

# К вопросу об эффективности специфической вакцинопрофилактики частых респираторных инфекций у детей

Будалина С.В., Царькова С.А.

ГКБ № 13, г. Екатеринбург

Кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Авторы статьи выражают благодарность за подготовку материала к.м.н. Савиновой Т.Л. - заместителю начальника Управления ЗО по родовспоможению и детству при администрации г. Екатеринбурга, д.м.н., профессору Бейкину Я.Б. - главному врачу ДЦЛД г. Екатеринбурга, к.м.н. Лагеревой Ю.Г. - руководителю отдела "Иммунный статус" лаборатории клинической иммунологии ДЦЛД г. Екатеринбурга, Шиловой В.П. - руководителю бактериологической лаборатории ДЦЛД г. Екатеринбурга

**Резюме.** Поведена оценка микробиологической и клинической эффективности вакцин "Акт-Хиб" и "Пневмо-23" в профилактике рецидивирующих респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. В открытое сравнительное исследование включено 114 детей (средний возраст  $4,6 \pm 1,9$  года) с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Бактериологическим методом исследовали материал со слизистой задней стенки глотки. Пациенты, выделившие *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, иммунизированы соответственно вакцинами "Акт-Хиб" и "Пневмо-23". Уровень носительства *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, количество заболеваний респираторной системы, число бактериальных осложнений ОРЗ и курсов антибактериальной терапии оценивали соответственно через один и 6 месяцев после иммунизации. Назофарингеальное носительство штаммов *H.influenzae* и *S.pneumoniae* обнаружено соответственно у 21,9 и 8,8% детей. Через месяц после иммунизации все микробиологические пробы были отрицательными. Наблюдение за детьми в течение 6 мес. после вакцинации установило снижение среднего числа эпизодов ОРЗ с  $10,9 \pm 1,7$  до  $1,0 \pm 0,33$  ( $p < 0,05$ ), бактериальных осложнений ОРЗ с  $3,5 \pm 0,52$  до  $0,2 \pm 0,33$  ( $p < 0,05$ ), курсов антибактериальной терапии с  $3,7 \pm 0,49$  до  $0,2 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ). В группе детей, вакцинированных "Акт-Хиб" и "Пневмо-23" легкие местные и общие реакции зарегистрированы соответственно у 1,2 и 3,3% детей. Иммунизация "Акт-Хиб" и "Пневмо-23" для профилактики рецидивирующих респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста безопасна и имеет позитивный клинический и микробиологический эффект.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, иммунизация, специфическая профилактика

## Введение

В последние годы растет число детей, часто болеющих респираторными инфекциями (45-70%), которые приводят к дисбалансу иммунной системы, создают риск формирования хронической бронхолегочной патологии, наносят серьезный психологический и экономический

ущерб, снижая качество жизни больного ребенка и семьи в целом.

В 2004 году Союзом педиатров России опубликована дополненная версия Научно-практической программы по диагностике, лечению и профилактике ОРЗ у детей [1]. Представленные в программе клинические рекомендации, основанные на многочисленных результатах отечественных и зарубежных исследований, отражают комплексный подход к профилактике частых ОРЗ у детей. Основными направлениями в оздоровлении часто болеющих детей являются коррекция образа жизни, рациональное питание, контроль над внешней средой и тепловым режимом, адекватное использование иммуностропных лекарственных средств [1, 2].

---

Будалина Светлана Викторовна - врач-иммунолог МУ Детская городская поликлиника №13;

Царькова Софья Анатольевна - докт. мед. наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Таблица 1. Дизайн исследования

Перечень проводимых мероприятий	Визит 1 День 0 перед вакцинацией	Визит 2 День 10-20-й перед вакцинацией	Визит 3 День 30-й после вакцинации	Визит 4 День 180-й после вакцинации
Подписание информированного согласия	○			
Проверка критериев включения	○			
Проверка критериев исключения	○	○	○	○
Проверка противопоказаний для вакцинации		○		
Сбор медицинского анамнеза	○			
Физикальное обследование	○	○		
Измерение температуры тела перед вакцинацией		○		
Микробиологическое обследование (мазок с задней стенки глотки на флору)	○		○	
Забор образца крови для иммунологического исследования	○			○
Вакцинация		○		
Регистрация нежелательных явлений		○	○	○

Немаловажная роль в предотвращении частых респираторных заболеваний у детей отводится специфической профилактике. Как показали исследования последних лет, прививки против гриппа не только снижают заболеваемость данной инфекцией, но и сокращают частоту респираторных инфекций другой этиологии [1, 2, 3]. Вместе с тем, в межэпидемический период по гриппу, в структуре заболеваний органов дыхания возрастает доля пневмотропных бактериальных патогенов (*H. influenza* - 15-78%, *Str. pneumoniae* - 13-74%), а удельный вес гриппа не превышает 5% [3]. *H. influenza* и *Str. pneumoniae* являются частью нормальной назофарингеальной флоры в младенчестве, но с возрастом увеличение скорости колонизации повышает риск возникновения инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов, обусловленных этими возбудителями [2]. Пневмококковая и гемофильная инфекции почти всегда возникают именно у бессимптомных носителей микроорганизмов, чаще всего, в носоглотке [4, 5]. Применение соответствующих вакцин ("Пневмо-23" и "Акт-Хиб") может не только существенно уменьшить частоту бактериальных осложнений вирусных ОРЗ, но и снизить частоту самих респираторных инфекций.

**Цель исследования:** анализ частоты назофарингеального носительства *H. influenza* и *Str. pneumoniae* и оценка эффективности специфической профилактики у детей дошкольного возраста, часто болеющих ин-

фекциями верхних и/или нижних дыхательных путей.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 114 детей в возрасте от 2 до 7 лет, посещающих дошкольное образовательное учреждение общего типа в осеннее-зимний период 2005-2006 года. Основным критерием включения детей в эту группу являлась кратность ОРЗ в течение года [1] и информированное письменное согласие родителей на иммунизацию ребенка. Наличие хронического тонзиллита, рецидивирующего бронхита, рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиальной астмы служили критериями исключения из исследования.

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных (наличие сопутствующей патологии, количество заболеваний респираторной системы, число бактериальных осложнений ОРВИ и курсов антибактериальной терапии за предыдущий год). Дизайн исследования включал 4 визита и предусматривал комплекс клинических и лабораторных (микробиологических и иммунологических) методов обследования в динамике наблюдения (Табл. 1).

Бактериологическим методом исследовали материал со слизистой оболочки задней стенки глотки для выявления назофарингеального носительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* [6].

Всем детям, выделившим при бактериологическом исследовании материала *H.*

Таблица 2. Общая характеристика детей, часто болеющих ОРЗ, n = 114

Показатели	
Демографические данные	
Средний возраст, годы, M±m	4,6 ± 1,9
Пол, абс., (%):	
• мальчики	58 (50,8)
• девочки	56 (49,2)
Сопутствующая патология, абс. (%)	
Гипертрофия миндалин	12 (10,5)
Аденоиды II-III степени	8 (7,0)
TORCH комплекс (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, герпетическая инфекция)	16 (14,0)
Хронический энтероколит	24 (21,0)
Дискинезия желчевыводящих путей	12 (10,5)
Лямблиоз кишечника	16 (14,0)
Атопический дерматит	29 (25,4)
Атопический ринит	3 (2,6)
Малая мозговая дисфункция	23 (20,1)
Миотонический синдром	4 (3,5)
Сочетанная патология	58 (50,8)
Исследуемые критерии – показатель на 1 ребенка в год (M ± m)	
Количество эпизодов ОРЗ	10,9 ± 1,7
Количество бактериальных осложнений ОРЗ	3,5 ± 0,52
Количество курсов антибактериальной терапии при лечении ОРЗ	3,7 ± 0,49

influenzae и Str. pneumoniae, на 2-ом визите (день 10-20 от начала исследования) проведена иммунизация вакцинами "Акт-Хиб" и "Пневмо-23" в зависимости от выделенного возбудителя. Другие профилактические мероприятия включали оптимизацию двигательного режима, витаминотерапию, дыхательную гимнастику и ЛФК.

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере с применением пакета программ Microsoft Excel – анализ данных (описательная статистика). Использованы методы простой статистики (вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних). Достоверность полученных результатов оценивалась парным методом по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Общая характеристика обследованных детей отражена в таблице 2, из которой следует, что средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $4,6 \pm 1,9$  года, мальчики

и девочки представлены равными долями, соответственно 50,8 и 49,2%. Все дети имели сопутствующую патологию, причем у каждого второго ребенка (50,8%) регистрировалось сочетание нескольких заболеваний. На первом месте стояла патология желудочно-кишечного тракта (45,6%), второе место занимали атопические болезни (27,2%). Неврологом, по поводу малой мозговой дисфункции и миотонического синдрома, наблюдались 23,6% детей. Гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки регистрировалась у 17,5% пациентов, 14,0% обследованных имели в анамнезе указания на заболевания, входящие в TORCH комплекс.

Число случаев ОРЗ за предыдущий год в расчете на одного ребенка составило  $10,9 \pm 1,7$ , каждый 3-й эпизод ОРЗ сопровождался развитием бактериального осложнения и назначением антибиотика.

По результатам иммунологического обследования установлено повышение уровня IgE, числа CD4 лимфоцитов и активности фагоцитоза моноцитов (АФ мон.) по сравнению с анало-

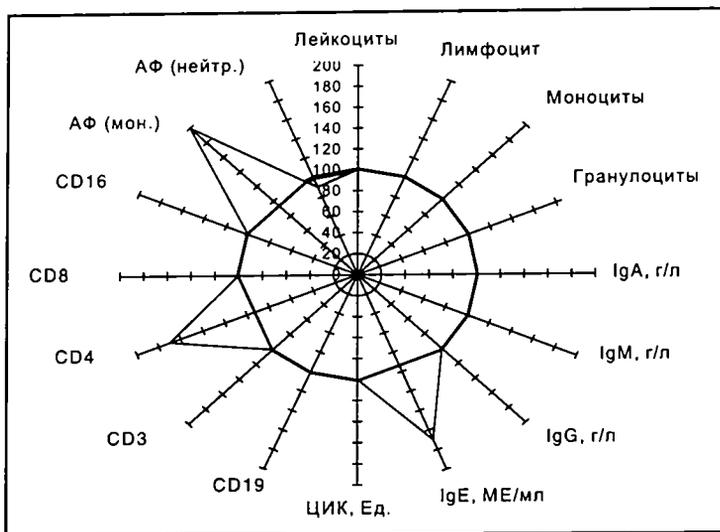


Рисунок 1. Гемоиммунограмма у детей, часто болеющих ОРЗ ( $10^9/л$ )

Границы нормы

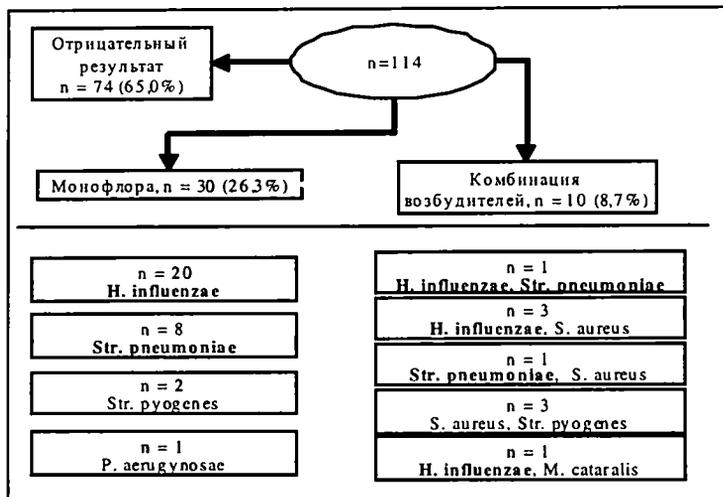


Рисунок 2. Результаты микробиологического обследования материала с задней стенки глотки у детей, часто болеющих ОРЗ

гичными показателями здоровых детей (Рис. 1).

При бактериологическом исследовании материала, отделяемого из зева, на микрофлору у 35% детей выделено 6 возбудителей в различных сочетаниях (Рис. 2). Как при высеве единственного возбудителя, так и в комбинации возбудителей обнаружено преобладание *H. influenzae* (21,9%) в титре  $4,4 \pm 0,3$  кл/мл и *Str. pneumoniae* (8,8%) в титре  $4,75 \pm 0,25$  кл/мл. Другие возбудители были представлены *S. aureus* (6,1%), *Str. pyogenes* (4,3%), *M. catarrhalis* (0,8%) и *P. aeruginosae* (0,8%).

В группе привитых "Акт-Хиб" (n=25) и "Пневмо-23" (n=10) через месяц после вакцинации при микробиологическом обследовании *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* не

обнаружены. Необходимо отметить, что нежелательные явления в виде легких местных и общих реакций зарегистрированы соответственно у 1,2 и 3,3% детей, иммунизированных "Акт-Хиб" и "Пневмо-23".

Наблюдение за детьми в течение 6 мес. после вакцинации выявило положительную тенденцию в динамике основных изучаемых параметров (Табл. 3). Установлено достоверное снижение кратности ОРЗ, у 14 из 35 иммунизированных детей (40%) в течение полугода не зарегистрировано ни одного эпизода респираторного заболевания. Лишь у 7 (20%) пациентов ОРЗ однократно осложнилось бактериальной инфекцией, что потребовало назначения курса антибактериальной терапии.

Таблица 3. Эффективность иммунизации антибактериальными вакцинами у детей, часто болеющих ОРЗ,  $M \pm m$  ( $n = 35$ )

Изучаемые критерии	Показатель	
	До вакцинации	После вакцинации
Количество эпизодов ОРЗ	10,9 ± 1,7	1,0 ± 0,33*
Количество бактериальных осложнений ОРЗ	3,5 ± 0,52	0,2 ± 0,13*
Количество курсов антибактериальной терапии при лечении ОРЗ	3,7 ± 0,49	0,2 ± 0,01*

Примечание: \* - достоверность различий показателей до и после вакцинации ( $p < 0,05$ )

### Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты подтверждают литературные сведения о высокой значимости эндогенных и экзогенных факторов, predisposing к возникновению рецидивирующих респираторных заболеваний у детей [1, 2, 3].

Внутриутробные инфекции (14,0%), антиинтранатальное поражение ЦНС (23,6%), очаги хронической инфекции рото- и носоглотки (17,5%), патология со стороны желудочно-кишечного тракта (45,6%), а также сочетание этих заболеваний (50,8%) создают условия для дисфункций в работе иммунной и других систем организма в постнатальном периоде, которые приводят к повышенной заболеваемости ОРЗ.

Особое внимание необходимо обратить на частоту аллергических заболеваний у часто болеющих детей. По нашим данным почти каждый третий ребенок, включенный в исследование (27,2%), имел атопический фенотип. При обследовании часто болеющих детей, даже не имеющих атопии в анамнезе, показано, что у 80% из них снижена способность клеток к синтезу  $\gamma$ -интерферона [2]. У детей-атопиков, преобладающие субпопуляции Th2 усиливает дефицит продукции  $\gamma$ -интерферона и других противоинфекционных факторов, сопровождаясь снижением противовирусной и противомикробной защиты [2]. Результаты исследования иммунного статуса у наших пациентов, демонстрирующие увеличение уровня IgE в 2 раза, не противоречат этим теоретическим аксиомам. Значительное повышение числа CD4 лимфоцитов, вероятно, обусловленное преобладанием Th2 популяции клеток, в этой ситуации является вполне закономерным.

Обращает на себя внимание отсутствие значимого дефицита в показателях иммунного статуса обследованных детей. Этот факт подчеркивает, что подавляющее большинство из них не являются носителями системного иммунного дефекта. Отсутствие клинических и иммунологических признаков истинного иммунодефицита не позволяет трактовать выявля-

емые изменения как "вторичное иммунодефицитное состояние". Сдвиги в иммунной системе в данном случае следует рассматривать как адаптивные, отражающие циклические колебания динамических иммунологических параметров во время и после перенесенной болезни. В связи с этим, назначение иммунотропных препаратов с целью профилактики повторных эпизодов респираторных заболеваний, должно быть тщательно обосновано.

На наш взгляд, в профилактике повторных эпизодов респираторных инфекций специфические методы должны занять ведущее место. Соответствующими приказами Минздравсоцразвития РФ частая респираторная заболеваемость у детей определена одним из основных показаний к вакцинации против гриппа. В межэпидемический период наиболее частыми возбудителями инфекций респираторного тракта является пневмококк, а у детей в возрасте 5-6 лет - гемофильная палочка типа b. Полученные нами данные выявили преобладание назофарингеального носительства *H. influenzae* (21,9%) над носительством *Str. pneumoniae* (8,8%) у организованных детей дошкольного возраста. Частота носительства гемофильной палочки типа b согласуется с результатами известных российских и региональных исследований [1, 4]. В отношении идентификации пневмококка эти результаты отличаются от литературных сведений, согласно которым частота колонизации носоглотки *Str. pneumoniae* в этой возрастной группе колеблется от 35 до 90% [3]. Возможно, установленные различия обусловлены гибелью пневмококка в процессе транспортировки в связи с чрезвычайной хрупкостью возбудителя и неустойчивостью его во внешней среде.

Результаты зарубежных и российских исследований, а также приводимые нами данные, демонстрируют снижение уровня носительства пневмококка и гемофильной палочки, числа эпизодов ОРЗ и бактериальных осложнений респираторной инфекции в результате вакцинации "Пневмо-23" и "Акт-

Хиб". Кроме того, в современных условиях роста резистентности возбудителей к антибиотикам, установленное нами снижение частоты использования антибактериальных лекарственных средств при лечении ОРЗ у детей, является важным итогом специфической профилактики респираторных инфекций.

#### **Заключение**

С точки зрения доказательной медицины

при значительном уровне назофарингеального носительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* у детей и неуклонном росте уровня респираторной заболеваемости, оптимальной мерой защиты может быть только специфическая профилактика. Иммунизация детей дошкольного возраста вакцинами "Пневмо-23" и "Акт-Хиб" с целью профилактики рецидивирующих респираторных заболеваний является эффективной и безопасной.

#### **Литература**

1. Острые респираторные заболевания у детей. Профилактика и лечение. Научно-практическая программа Союза педиатров России / Под ред. А.А. Баранова. М: Медицина; 2004.
2. Балева Л.С., Балясинская Г.Л., Вавилова В.П., Геппе Н.А., Заплатников А.Л., Зайцева О.В., Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Самсыгина Г.А., Таточенко В.К. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей. Пособие для врачей. М: Москва; 2005.
3. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. М: Медицина; 2005.
4. Боронина Л.Г. Гнойно-септические и раневые инфекции. Гемофильная палочка. Руководство по военной микробиологии / Под ред. В.Б. Сбойчакова, К.К. Раевского, В.М. Добрынина. М: Медицина; 2005.
5. Катосова Л.К., Наймушина Н.Б., Сатаров Г.Н. Сравнительная характеристика штаммов *H. influenzae*, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Журнал микробиол., эпидемиол. И иммунологии. 1986; (1): 14-18.
6. Шилова В.П., Розанова С.М. Стандартные операционные процедуры по клинической микробиологии. Выпуск 1. Екатеринбург; 2005.