

Примечание. СвЕд/мл — условно связавшаяся единица на мл; МЕ/мл — международная единица на мл; КП — коэффициент позитивности; мМЕ/мл — миллимеждународная единица на мл.

Note. cbU/ml (СвЕд/мл) —conditionally bounded unit per ml; IU/mL (МЕ/мл) — international units per milliliter; CP (КП) — coefficient of positiveness; mIU/ml (мМЕ/мл) — milli-international units per milliliter.

Статистически значимый прирост антител после выполненной вакцинации отмечен в отношении практически всех контролируемых инфекций: гемофильной инфекции типа *b* (p = 0,001), коклюша (p = 0,001), ветряной оспы (p = 0,001), столбняка (p = 0,001), кори (p = 0,001), краснухи (p = 0,001), гепатита В (p = 0,001).

При сравнительном анализе показателей иммунного ответа до проведенной вакцинации против всех изучаемых инфекций в разных группах наблюдения характерна широкая вариабельность (коклюш (p = 0,001); корь (p = 0,005); гемофильная инфекция типа *b* (p = 0,14); краснуха (p = 0,025); паротит (p = 0,007)). Тогда как после проведенной вакцинации уровни антител против всех инфекций среди детей разных групп не имели статистически значимых различий.

Наиболее высокой иммуногенной активностью отличалась вакцина против гемофильной инфекции типа *b* (рис. 2). Среди детей всех изучаемых групп отмечалась значительная сероконверсия специфических антител к данному возбудителю (как минимум 4-кратный прирост антител).

При сравнении уровня антител у детей, перенесших ветряную оспу и привитых против этой инфекции (часть из которых одной дозой вакцины), критерий Манна–Уитни демонстрирует значимо более высокие титры антител у переболевших инфекцией, что подтверждает стойкий постинфекционный иммунитет (p < 0,001) (рис. 3).

Наиболее заметна разница поствакцинального и постинфекционного иммунного ответа в группах пациентов с аллергической патологией, генетически обу-

Рис. 2. Диаграмма размаха уровня антител IgG к гемофильной инфекции типа *b* до и после вакцинации, мкг/мл

Fig. 2. Box plot for IgG antibody levels to haemophilus influenza type b before and after vaccination, μg/l

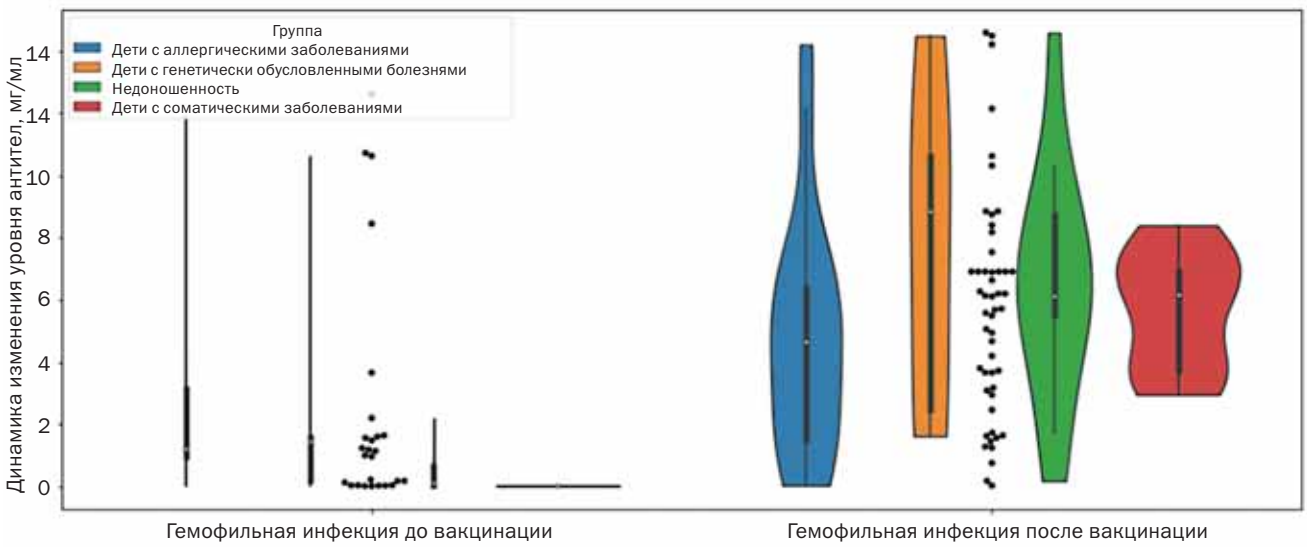
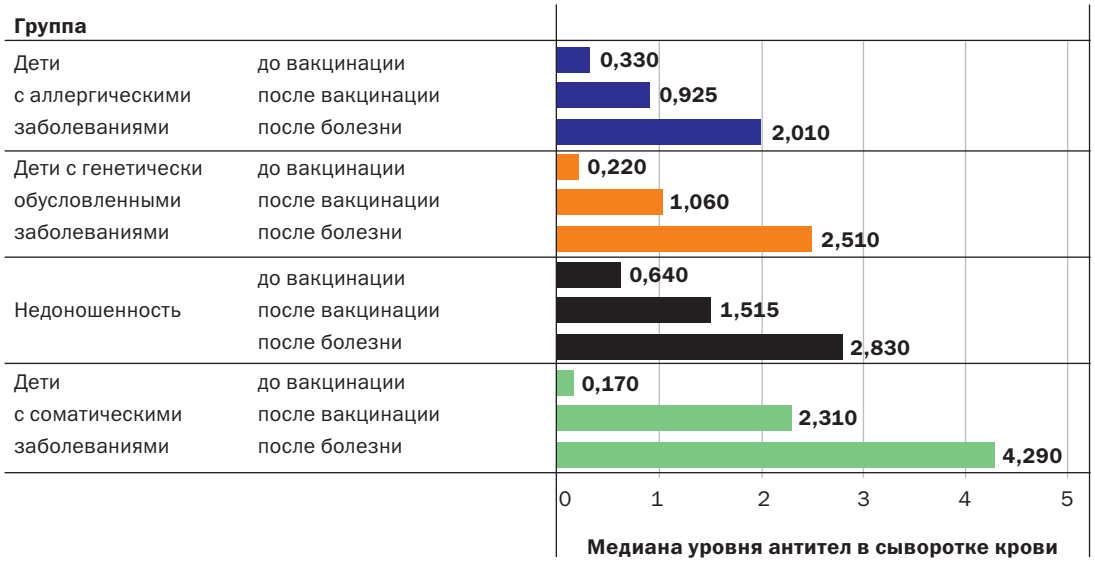


Рис. 3. Медиана уровня специфических антител к ветряной оспе IgG в различных группах до/после вакцинации и после перенесенной инфекции, КП

Fig. 3. Median specific IgG antibody levelsto chickenpox indifferent groupsbefore/after vaccinationandafter infection, CP



словленными заболеваниями и среди недоношенных, что проявлялось статистически значимо высоким уровнем антител против ветряной оспы среди детей, переболевших ветряной оспой, в сравнении с вакцинированными детьми со статистической значимостью $p = 0{,}001$; 0,002 и 0,046 соответственно.

Анализ переносимости профилактических прививок

Клиническое течение поствакцинального периода в целом характеризовалось благоприятным профилем безопасности среди детей из всех представленных групп. Сильных поствакцинальных осложнений не было зарегистрировано ни в одном случае проведенной вакцинации.

Общие реакции в виде изменения поведения (капризности, вялости, нарушения аппетита) и повышения температуры тела родители отмечали у детей более чем в 2,5 раза чаще, чем местные реакции (табл. 4). Наиболее часто побочные проявления после иммунизации (ППП) регистрировались в группе недоношенных и детей с соматическими заболеваниями. В частности, общие реакции отмечались у 68,4% пациентов с хронической патологией; местная гиперемия, болезненность, уплотнение в месте введения вакцины беспокоили пациентов значительно реже — 31,6% детей этой группы.

Местные реакции в виде гиперемии, красноты, отека в месте введения вакцины беспокоили в первую очередь недоношенных младенцев и пациентов с болезнями крови. Тогда как у детей из группы с редкими болезнями поствакцинальный период практически всегда протекал бессимптомно.

Наибольшее число ППП отмечено у детей первых 5 лет жизни — 19 (58,1%). Побочные реакции в поствакцинальном периоде у этих детей отличались клиническим разнообразием и проявлялись в виде местных реакций, явлений астении (капризность, вялость) и повышения температуры тела. Дети школьного возраста и подростки (13 детей — 41,9%) среди жалоб после прививки перечисляли боль в месте инъекции, красноту, вялость, в редких случаях — отмечалось повышение температуры тела в первые сутки после вакцинации. Все ППП независимо от возраста и формы патологии характеризовались нестойкостью и полным исчезновением в первые 3 суток после их развития.

У детей старших возрастных групп наиболее часто местные реакции встречались в поствакцинальном периоде после применения коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины с уменьшенным количеством антигена и пневмококковой конъюгированной вакцины. В раннем возрасте ППП регистрировались после введения комбинированных пента/гексавалентных вакцин и конъюгированной пневмококковой вакцины.

У каждого третьего ребенка из группы *с аллергическими заболеваниями* регистрировались побочные проявления в поствакцинальном периоде, среди которых одинаково часто отмечалась боль в месте введения и лихорадка, значительно реже — отек и гиперемия в месте введения и вялость.

Таблица 4. Характеристика побочных проявлений после иммунизации в группах исследуемых детей, *n* (%)

Table 4. Characteristics of vaccination adverse effects in children of study groups, *n* (%)

Вид патологии	Побочные проявления		
	Общие реакции	Местные реакции	Сильные поствакцинальные реакции
Аллергические заболевания ($n = 34$)	14 (41,1)	3 (8,7)	0
Генетические заболевания ($n = 29$)	3 (10,3%)	0	0
Соматические заболевания ($n = 19$)	13 (68,4)	6 (31,6)	0
Недоношенность ($n = 18$)	11 (61,1)	6 (33,3)	0
Итого	**42 (42)**	**15 (15)**	**0**

Таблица 5. Подробная характеристика побочных проявлений после иммунизации среди детей с различными заболеваниями, *n* (%)
Table 5. Detailed characteristics of vaccination adverse effects in children with different diseases, *n* (%)

Вид патологии	Побочные явления						
	Местные реакции	Боль	Сыпь	Лихорадка	Капризность	Вялость	Нарушение аппетита
Аллергические заболевания	3 (8,7)	6 (17,6)	0	5 (14,7)	0	3 (8,8)	0
Генетические заболевания	0	1 (3,4)	0	2 (6,9)	0	1 (3,4)	0
Соматические заболевания	6 (31,6)	1 (5,3)	1 (5,3)	6 (31,6)	2 (10,5)	2 (10,6)	1 (5,3)
Недоношенность	6 (33,3)	0	1 (5,5)	2 (11,1)	4 (22,2)	3 (16,8)	1 (5,5)

У большинства детей *с генетически обусловленными заболеваниями* реакции в поствакцинальном периоде выявлены не были (табл. 5).

Более половины детей из группы *недоношенных* имели различные проявления в поствакцинальном периоде (см. табл. 5). Причем чаще всего отмечались нарушения общего состояния (капризность, вялость, нарушения аппетита). При этом однократный подъем температуры тела наблюдался лишь у 2 детей при введении гексавалентной комбинированной вакцины, что сопровождалось местной реакцией в виде покраснения и уплотнения средней интенсивности в месте введения. Указанные поствакцинальные проявления разрешились самостоятельно в течение трех дней с момента вакцинации.

В преимущественном числе случаев реакции в группе детей, имеющих *соматическую патологию,* носили общий характер и встречались у детей первых лет жизни. В частности, у одного пациента отмечалась субфебрильная температура при введении менингококковой конъюгированной вакцины, а у двоих — вялость, капризность при одновременном введении пневмококковой конъюгированной и гексавалентной вакцины, а также в течение первых двух суток после иммунизации пентавалентной вакциной.

Вакцинация не оказала негативного влияния на течение основного заболевания ни у кого из детей.

Наслоение интеркуррентных инфекций в первую неделю после вакцинации регистрировалось лишь у 3 детей. У двоих детей в раннем поствакцинальном периоде после введения комбинированной вакцины против кори, краснухи, паротита отмечались умеренные катаральные проявления без повышения температуры тела, купированные в течение недели. У девочки из группы пациентов с хронической патологией, страдающей пиелонефритом, с первых суток после вакцинации менингококковой конъюгированной вакциной отмечалась фебрильная лихорадка с развитием характерной клинической картины внезапной экзантемы, подтвержденной результатами вирусологической диагностики, по данным иммунологического исследования в крови обнаружены специфические антитела IgM к вирусу герпеса VI типа. Течение инфекции в дальнейшем характеризовалось средней степенью тяжести, не влияло на течение основной болезни.

Дополнительные результаты исследования

Результаты иммунологического обследования

В целом показатели гуморального иммунитета у детей с разными формами хронических заболеваний не имели значимых отклонений от референсных значений (табл. 6). Средний уровень IgA, M, G характеризовался нормальными значениями у преимущественного большинства детей. Показатели IgE были повышены у детей из группы аллергической патологии и имели статистическую разницу с показателями детей, имеющих другие хронические заболевания. Отмечены достоверные различия уровня антител класса IgG и IgA среди детей различных нозологических групп.

При сопоставлении уровня антител до и после вакцинации с возрастом детей с использованием шкалы Чеддока установлены следующие корреляционные статистически значимые связи: отрицательная корреляция умеренной силы между поствакцинальным титром антител к гемофильной инфекции типа *b* после вакцинации и возрастом ребенка $r = -0{,}33$, $p = 0{,}036$; отрицательная корреляция умеренной силы (по шкале Чеддока) между поствакцинальным титром антител к кори и возрастом

Таблица 6. Показатели иммунологического анализа крови среди детей разных нозологических групп с учетом возраста, *Me* [Q_1; Q_3]
Table 6. Immunologic blood test results in children of different nosological groups according to their age, *Me*[Q_1; Q_3]

Группы наблюдения	Возраст, год	IgA, г/л	IgG, г/л	IgM, г/л	IgE, кЕ/л
Референсные значения, г/л		0,50–2,20	5,40–18,22	0,50–1,90	Дети 5–10 лет: 0–90 Дети 10–15 лет: 0–200 Дети от 16 лет: 0–100
Дети с аллергическими заболеваниями (*n* = 34)	7,3 [3,7; 12,6]	1,0 [0,6; 1,6]	8,4 [5,5; 10,2]	0,8 [0,6; 1,0]	77,5 [23,5; 174,2]
Дети с генетически обусловленными болезнями (*n* = 29)	6,8 [4,5; 10,1]	1,1 [1,0; 1,4]	9,6 [7,4; 11,2]	0,9 [0,7; 1,1]	19,5 [7,0; 99,2]
Дети с соматическими заболеваниями (*n* = 19)	1,0 [0,7; 1,5]	0,3 [0,1; 0,5]	5,1 [3,3; 7,2]	0,8 [0,5; 0,9]	9,0 [3,5; 25,2]
Недоношенные дети (*n* = 18)	0,7 [0,2; 7,0]	0,2 [0,1; 1,1]	3,9 [2,9; 8,4]	0,5 [0,4; 1,2]	12,0 [4,9; 55,0]
p-value	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,159	0,003
Общие данные (*n* = 100)		0,9 [0,4; 1,3]	8,4 [5,5; 10,2]	0,8 [0,6; 1,0]	24,0 [7,0; 107,0]

ребенка $r = -0{,}41$, $p = 0{,}037$; положительная корреляция умеренной силы между титром антител к столбняку до вакцинации и возрастом ребенка $r = 0{,}51$, $p = 0{,}002$; отрицательная корреляция умеренной силы между поствакцинальным титром антител к вирусу гепатита В и возрастом ребенка $r = -0{,}42$, $p = 0{,}001$.

Изучение взаимосвязи показателей серологической напряженности к вакциноуправляемым инфекциям с полом исследуемых детей закономерности и зависимости не обнаружило.

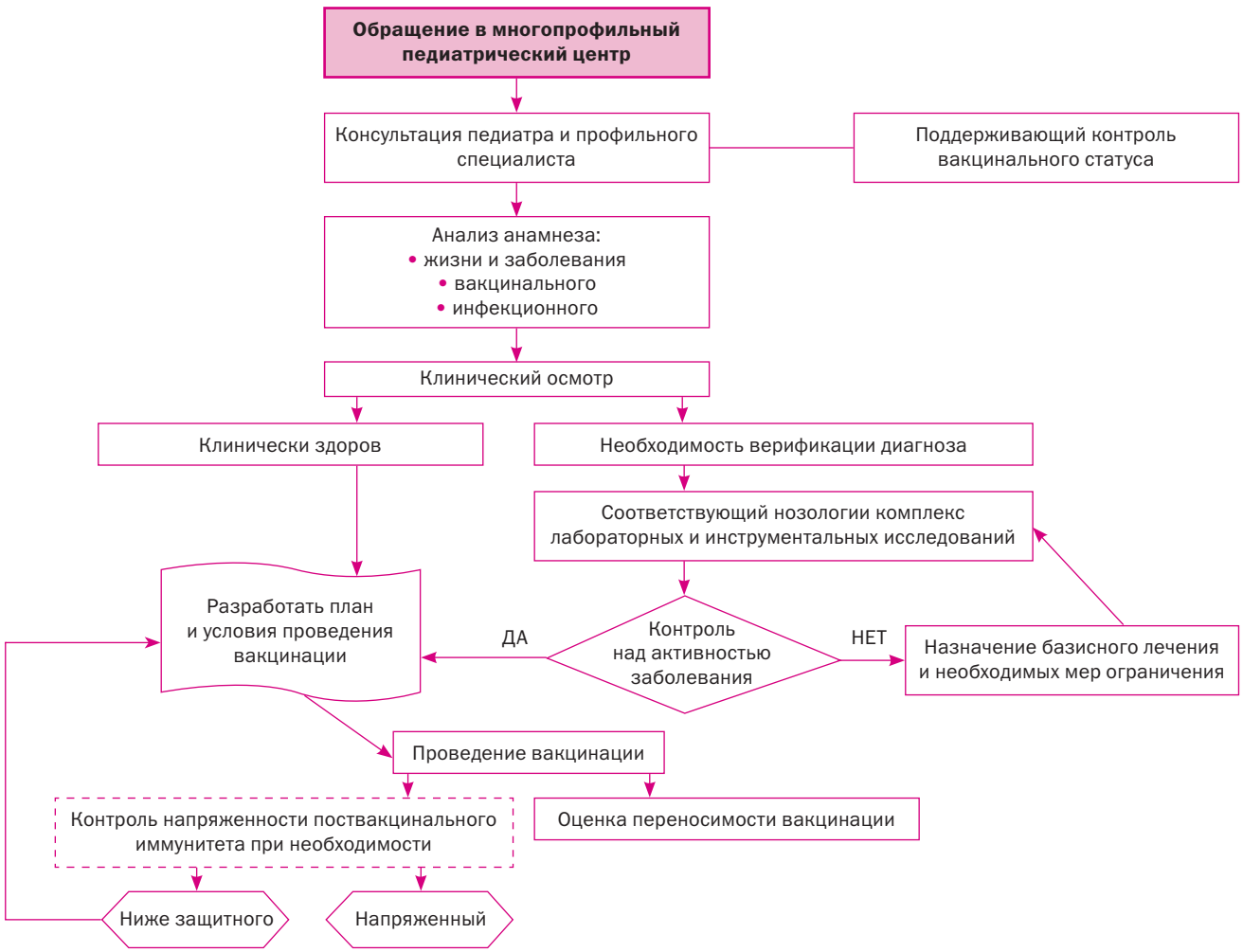
Разработан оптимальный алгоритм проведения вакцинации детей с хроническими заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья в составе мультидисциплинарной команды специалистов (рис. 4).

Предлагаемый алгоритм проведения иммунизации пациента с различными видами хронической патологии позволит врачу любой специальности провести вакцинацию даже тяжелому пациенту. В ходе сбора анамнеза и ознакомления с медицинской документацией врач-вакцинолог должен оценить стабильность состояния и ведущей нозологической формы у пациента, при необходимости оценив результаты клинических исследований за последний месяц, и установить длительность клинико-лабораторной ремиссии или подтвердить стабильное состояние больного. При необходимости пациент направляется на комплексное обследование, преимущественно в стационаре дневного пребывания, где проводится осмотр специалистом, дополнительные лабораторные инструментальные исследования. Если требует состояние ребенка, назначается комплекс лечебных мероприятий с оценкой контроля лечебного процесса, по завершении которых проводится подготовка к вакцинации с учетом этиопатогенетических факторов развития основного заболевания. Медикаментозная подготовка перед проведением иммунизации и необходимое ведение поствакцинального периода определяется характером сопутствующей патологии. Перед вакцинацией проводится клинический осмотр, принимается решение об объеме необходимой иммунопрофилактики. Пациентам с хронической патологией, помимо плановой иммунизации, необходимо проведение дополнительной вакцинации против инфекций, наиболее тяжело протекающих у данного контингента больных: гемофильная инфекция типа *b*, ветряная оспа. В большинстве случаев пациентам с различными формами хронических заболеваний, имеющим нарушения вакцинального анамнеза, после завершения курса профилактических прививок рекомендуется серологический контроль напряженности иммунного ответа к контролируемым инфекциям для возможного введения дополнительных доз иммунобиологических препаратов профилактического действия.

В случае подтверждения у ребенка на приеме у врача-вакцинолога ремиссии по хроническому заболеванию на основании результатов контрольного обследования,

Рис. 4. Алгоритм действий при проведении индивидуального плана вакцинации пациента с хроническим заболеванием или отклонением в состоянии здоровья

Fig.4. Action plan for implementing the individual vaccination plan for a patient with chronic disease or health problems



данных клинического осмотра и отсутствия жалоб анализируется вакцинальный анамнез пациента, составляется индивидуальная схема вакцинации, непосредственно в день приема проводятся прививки. В обоих случаях с пациентом или его родителями проводится беседа, направленная на разъяснение правил подготовки к прививке и ведения поствакцинального периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенный анализ вакцинального анамнеза включенных в исследование детей, страдающих различными формами хронических заболеваний, характеризуется значительным отставанием от рекомендованного графика НКПП. Преимущественная доля пациентов с хроническими соматическими заболеваниями не получают прививки от некоторых контролируемых инфекций. Уровень «внекалендарной» вакцинации следует признать крайне низким среди всех наблюдаемых нами детей. Все это делает пациентов с тяжелыми болезнями еще более уязвимыми к опасным инфекционным угрозам.

Проведенный в ходе исследования особых групп курс вакцинации, соответствующий возрасту и установленному вакцинальному анамнезу, способствовал статистически значимому приросту антител в отношении практически всех контролируемых инфекций. Показатели серопозитивности установлены у большинства детей независимо от нозологии и возраста. После завершенной вакцинации защитные титры антител против гемофильной инфекции типа *b* установлены у 96,2% привитых, против столбняка и гепатита В — у 95,2%, против коклюша — у 92,5% всех исследуемых пациентов, против краснухи — у 91% пациентов, против кори — у 87,5%, против паротита — у 71,9%, против ветряной оспы — у 69% детей. Низкая доля серопозитивных лиц отмечена в отношении вируса кори, паротита и ветряной оспы, что требует введения дополнительных доз соответствующих вакцин пациентам с отсутствием защитного титра антител, а также персонализированного контроля напряженности иммунного ответа в последующем.

Продемонстрирован высокий профиль безопасности всех используемых вакцин у детей с различной патологией. Течение поствакцинального периода у большинства пациентов с отягощенным преморбидным фоном характеризовалось как благоприятное. Реже всего регистрировались побочные проявления после иммунизации у пациентов с генетически обусловленными заболеваниями и аллергическими болезнями. Среди изменений общего состояния, возникших после вакцинации у 42% детей, регистрировались субфебрильная температура, капризность или вялость. Местные реакции развивались реже, в 15% случаев, и в основном возникали у детей первых лет жизни при применении комбинированных адсорбированных вакцин. Все указанные ППППИ отличались непродолжительностью, нестойкостью и полным исчезновением в первые 1–2 суток после их развития. Кроме того, проводимые профилактические прививки не оказали негативного действия на течение основного заболевания.

Ограничения исследования

Ограничением исследования можно признать небольшие по численности группы детей с отклонениями в состоянии здоровья, а также неравномерность по объему выборок. Кроме того, субъекты исследования в разных группах случайным образом распределились с преимуществом того или иного возраста, были включены дети с отдельными видами хронических заболеваний. При проведении статистического анализа иммуногенности не учитывались типы вакцин, нарушения графика вакцинации и другие факторы, влияющие на уровень иммуногенности введенных вакцин.

Оценка вакцинального анамнеза проводилась на основании медицинской документации, инфекционного анамнеза — со слов родителей, что могло привести к ненамеренному искажению результатов исследования.

Исследование серологической напряженности сыворотки крови в отношении нескольких инфекций определялось качественным методом (эпидемический паротит), что не позволило выполнить адекватное сравнение с количественными характеристиками иммунного ответа к другим инфекционным антигенам.

Интерпретация результатов исследования

Среди детей первых лет жизни, преимущественно представленных в группе недоношенных и пациентов с отдельными соматическими заболеваниями, уровень иммунологической напряженности к управляемым инфекциям на момент включения в исследование был чрезвычайно низким. Это может объясняться преимущественной долей непривитых пациентов.

Выявленная доля восприимчивых к кори, краснухе, ветряной оспе и эпидемическому паротиту пациентов может объясняться особенностями иммуногенности вакцин против вирусных инфекций: 97% (67–100%), 97% (94–100%), 95% (78–99%), 88% (66–95%), соответственно [26, 27]. Такая ситуация может создавать условия для распространения инфекций в случае попадания возбудителей в окружение пациентов, поскольку уровень серонегативных лиц не соответствует критерию эпидемиологического благополучия для данных инфекций (7% в отношении кори, 7% — эпидемического паротита, 15% — краснухи) [28]. Кроме того, некоторые дети, привитые однократно против ветряной оспы или эпидемического паротита, могут оставаться уязвимыми к этим инфекциям. Установленные факты требуют дальнейшего пристального наблюдения и принятия решения в отношении действующего порядка проведения иммунизации.

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях поствакцинальных антител против всех инфекций среди детей разных групп, вероятнее всего, обусловлено выработкой поствакцинального иммунного ответа в изучаемых целевых группах и еще раз подтверждает необходимость проведения персонализированной вакцинации пациентам с различными отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями.

Учитывая результаты корреляционных взаимосвязей напряженности иммунитета к управляемым инфекциям, следует обратить внимание, что снижение с возрастом уровня поствакцинального иммунного ответа требует своевременного начала вакцинопрофилактики, а также пристального внимания и регулярного контроля вакцинального анамнеза у детей школьного возраста с решением вопроса о введении дополнительных доз соответствующих профилактических прививок.

Из характерных особенностей, которые удалось выявить в ходе проведения исследования, следует отметить «потерю» специфических поствакцинальных антител к HBsAg в среднем через 10–14 лет после вакцинации, проведенной в раннем возрасте. Этот факт требует дополнительного отслеживания и анализа с целью возможного оказания влияния на рутинный график профилактических прививок.

В целом следует признать, что при соблюдении правил и рекомендаций отбора к вакцинации, порядка проведения профилактических прививок в соответствии с нормативно-правовыми документами дети с различны-

ми формами хронических заболеваний переносят иммунизацию благополучно, в редких случаях — с развитием легких побочных проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация детей, страдающих хроническими заболеваниями, до сих пор является серьезной медицинской проблемой, что подтверждают результаты проведенного анализа вакцинального анамнеза среди детей, обращающихся на консультативный прием к врачам-специалистам. Отдельные группы детей в связи с необоснованным медицинским отводом с рождения длительно не имеют возможности быть защищенными от тяжелых жизнеугрожающих контролируемых инфекций.

Проведение вакцинации детям с хроническими заболеваниями, особенностями в состоянии здоровья требует мультидисциплинарного подхода как на этапе подготовки к вакцинации, так и в период наблюдения — в поствакцинальном периоде. Консультативная поддержка больного, в том числе в форме врачебного консилиума, в ходе проведения вакцинации поможет контролировать течение хронического заболевания, скорректировать схему базисной терапии, при необходимости — подготовить к вакцинации, а также разработать план ведения поствакцинального периода.

Работа, выполненная среди детей с разнообразными формами патологии и отклонениями в состоянии здоровья, позволила продемонстрировать безопасность и иммунологическую эффективность системы вакцинопрофилактики, выстроенной в рамках персонализированного алгоритма.

В результате выполненного научного исследования удалось разработать алгоритм действий врача-иммунолога при обращении пациента с хроническим заболеванием. При ведении таких больных важными необходимо признать принципы коллегиальности и преемственности, системный подход в ходе принятия решения о выполнении плана вакцинации. Заранее продуманная и организованная система и маршрутизация пациентов к профильным специалистам позволит успешно и, главное, своевременно провести необходимую профилактическую прививку. При этом следует подчеркнуть незаменимость индивидуального подхода к пациенту, который должен применяться и при оценке результатов обследования, и при подборе схемы иммунизации — и в том числе в ходе коммуникации с пациентами и их родителями.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы, написание и редактирование текста рукописи, поисково-аналитическая работа по сбору информации для написания рукописи, выбор методов исследования, набор участников исследования, сбор и анализ данных.

Л.С. Намазова-Баранова — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации, критическое обсуждение результатов исследования и текста рукописи статьи.

Е.А. Вишнева — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, критическое обсуждение результатов исследования и текста рукописи статьи.

С.В. Толстова, А.М. Сельвян, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтахтинская, Т.Е. Привалова, М.В. Фоминых, Т.Е. Зиновьева — набор участников исследования, сбор и анализ данных.

М.А. Солошенко — статистическая обработка результатов исследований, сбор информации, изложенной в научной литературе, работа с табличным материалом, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Marina V. Fedoseenko — study concept and design, manuscript writing and editing, search and analytical work for manuscript writing, selection of study methods, study participants enrolment, data collection and analysis.

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept and design, manuscript editing, final approval of manuscript for publication, critical discussion of study results and manuscript itself.

Elena A. Vishneva — study concept and design, manuscript editing, critical discussion of study results and manuscript itself.

Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan, Tatiana A. Kaliuzhnaia, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Tatiana E. Privalova, Maria V. Fominyh, Tatiana E. Zinovyeva — study participants enrolment, data collection and analysis.

Margarita A. Soloshenko — statistical processing of research results, data collection from scientific literature, tabular material preparation, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

М.В. Федосеенко — получение гонораров за чтение лекций от компаний Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD.

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre LLC, GenzymeEurope B.V., AstraZeneca PharmaceuticalsPLC, Gilead/PRA "Pharmaceutical Research Associates CIS", "Bionorica", TevaBrandedPharmaceuticalProducts R&D, Inc / "PPDDevelopment LLC (Smolensk)" LLC, "Stallerzhen S.A." / "Quintiles GMBH" (Austria).

Marina V. Fedoseenko — receiving grants for lecturing from Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD companies.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М.В. Федосеенко
https://orcid.org/0000-0003-0797-5612
Л.С. Намазова-Баранова
https://orcid.org/0000-0002-2209-7531
Ф.Ч. Шахтахтинская
https://orcid.org/0000-0002-3270-4374
Т.А. Калюжная
https://orcid.org/0000-0003-1453-4671
Е.А. Вишнева
https://orcid.org/0000-0001-7398-0562
Т.Е. Привалова
https://orcid.org/0000-0003-4680-2925
М.А. Солошенко
https://orcid.org/0000-0002-6150-0880

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Toor J, Echeverria-Londono S, Li X, et al. Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world. *eLife*. 2021;10:e67635. doi: 10.7554/eLife.67635
2. *Вакцины и вакцинация*: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 640 с. [*Vaktsiny i vaktsinatsiya*: National leadership. Zverev VV, Khaitova RM, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 640 p. (In Russ).]
3. Keja K, Chan C, Hayden G, Henderson RH. Expanded programme on immunization. *World Health Stat Q*. 1988:41(2):59–63.
4. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*. [*Bulletin of the World Health Organization*. (In Russ).] Доступно по: http://www.who.int/bulletin/volumes/92/5/14-020514/ru. Ссылка активна на 18.11.2021.
5. Pelton SI, Shea KM, Farkouh RA, et al. Rates of pneumonia among children and adults with chronic medical conditions in Germany. *BMC Infect Dis*. 2015;15:470–477. doi: 10.1186/s12879-015-1162-y
6. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Намазова-Баранова Л.С. Вакцинация детей с тяжелым течением хронических болезней. Алгоритмы врача-иммунолога // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 6. — С. 16–21. [Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Namazova-Baranova LS. Vaccination of children with severe chronic diseases. Algorithm for the immunologist physician. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2010;7(6):16–21. (In Russ).]
7. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья* / под ред. М.П. Костинова. — М.: 4Мпресс; 2013. — 432 с. [*Vaktsinatsiya detei s narushennym sostoyaniem zdorov'ya*. Kostinov MP, ed. Moscow: 4Mpress; 2013. 432 p. (In Russ).]
8. Whittaker E, Goldblatt D, McIntyre P, Levy O. Neonatal Immunization: Rationale, Current State, and Future Prospects. *Front. Immunol*. 2018; 9:532. doi: 10.3389/fimmu.2018.00532
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. doi: 10.1093/cid/cit816
10. Okwo-Bele JM, Cherian T. The expanded programme on immunization: a lasting legacy of smallpox eradication. *Vaccine*. 2011;29(4):D74–D79. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.080
11. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей*: методические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2018. — 27 с. [*Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii u detei*: Guidelines. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2018. 27 p. (In Russ).]
12. *Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции у детей*: методические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2020. — 32 с. [*Vaktsinoprofilaktika menongokokkovoi infektsii u detei*: Guidelines. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2020. 32 p. (In Russ).]
13. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Намазова-Баранова Л.С. Вакцинация детей с тяжелым течением хронических болезней. Алгоритмы врача-иммунолога // Педиатрическая фармакология. 2010; 7(6): 16-21
14. *Повестка дня в области иммунизации на период до 2030 г. Глобальная стратегия на основе принципа «никого не оставить без внимания»*. Проект для ВОЗ. [*Immunization Agenda 2030: A Global Strategy To Leave No One Behind*. Project for WHO. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/ru/publications/m/item/immunisation-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind. Ссылка активна на 18.11.2021.
15. Philip RK, Attwell K, Breuer T, et al. Life-course immunization as a gateway to health. *Exp Rev Vaccines*. 2018;17(10):851–864. doi: 10.1080/14760584.2018.1527690
16. МУ 3.3.1.1095-02 *«Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок»* (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 9 января 2002 г.) [Medical guidance 3.3.1.1095-02 *"Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok"* (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on January 9, 2002). (In Russ).]
17. *Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, United States, 2018*. Available online: https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/3/e20180083/37621/Recommended-Childhood-and-Adolescent-Immunization?autologincheck=redirected. Accessed on November 18, 2021.
18. Steinglass R. Routine immunization: an essential but wobbly platform. *Glob Health Sci Pract*. 2013;1(3):295–301. doi: 10.9745/GHSP-D-13-00122
19. *Vaccine schedules in all countries of the European Union*. Available online: https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu. Accessed on November 18, 2021.
20. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 18. — № 1. — С. 13–30. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New Horizons of National Immunization Calendar. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(1):13–30. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988
21. *Количество случаев заболеваемости корью в мире резко возросло из-за пробелов в охвате вакцинацией*. ВОЗ; ноябрь 2018. [*Measles cases spike globally due to gaps in vaccination coverage*. WHO; November 2018. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/ru/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage. Ссылка активна на 18.11.2021.
22. *Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в РФ за январь-декабрь 2018 г.* — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. [*Information on infectious and parasitic diseases in the Russian Federation for January-December 2018.* Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2019. (In Russ).] Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=11277. Ссылка активна на 18.11.2021.
23. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Гринчик П.Р. и др. Привитость и охват иммунизацией в соответствии с национальным календарем профилактических прививок детского населения: одномоментное многоцентровое исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 110–117. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Grinchik PR, et al. Immunization and Immunization Coverage According to National Immunization Schedule for Children Population: Cross-Sectional Multi-Centre Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(2):110–117. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v18i2.2218
24. МУ 3.3.1.1123-02. *«Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика»* (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 26 мая 2002 г.) [Medical guidance 3.3.1.1123-02 *"Monitoring postvaktsinal'nykh oslozhnenii i ikh profilaktika"* (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on May 26, 2002). (In Russ).]
25. МУ 3.3.1889-04. *«Порядок проведения профилактических прививок»* (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 04 марта 2004 г.) [Medical guidance 3.3.1.1123-02 *"Poryadok provedeniya profilakticheskikh privivok"* (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on Marth 4, 2004). (In Russ).]
26. McLean HQ, Fiebekorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-04):1–34.
27. *Вакцины против ветряной оспы*. Документ по позиции ВОЗ. [*Varicella vaccine*. WHO position paper. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/immunization/varicella_RUS.pdf?ua=1. Ссылка активна на 18.11.2021..
28. Al-Mekaini LA, Kamal SM, Al-Jabri O, et al. Seroprevalence of vaccine-preventable diseases among young children in the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis*. 2016;50:67–71. doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.012

Статья поступила: 15.10.2021, **принята к печати**: 17.12.2021
The article was submitted 15.10.2021, **accepted for publication** 17.12.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [***Marina V. Fedoseenko***, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 6339-5386

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [***Leyla S. Namazova-Baranova***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [***Elena A. Vishneva***, MD, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: vishneva.e@yandex.ru

Толстова Светлана Васильевна [***Svetlana V. Tolstova***]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: tolsto4eva@mail.ru

Сельвян Аревалуис Месроповна [***Arevaluis M. Selvyan***]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: arev.92@mail.ru

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [***Tatiana A. Kaliuzhnaia***, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com; **e-Library SPIN**: 5155-8995

Шахтахтинская Фируза Чингизовна, к.м.н. [***Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya***, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: doc.firuza@gmail.com

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [***Margarita A. Soloshenko***, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: margosoloshenko@mail.ru

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [***Tatiana E. Privalova***, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: privalova-tatyana@yandex.ru

Фоминых Мария Владимировна [***Maria V. Fominykh***]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address**: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: fominykh-mariya@yandex.ru

Зиновьева Татьяна Евгеньевна [***Tatiana E. Zinovyeva***]; **адрес**: Российская Федерация, 119333, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 12 [**address**: 12 Entuziastov Sh., 111024 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (495) 529-50-13; **e-mail**: sasavasa@yandex.ru

КОНЦЕПЦИЯ РИСК-КОММУНИКАЦИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

Авторы: Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Алыева М. Х. и др., 2021

Руководство посвящено вопросу приверженности населения профилактическим прививкам. Приведенные результаты отечественных социологических исследований позволили определить ведущие причины отказов и «нерешительности» в сфере принятия решения о вакцинации, через призму которых изложены основные методические подходы к преодолению недоверия иммунизации среди населения. Обозначены отправные точки и целевые установки, а также необходимые мероприятия, направленные на формирование приверженности общества вакцинопрофилактике. Особое внимание уделено приемам успешной коммуникации с целью выстраивания диалога врача с пациентом о профилактических прививках.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, представителей органов законодательной и исполнительной власти, преподавателей медицинских и фармацевтических образовательных учреждений, научных работников медицинских организаций, студентов-медиков, ординаторов и аспирантов.

© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2021 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА