

**Черкаева  
Ася Хайзятulloвна**

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ  
ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ**

**14.01.08 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена на кафедре подготовки врачей первичного звена здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**ВАВИЛОВА Вера Петровна**

**Официальные оппоненты:**

**ЦАРЬКОВА Софья Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП

**ТУЗАНКИНА Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Российской академии медицинских наук

Защита диссертации состоится «06» марта 2018 года в «\_\_\_» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета: [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak3.ed.gov.ru](http://vak3.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.108.02,  
доктор медицинских наук, профессор

**Гришина Ирина Фёдоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Хронические воспалительные заболевания носоглотки (ХВЗН) занимают первое место среди всех ЛОР-заболеваний в детской оториноларингологии по распространённости, и в настоящее время отмечается определённая тенденция к их росту (Радциг, 2013; Богомильский, 2015; Карпова, 2015; Гаращенко, 2016). В формировании хронических очагов инфекции в носоглотке у детей особая роль отводится лимфоидному кольцу и аденоидным вегетациям, наличию постоянно рецидивирующего воспаления. Известно, что хроническое воспаление лимфоидного кольца отмечается более чем у 70% детей дошкольного возраста, хронические аденоидиты – у 50–75% детей всех возрастных групп.

Большое значение в этиологии хронического воспаления в носоглотке придают хронической бактериальной инфекции, маркером которой является бактериальная биоплёнка – полимикробное сообщество. Изучение роли таких сообществ в развитии заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) показало, что именно они служат источником хронического процесса (Calò, 2011; Nistico, 2011; Lin, 2012; Torretta, 2013). Наиболее типичные представители бактериальных биоплёнок – *S. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*. Ассоциация этих бактерий играет одну из ключевых ролей в персистенции воспаления ЛОР-органов. Особое внимание к пневмококку обусловлено тяжестью возникающих неинвазивных форм пневмококковой инфекции – острых средних отитов, синуситов, бронхитов, пневмонии (Munoz-Almagro, 2013; Козлов, 2013; Feleszko, 2014; Ковтун, 2014; Баранов, 2015).

Весьма актуальным является вопрос о проведении профилактических прививок данной категории больных. Частая заболеваемость является основанием для медицинских отводов на длительное время, и процент вакцинированных, среди детей, имеющих различные хронические воспалительные заболевания (ХВЗ) ЛОР-органов, очень низкий. Диапазон исследований в области иммунопрофилактики пневмококковой инфекции показал, что вакцинация является самым эффективным и экономически выгодным мероприятием для профилактики ХВЗ ЛОР-органов (Klok, 2013; Moore, 2015; Костинов, 2015; Зайцева, 2016).

Ряд авторов акцентирует внимание на том, что у ослабленных и часто болеющих детей раннего возраста применение иммунокорректирующих препаратов в предвакцинальный период представляется перспективным и позволяет максимально увеличить охват прививками данной группы детей (Заплатников, 2015; Самсыгина, 2016). С целью обеспечения формирования адекватного поствакцинального иммунитета при правильном подборе иммуномодулирующих препаратов и схемы их введения, можно получить быстрый и полноценный иммунный ответ на вакцинацию у этих пациентов (Фридман, 2013; Харит, 2016; Шамшева, 2016). Однако в современной литературе отсутствуют данные о персонализированном подходе к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН в зависимости от этиологических и

патогенетических механизмов заболеваний ЛОР-органов. Не проведены катамнестические исследования, которые дали бы возможность оценить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на формирование секреторного иммунитета, состава микробиоценоза носоглотки, соматического здоровья детей с ХВЗН. Не разработан алгоритм подготовки к вакцинации против пневмококковой инфекции данной категории пациентов. Всё вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования.

### **Цель работы:**

На основании комплексного клинико-лабораторного анализа разработать научно обоснованный дифференцированный подход к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки (ХВЗН).

### **Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-функционально-лабораторные особенности детей с ХВЗН дошкольного возраста.

2. Проанализировать и сравнить частоту и структуру острых воспалительных заболеваний респираторного тракта и патологии ЛОР-органов у детей с ХВЗН в течение года после иммунопрофилактики пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной («ПКВ13») и при проведении вакцинации «ПКВ13» с применением предвакцинальной подготовки релиз-активным препаратом, азоксимера бромидом, альфа-2b-ИНФ.

3. Оценить и сравнить состояние секреторного иммунитета носоглотки по динамике показателей назоцитогрaмм, sIgA и уровню лизоцима у детей с ХВЗН в течение года после иммунопрофилактики с использованием «ПКВ13» и при проведении вакцинации в зависимости от проводимой предвакцинальной подготовки.

4. Провести сравнительный анализ динамики состава микробиоценоза носоглотки у детей с ХВЗН в течение года после вакцинации только «ПКВ13» и при проведении вакцинации в зависимости от вариантов предвакцинальной подготовки.

### **Научная новизна**

Впервые установлено, что после проведения иммунопрофилактики «ПКВ13» у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки, уменьшается частота и длительность острых заболеваний респираторного тракта, обострений ХВЗ ЛОР-органов, образований лимфо-эпителиального кольца, замедляется прогрессирование гипертрофии глоточной и небных миндалин, улучшается состояние показателей местного иммунитета и факторов неспецифической резистентности.

Получены новые данные о влиянии дифференцированного подхода к иммунопрофилактике «ПКВ13» на изменения состояния страдающих ХВЗН детей:

- при подготовке релиз-активным препаратом отмечено уменьшение частоты острых респираторных вирусных инфекций;
- при применении азоксимера бромида уменьшается выраженность гипертрофии лимфоидных образований носоглотки;
- назначение альфа-2b-ИНФ уменьшает частоту острых заболеваний бронхолёгочной системы, обострений ХВЗ ЛОР-органов, образований лимфоэпителиального кольца.

### **Практическая значимость**

Установлено, что иммунопрофилактика «ПКВ13», эффективность которой может быть повышена путем проведения предвакцинальной подготовки, является перспективным направлением реабилитации детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки.

Доказано, что у детей с ХВЗН, получивших вакцинацию «ПКВ13», восстановлено носовое дыхание (50,5%), устранён ночной храп (53,1%), сокращена степень гипертрофии глоточной (56,5%) и нёбных миндалин (18,9%), 58,1% детей с ХВЗН выведен из группы часто болеющих.

Преимущества дифференцированного подхода к иммунопрофилактике «ПКВ13» доказаны полученными результатами: на фоне предвакцинальной подготовки дети с ХВЗН отличались более высокой резистентностью к ОРВИ, низкой частотой рецидивов хронических очаговых инфекций носоглотки, сокращалась длительность периода болезней респираторного тракта.

Практическому здравоохранению предложено научно-обоснованное применение дифференцированного подхода к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН в амбулаторно-поликлинических условиях в зависимости от течения хронической носоглоточной инфекции.

### **Научные положения, выносимые на защиту:**

1. У детей с ХВЗН имеет место высокая заболеваемость органов дыхания, формируемая за счёт острых респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, и ХВЗ ЛОР-органов. В назальных секретах ВДП снижена активность показателей назоцитогамм (ФАН, нейтрофилов, эозинофилов), sIgA и лизоцима; определяется назофарингеальное носительство пневмококка.

2. В течение года после иммунопрофилактики «ПКВ13» у детей с ХВЗН уменьшаются частота и длительность острых заболеваний респираторного тракта, обострения ХВЗ ЛОР-органов, улучшается состояние показателей ФАН, нейтрофилов, эозинофилов, sIgA и лизоцима, замедляется прогрессирование гипертрофии глоточной и нёбных миндалин.

3. Применение релиз-активного препарата, или азоксимера бромида, или альфа-2b-ИНФ и «ПКВ13» значительно сокращает частоту и длительность острых заболеваний респираторного тракта, рецидивы хронических очагов инфекции ЛОР-органов, улучшает показатели ФАН, нейтрофилов, эозинофилов, sIgA и лизоцима, состояние гипертрофии глоточной и небных миндалин и зависит от проведения предвакцинальной подготовки.

4. Независимо от схемы предвакцинальной подготовки иммунопрофилактика «ПКВ13» у детей с ХВЗН через 12 мес. приводит к нормализации состава микробного пейзажа носоглотки с полной элиминацией пневмококка, сокращению частоты высева *Staph. aureus* из полости носа и  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы А из зева, трехкратному приросту облигатной микрофлоры, способствуя нормализации местного иммунитета и снижению частоты обострений ХВЗ ЛОР-органов.

### **Личный вклад автора в проведённое исследование**

Планирование научной работы, набор клинического материала, внедрение предложенных методов дифференцированного подхода к вакцинации, анализ отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация клинических и лабораторных данных, обобщение и анализ результатов диссертационного исследования, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи выполнены при личном участии автора.

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты исследования были представлены в виде докладов и обсуждены на XVII, XVIII, XIX и XX конгрессе педиатров России (Москва, 2014, 2015, 2016, 2017 гг.); на XXI, XXII и XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014, 2015, 2016 гг.); на XII, XV, XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2013, 2016, 2017 гг.); на VII и VIII научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 2015 г.; Екатеринбург, 2015 г.); на Международном конгрессе «ERS International Congress 2016» (Лондон, Великобритания, 2016 г.); на научно-практических конференциях (Новокузнецк, 2013 г., Москва, 2014 г., Кемерово, 2015 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

## **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования включены в лекционные курсы тематического усовершенствования, обучающие семинары по педиатрии и сертификационные циклы лекций на кафедре подготовки врачей первичного звена здравоохранения ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России. Результаты исследований применяются в клинической практике педиатров и оториноларингологов на базе МБУЗ «ДГКБ № 7» (г. Кемерово).

### **Структура и объём диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текстовая часть изложена на 168 страницах, иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками. Библиографический список включает 255 источников, из них 144 отечественных и 111 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В 2012 – 2015 гг. было проведено сравнительное проспективное открытое рандомизированное исследование 829 дошкольников на базе МБУЗ «ДГКБ №7» г. Кемерово (главный врач – заслуженный врач РФ О. И. Кочемасова), которая является клиникой Кемеровского государственного медицинского университета.

*Критерии включения: возраст 2–5 лет 11 мес. 29 дней; наличие хронических воспалительных заболеваний носоглотки (аденоидит, тонзиллит, сочетанные очаги носоглоточной инфекции) и сопряжённого с ними острого среднего отита; рецидивирующие острые респираторные инфекции (более 5 раз в год); добровольное информированное согласие родителей на участие в исследовании, проведение вакцинации, на приём иммуномодулирующего препарата для подготовки к вакцинации.*

*Критерии исключения: наличие признаков острых инфекционных заболеваний; манифестация ХВЗН после включения в исследование; наличие врождённой и хронической соматической патологии (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочеполовой, костно-мышечной систем и пороков развития); подозрение на гастроэзофагеальный рефлюкс; вакцинация в течение предшествующего месяца; лекарственная или иная зависимость, приём исследуемого препарата в течение 3 месяцев до включения в исследование.*

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования работа выполнена в **три этапа** (рис. 1).

**На первом этапе** по типу скрининга осмотрено 1386 детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

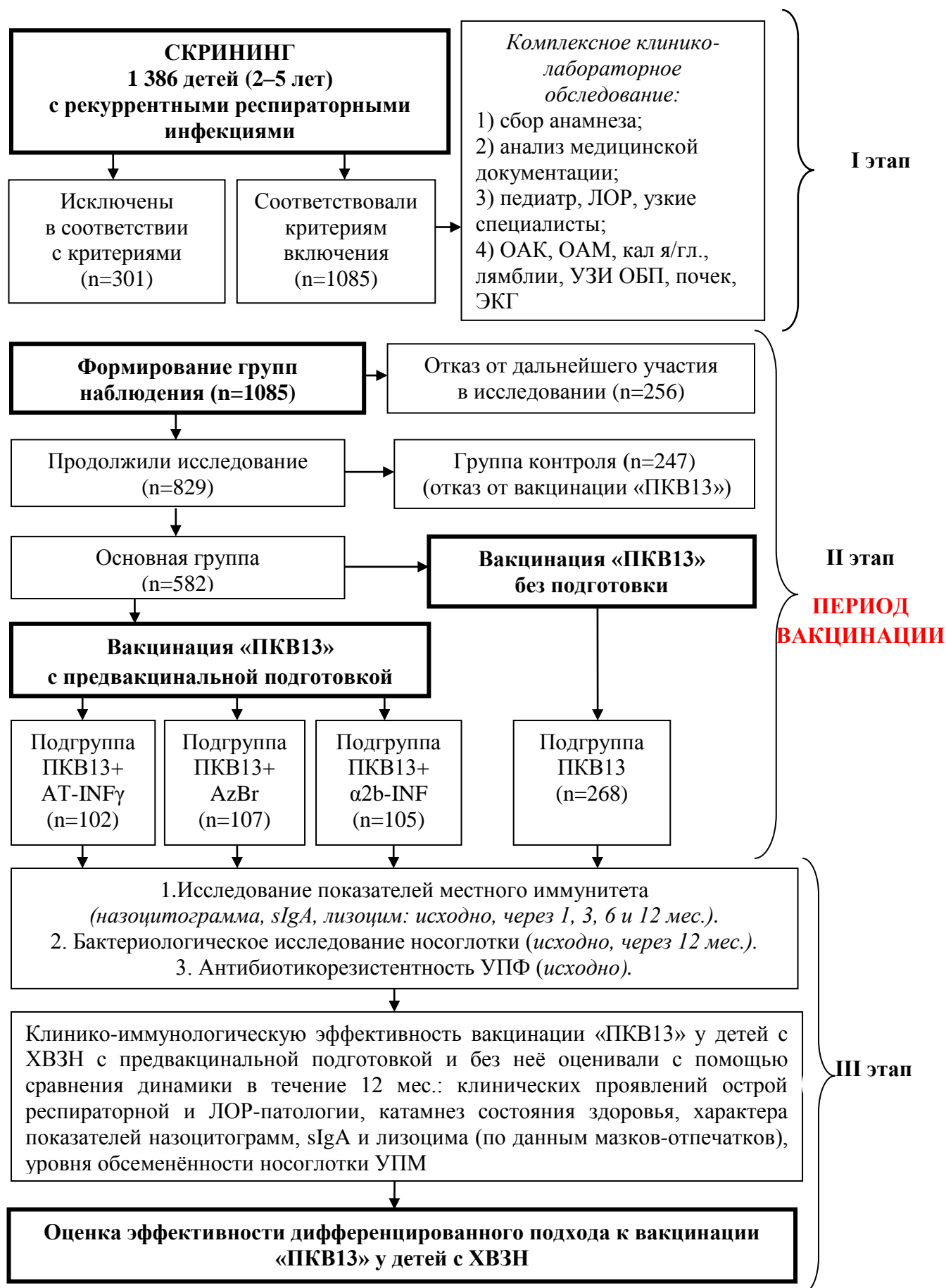


Рисунок 1 – Дизайн исследования



На основании критериев включения и исключения были отобраны 1085 детей. Всем детям на данном этапе исследования проводилась оценка клинико-функционально-лабораторного статуса. Комплексное обследование включало: сбор анамнеза, анализ медицинской документации, объективный осмотр педиатра, оториноларинголога, лабораторно-инструментальное исследование. По показаниям проводились консультации аллерголога, иммунолога, кардиолога, эндокринолога, инфекциониста и др. На всех детей были составлены персональные карты-анкеты с фиксированными в них данными объективного осмотра. Сбор данных анамнеза жизни и заболевания проводился во время беседы с законным представителем ребёнка, путём анкетирования, а также ретроспективной оценки медицинской документации (учетная форма № 112/у «История развития ребёнка», форма № 026/у-2000).

При комплексной диагностике уровня здоровья оценивались такие факторы, как особенности генеалогического и биологического анамнеза, социально-средовые факторы. Выявляли причины, способствующие формированию хронических очагов инфекции ЛОР-органов. Учитывали особенности периода новорожденности, физическое развитие до участия в исследовании, функциональное состояние, резистентность организма по уровню острой заболеваемости. Проводили подробное описание данных о неврологическом диагнозе у ребёнка после рождения, применение антибактериальной терапии по поводу инфекционных заболеваний.

Анализ заболеваемости проводили согласно «Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра» (МКБ-10). Степень резистентности организма изучали по числу острых заболеваний, перенесённых ребёнком в течение года (Баранов, Альбицкий, 1986). Уровень физического развития, его гармоничность у детей оценивали по общепринятым методикам (метод антропометрии с использованием 8-разрядных центильных таблиц). Оценку нервно-психического развития до 4-летнего возраста проводили согласно рекомендациям Л.Фрухт (1996), старше 4 лет – согласно приказу МЗ РФ от №621 от 30.12.2003.

Лабораторные исследования проводились на базе МБУЗ «ДГКБ № 7» г.Кемерово. Комплекс лабораторно-инструментальных исследований включал: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов, цисты лямблий; УЗИ органов брюшной полости (ОБП), почек и мочевого пузыря; электрокардиографию (ЭКГ).

Выделение групп здоровья определяли по характеризующим его критериям (физическое и нервно-психическое развитие, уровень резистентности, функциональное состояние, наличие или отсутствие хронических заболеваний или пороков развития) согласно приказу МЗ РФ № 621 от 30.12.2003.

**На втором этапе** исследования (период вакцинации) законным представителям детей, завершивших первый этап (n=1085), была предложена вакцинация пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной «Превенар13» (PfizerInc., США) как пациентам группы высокого риска по развитию неинвазивных форм пневмококковой инфекции. Родители 256 детей

отказались от дальнейшего участия в исследовании. Из оставшихся 829 пациентов было сформировано 2 группы наблюдения.

В возрастной структуре доминировали дети с 3 до 4 лет – 42,9% (355 человек), дети в возрасте 5 лет составили 34,4% (285 человек), младше 3 лет – 22,7% (189 человек). Средний возраст участников исследования –  $3,67 \pm 1,34$  года. Распределение по гендерному признаку составило: мальчиков – 420 (50,7%), девочек – 409 (49,3%).

В основную группу были включены 582 дошкольника, родители которых согласились на вакцинацию «ПКВ13». Для оценки влияния дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13» методом случайной рандомизации (по дням недели) основная группа была разделена на подгруппы. В программе подготовки (схема терапии) и проведения вакцинации для профилактики развития РРИ и рецидивов ХВЗН применялись современные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, имеющие многофакторное воздействие. В результате в периоде вакцинации определилось четыре подгруппы: вакцинированные только «ПКВ13» (ПКВ13: n=268), вакцинированные «ПКВ13» на фоне предвакцинальной подготовки релиз-активным препаратом (ПКВ13+АТ-INF- $\gamma$ : n=102), азоксимера бромидом (ПКВ13+AzBr: n=107) и рекомбинантным альфа-2b-ИНФ (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF: n=105). Контрольную группу составили дети с ХВЗН (n=247), отказавшиеся на втором этапе исследования от вакцинации «ПКВ13». Контрольная и основная группы формировались по одним и тем же критериям включения/исключения. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, месту жительства, острой заболеваемости респираторного тракта, структуре заболеваний носоглотки, физическому развитию, группе здоровья и др.

**На третьем этапе** в течение 12 мес. осуществлён катамнез за детьми выделенных групп. На данном этапе была проведена сравнительная оценка клинко-иммунологической эффективности иммунопрофилактики «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё. Схема исследования состояла из 5 визитов, предусматривающих комплекс клинических и лабораторных обследований в динамике (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.).

С учетом того, что микробиота носоглотки и местный иммунитет играют огромную роль в рецидивировании хронического воспаления в носоглотке, проводилось исследование клеточного состава назального секрета, sIgA и лизоцима (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.), бактериологическое обследование зева и носа (исходно и через 12 мес.).

Динамику значений параметров местного иммунитета и микробиоценоза носоглотки детей с ХВЗН сравнивали с аналогичными показателями у 50 практически здоровых детей, результаты лабораторных исследований которых позволили определить референтные величины содержания местных факторов защиты и биоценоза носоглотки в носоглоточных секретах. Группа была сформирована из детей, в возрасте 2–5 лет, посещающих ДДОУ г. Кемерово.

В качестве дополнительных критериев включения в группу условно здоровых детей (помимо возраста и согласия родителей) учитывали отсутствие:

*хронической воспалительной патологии в носоглотке; рецидивирующих острых респираторных инфекций (<4 раз в год).*

Для установления распространённости носительства *Streptococcus pneumoniae* исходно проведено микробиологическое исследование мазков из зева и носа с определением чувствительности к антибиотикам. Забор материала со слизистой носа и зева проводился в период отсутствия острого заболевания и/или рецидива хронической ЛОР-патологии, что позволило трактовать результаты микробиологического исследования как бактерионосительство.

**На третьем этапе** уточнялись анамнестические сведения, анализ состояния здоровья, наличие отклонений, показатели заболеваемости, перенесенные заболевания за год, предшествующий вакцинации, и в течение года после. Сравнивали динамику показателей антропометрических данных, изменение удельного веса детей с дисгармоничным физическим развитием, оценивали клинические проявления острой респираторной и ЛОР-патологии, характер показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима (по данным мазков-отпечатков), уровень обсеменённости носоглотки УПМ.

Эффективность предвакцинальной подготовки к проведению иммунопрофилактики пневмококковой инфекции с использованием релиз-активного препарата, азоксимера бромид и альфа-2b-ИНФ оценивали по доле детей, заболевших к моменту начала вакцинации (в течение первых 10 дней до вакцинации) и в течение первого месяца после. Критериями эффективности применения различных методов для подготовки к вакцинации были доля детей, у которых ОРИ развились в период, предшествовавший введению вакцины, а также доля детей, которым вакцинация была проведена в срок. Безопасность используемых препаратов оценивалась по частоте случаев нежелательных реакций и побочных эффектов.

Статистический анализ результатов, полученных в ходе выполняемой работы, выполнен с использованием пакета программ STATISTICA, v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическая обработка осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических методов (Реброва, 2006). Проверка распределения количественных признаков на нормальность осуществлена с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений (стандартное отклонение). Использовались общепринятые статистические приёмы (вычисления значений средней арифметической (M), средней квадратической ошибки среднего значения (m). При оценке достоверности различий между признаками с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. Сравнение долей осуществляли с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера ( $\phi^*$ -критерий). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате проведённого комплексного клинического, лабораторного и функционального исследования установлено, что у пациентов, участвующих в

данном исследовании, хронические заболевания носоглотки имели место в 100% случаев. В структуре патологии ЛОР-органов преобладали хронические аденоидиты с ГГМ I–II ст. (57,4%), хронические тонзиллиты (11,8%), рецидивирующие средние отиты (14,4%), имели место сочетанные очаги хронической носоглоточной инфекции (16,4%). Кроме того, в анамнезе 22,9% детям была проведена аденотомия, у 6,6% обследованных выявлено понижение слуха.

Выявленные в ходе исследования такие факторы, как неудовлетворительные материально-бытовые условия (23%), неполная семья (41,9%), психоэмоциональное напряжение (33,6%), вредные привычки родителей (фактор пассивного курения – 80%), наличие у родителей хронической ЛОР-патологии (56%) и частых ОРВИ (28%), особенности беременности и родов, особенности неонатального периода, наличие фоновой патологии (гипотрофии, анемии, рахита) в первом полугодии жизни (28%), острая заболеваемость органов дыхания в периоде новорожденности (19%) и до года (70%) и др., способствовали высокой заболеваемости с разной степенью тяжести и усугубляли клиническое течение и качество жизни обследуемых.

Из основных причин развития хронических воспалительных процессов в носоглотке отмечена высокая степень обсеменения респираторного тракта условно-патогенной микрофлорой (69,4%), наличие РРИ (63,2%), у каждого третьего дошкольника (31,8%) выявлены конституциональные особенности, практически у каждого десятого (9,8%) – хронические вирусные инфекции, у каждого пятого (18,2%) – внутриклеточные инфекции.

Клинико-функциональные особенности состояния здоровья детей дошкольного возраста с ХВЗН характеризуются высокими показателями общей заболеваемости –  $8275,0 \pm 23,2\%$  обращений за год. У исследуемых отмечалась повышенная частота эпизодов ОРВИ (от 4 до 8 раз в год) – 3926 случаев и частые рецидивы ХВЗ ЛОР-органов (более 3 раз в год) – 1935. Уровень заболеваемости ОРВИ составлял  $4735,8 \pm 34,2\%$  случаев и  $9920,4 \pm 29,05\%$  (на 1000) дней нетрудоспособности родителей, частота обострений хронических болезней миндалин и аденоидов –  $2334,1 \pm 22,2\%$  от всех зарегистрированных случаев и  $1892,6 \pm 24,3\%$  дней нетрудоспособности родителей. В структуре заболеваний органов дыхания и патологии ЛОР-органов встречались пневмонии (4,2%), острые бронхиты (10,3%), острые средние отиты (20,1%).

При анализе клинико-анамнестических данных в периоде ремиссии хронического аденоидита периодическое затруднение носового дыхания было выявлено у 62,5% обследуемых; периодическое слизистое отделяемое из носа – у 29%; ощущения дискомфорта и першения в горле – у 30,9%; храп во время сна – у 59,2%; около 40% детей спали с открытым ртом. В периоде ремиссии хронического тонзиллита 3,9% детей испытывали затруднения при глотании. При проведении эндоскопии (исследование носоглотки) выявлена гипертрофия глоточной миндалины I (16,6%) и II степени (79,4%). У подавляющего большинства (52,6%) регистрируются морфофункциональные расстройства, болезни нервной системы имеют место у 23,2%, задержка развития речи,

эмоциональные и гиперкинетические расстройства – 13,4%. Выявлены отклонения физического развития у 30,6% детей. Отмечается превалирование удельного веса детей с третьей группой здоровья – 68,5%.

Исходные показатели назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима назального секрета у детей с ХВЗН выявила некоторые отличительные черты по сравнению с детьми из группы условно здоровых детей (УЗД). Отмечалось угнетение показателей местных и неспецифических факторов защиты. Выявленные особенности назоцитогрaмм с повышенным содержанием нейтрофилов указывали на наличие в носоглотке колоний бактериальной флоры ( $31,5 \pm 18,2\%$  против  $18,3 \pm 17,68\%$  УЗД,  $p=0,000$ ), высокий процент эозинофилов свидетельствовал об имеющейся аллергии слизистой носовой полости ( $6,9 \pm 1,34\%$  против  $4,5 \pm 0,64\%$  УЗД,  $p=0,0000$ ). Угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) ( $0,02 \pm 0,02$  ЕД против  $0,05 \pm 0,01$  ЕД УЗД,  $p=0,0000$ ), снижение концентрации sIgA ( $0,13 \pm 0,06$  г/л против  $0,24 \pm 0,21$  г/л УЗД,  $p=0,001$ ) и ферментной активности лизоцима ( $51,9 \pm 16,1\%$  против  $65 \pm 19,45\%$  УЗД,  $p=0,001$ ) указывало на несостоятельность неспецифических факторов защиты.

Исходно (до вакцинации) у детей с ХВЗН облигатные микробы, образующие защитную биоплёнку в носоглотке (*α-гемолитический стрептококк и нейссерии*), чаще всего отсутствовали. Выделялись монокультуры или ассоциации микроорганизмов, состоящие только из добавочных и/или транзиторных представителей, обнаруживались отрицательные посеы. Микробные ассоциации носоглотки обследуемых составляли по четыре представителя у 35% детей ( $n=290$ ), у 32% детей по три микроорганизма ( $n=265$ ), у 28% ( $n=232$ ) – два микроорганизма. Наиболее устойчивым компонентом транзиторной ассоциации в полости носоглотки были *S. pneumoniae* (нос – 22,6%, зев – 25,1%), *Staph. aureus* (нос – 44,3%, зев – 43%) и *β-гемолитический стрептококк не группы А* (нос – 31%, зев – 42,8%), тогда как у здоровых детей *Staph. aureus* (нос – 22,4%, зев – 26,7%) и *β-гемолитический стрептококк не группы А* (нос – 12,1%, зев – 13,4%) присутствовали у каждого пятого и каждого седьмого соответственно, отмечались отрицательные посеы *S. pneumoniae*.

Микробиологическое исследование мазков из зева и носа с определением чувствительности к антибиотикам показало наличие устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к различным группам антибиотиков в 92,3% случаев. Достаточно высок удельный вес чувствительности к пенициллину (82,3%), амоксициллину (79,6%). Уровень устойчивости к эритромицину и кларитромицину составил 77,8% и 76,5% соответственно. Отмечается развитие чувствительности к ванкомицину – 95,8%, что, видимо, связано с ограниченным использованием его в педиатрической практике. Высокой частотой устойчивости к антибактериальным препаратам характеризовался *Staph. aureus* – 89,4% и *β-гемолитический стрептококк не группы А* – 83,7%.

Анализ острой заболеваемости в течение года после включения в исследование выявил достоверные различия частоты ОРИ у детей сравниваемых групп (табл. 1).

Таблица 1 – Оценка динамики уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (n=829)

Показатель		Контроль	ПКВ13	ПКВ13+	ПКВ13+	ПКВ13+	Достоверность различий						
		N (%)	N (%)	AT-INF- $\gamma$	AzBr	$\alpha$ 2b-INF	p <sub>1</sub> - p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> - p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> - p <sub>4</sub>	p <sub>1</sub> - p <sub>5</sub>	p <sub>2</sub> - p <sub>3</sub>	p <sub>2</sub> - p <sub>4</sub>	p <sub>2</sub> - p <sub>5</sub>
		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>							
<b>До вакцинации</b>													
Кратность случаев ОРИ у одного ребёнка	0-3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	4	115 (46,6)	128 (47,8)	45 (44,1)	49 (45,8)	50 (47,6)	0,7842	0,6775	0,8936	0,8561	0,5301	0,7303	0,9752
	5	84 (34)	94 (35)	38 (37,3)	38 (35,5)	34 (32,4)	0,7988	0,5627	0,7842	0,7671	0,6962	0,9384	0,6223
	6	44 (17,8)	41 (15,3)	17 (16,7)	19 (17,8)	19 (18,1)	0,4424	0,7973	1,000	0,9505	0,7461	0,5587	0,5098
	7-8	4 (1,6)	5 (1,9)	2 (1,9)	1 (0,9)	2 (1,9)	0,9999	1,000	1,000	1,000	1,000	0,6788	1,000
Количество эпизодов ОРИ (всего)		1172	1263	486	507	498	0,9436	0,9748	1,000	1,000	0,9334	0,9649	0,9568
<b>После вакцинации (через 12 мес.)</b>													
Кратность случаев ОРИ у одного ребёнка	0	–	30 (11,2)	25 (24,5)	19 (17,8)	18 (17,1)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0013	0,0886	0,1228
	1	–	85 (31,7)	45(44,1)	33 (30,8)	32 (30,5)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0256	0,8695	0,8162
	2	–	71 (26,5)	17(16,7)	28(26,2)	28 (26,7)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0473	0,9496	0,9748
	3	–	50 (18,7)	10 (9,8)	20 (18,7)	19 (18,1)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0389	1,000	0,8993
	4	90 (36,4)	32 (11,9)	5 (4,9)	7 (6,5)	8 (7,6)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0437	0,1220	0,2252
	5	95 (38,5)	–	–	–	–	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	–	–	–
	6	52 (21,1)	–	–	–	–	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	–	–	–
	7-8	10 (4,0)	–	–	–	–	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	–	–	–
Количество эпизодов ОРИ (всего)		1217	505	129	177	177	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0087	0,3652	0,4409

Примечание. Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ : n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF: n=105.

Уровень заболеваемости ОРИ составил: ПКВ13 – 505 случаев (1884,3 на 1000); ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  – 129 случаев (1264,7 на 1000); в группе ПКВ13+AzBr – 177 случаев (1654,2 на 1000); ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ – 177 случаев (1685,7 на 1000); в группе контроля – 1217 (4927,1 на 1000) ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ).

При анализе кратности возникновения ОРИ (с 4–8 эпизодов до 1–4 раз в год) выяснилось, что она снизилась в 2,5 раза (на 60%) в группе ПКВ13 (только вакцинация); в 3,8 раза (73,5%) в группе, получавшей релиз-активный препарат; в 2,9 раза (65,1%) в группе, получавшей азоксимера бромид, и в 2,8 раза (64,5%) в группе альфа-2b-ИНФ, что не отмечено в группе контроля ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ).

Доля вакцинированных детей, у которых не отмечено ни одного эпизода ОРИ, в сравнении с группой контроля, имела существенные различия ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ). При этом количество детей, получавших предвакцинальную подготовку, в 2,2 раза (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  – 24,5%,  $p_{2-3}=0,0013$ ), в 1,6 (ПКВ13+AzBr – 17,8%,  $p_{2-4}=0,0886$ ) и в 1,5 раза (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ – 17,1%,  $p_{2-5}=0,1228$ ) выше, чем количество детей без подготовки к вакцинации, отсутствие заболеваемости в которой составило 11,2%.

Установлена достоверная статистическая разница между группами ПКВ13 и ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  при однократных ( $p_{2-3}=0,0256$ ), двухкратных эпизодах ОРИ ( $p_{2-3}=0,0473$ ), при снижении кратности повторных случаев ОРИ до трех ( $p_{2-3}=0,0389$ ) и четырех раз в год ( $p_{2-3}=0,0437$ ).

При оценке доли детей, заболевших ОРИ к моменту проведения вакцинации (с 3-го по 10-й день приёма препаратов), было выявлено, что в группе ПКВ13 на вакцинацию по причине развившегося ОРИ не вышли 11,9% детей (каждый восьмой дошкольник). В группах детей, получавших релиз-активный препарат, или азоксимера бромид, или альфа-2b-ИНФ, перед вакцинацией случаев ОРИ не было, и вакцинация всем детям была проведена вовремя ( $p_{2-3}=0,0003$ ;  $p_{2-4}=0,0002$ ;  $p_{2-5}=0,0002$ ). Именно этот результат позволяет в условиях массового здравоохранения обеспечить максимальный охват детского населения прививками.

При оценке доли детей, перенесших ОРИ в течение 1-го месяца после вакцинации, в группе ПКВ13 заболело 10,8% детей; в группе ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  – 2% детей; ПКВ13+AzBr – 3,7% детей; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ – 3,8% ( $p_{2-3}=0,0060$ ;  $p_{2-4}=0,0288$ ;  $p_{2-5}=0,0320$ ).

Через год, в сравнении с группой контроля, в группе ПКВ13 на 50% сократились случаи неинвазивных пневмоний, отмечается их отсутствие в группах с предвакцинальной подготовкой ( $p_{1-2}=0,0359$ ;  $p_{1-3}=0,0129$ ;  $p_{1-4}=0,0121$ ;  $p_{1-5}=0,0123$ ) (табл. 2). Значительно реже – на 32,1% (ПКВ13); 40% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 58,3% (ПКВ13+AzBr) и 90,9% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ) – встречались случаи острых бронхитов ( $p_{1-2}=0,0259$ ;  $p_{1-3}=0,0037$ ;  $p_{1-4}=0,0193$ ;  $p_{1-5}=0,0001$ ). Острые отиты сократились на 47,3%; 57,1%; 63,6% и 85% соответственно ( $p_{1-2}=0,0003$ ;  $p_{1-3}=0,0025$ ;  $p_{1-4}=0,0006$ ;  $p_{1-5}=0,0000$ ).

Признаки хронического тонзиллита (более 3 раз в год) через 12 мес. имели достоверное снижение на 40,6%; 54,5%; 58,3% и 91,7% ( $p_{1-2}=0,0365$ ;  $p_{1-3}=0,0326$ ;  $p_{1-4}=0,0243$ ;  $p_{1-5}=0,0002$ ).

Таблица 2 – Оценка динамики частоты острых бронхитов, пневмоний, острого среднего отита и обострений хронической патологии ЛОР-органов (n=829)

Показатель	Количество эпизодов	Контроль N (%)	ПКВ13 N (%)	ПКВ13+ AT-INF- $\gamma$ N (%)	ПКВ13+ AzBr N (%)	ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF N (%)	Достоверность различий						
		p1	p2	p3	p4	p5	p1– p2	p1– p3	p1– p4	p1– p5	p2– p3	p2– p4	p2– p5
<i>До вакцинации</i>													
Пневмония	35	11 (4,5)	10 (3,7)	5 (4,9)	5 (4,7)	4 (3,8)	0,6792	0,8559	0,9287	0,7842	0,6101	0,6740	0,9748
Острый бронхит	85	24 (9,7)	28 (10,4)	10 (9,8)	12 (11,2)	11 (10,5)	0,7828	0,9748	0,6688	0,8284	0,8559	0,8284	1,0000
Острый средний отит	167	49 (19,8)	55 (20,5)	21 (20,6)	22 (20,6)	20 (19)	0,8475	0,8744	0,8769	0,8648	1,0000	1,0000	0,7494
Хронический тонзиллит ( <i>&gt; 3 раз в год</i> )	294	31 (12,6)	32 (11,9)	11 (10,8)	12 (11,2)	12(11,4)	0,8320	0,6443	0,7237	0,7693	0,7567	0,8434	0,8904
Хронический аденоидит ( <i>&gt; 3 раз в год</i> )	1641	121 (49)	134 (50)	49 (48)	51 (47,7)	51 (48,6)	0,8179	0,8719	0,8196	0,9436	0,7356	0,6828	0,8034
<i>После вакцинации (через 12 мес.)</i>													
Пневмония	18	13 (5,3)	5 (1,9)	–	–	–	0,0359	0,0129	0,0121	0,0123	0,3283	0,3272	0,3275
Острый бронхит	60	32 (13)	19 (7,1)	6 (5,9)	5 (4,7)	1 (1)	0,0259	0,0037	0,0193	0,0001	0,6792	0,3877	0,0189
Острый средний отит	95	56 (22,7)	29 (10,8)	9 (8,8)	8 (7,5)	3 (2,6)	0,0003	0,0025	0,0006	0,0000	0,5716	0,3267	0,0128
Хронический тонзиллит ( <i>&gt; 3 раз в год</i> )	59	31 (12,6)	19 (7,1)	5 (4,9)	5 (4,7)	1 (1)	0,0365	0,0326	0,0243	0,0002	0,4451	0,3877	0,0189
Хронический аденоидит ( <i>&gt; 3 раз в год</i> )	912	135 (54,7)	90 (33,6)	31 (30,4)	27 (25,2)	24 (22,9)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5587	0,1151	0,0432

Примечание. Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ : n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF: n=105.



Рецидивы хронических аденоидитов (более 3 раз в год) имели место лишь у 33,6%, 30,4%, 25,2% и 22,9% вакцинированных детей, в то время как в группе контроля у 54,7% положительной динамики не отмечено ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ).

При этом установлено, что частота острых бронхитов ( $p_{2-5}=0,0189$ ), острых отитов ( $p_{2-5}=0,0128$ ), рецидивов тонзиллитов ( $p_{2-5}=0,0189$ ) и аденоидитов ( $p_{2-5}=0,0432$ ), в сравнении с детьми, получившим только вакцинацию «ПКВ13», достоверно различалась при предвакцинальной подготовке  $\alpha 2b$ -ИНФ.

К концу исследования у  $\frac{1}{2}$  пациентов вакцинированных групп (50,5%,  $n=294$ ) на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него восстановлено носовое дыхание; у 24,6% ( $n=143$ ) отсутствовало периодическое слизистое отделяемое носоглоточной миндалины; у 54% ( $n=314$ ) во время ночного сна не отмечалось сопения и храпа; у 4,5% ( $n=26$ ) отсутствовали симптомы понижения слуха; 28,2% ( $n=164$ ) не предъявляли жалобы на ощущение дискомфорта и першение в горле; затруднения при глотании имели место всего у 0,9% ( $n=5$ ) детей.

У подавляющего большинства вакцинированных дошкольников (56,5%), отмечался хороший результат, характеризовавшийся уменьшением объёма глоточной миндалины со II до I степени, полным восстановлением носового дыхания (рис. 2).

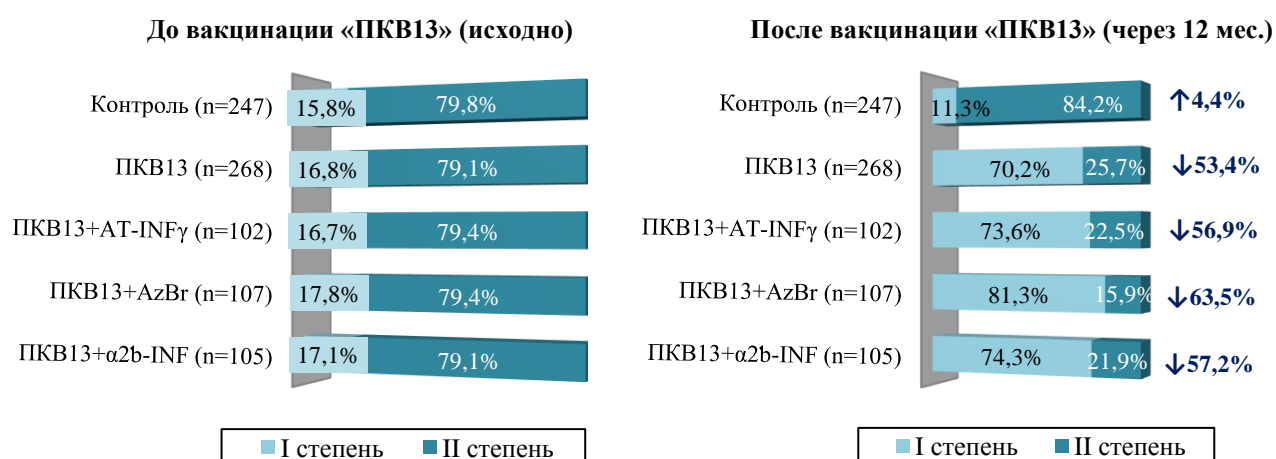


Рисунок 2 – Динамика степени гипертрофии глоточной миндалины ( $n=829$ )

Степень гипертрофии глоточной миндалины в группе контроля не изменилась и даже имела тенденцию к увеличению с 79,8% до 84,2% ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ). Следует отметить результат после предвакцинальной подготовки азоксимера бромидом. В сравнении с группой «ПКВ13» динамика уменьшения ГГМ со II до I степени имела место у 63,5% пациентов данной группы ( $p_{2-4}=0,0403$ ).

Динамика физического развития через 12 мес. после вакцинации показала, что только у 17,9% (ПКВ13), 18,7% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 16,7% (ПКВ13+AzBr) и 17,1% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ) детей вакцинированных групп к концу исследования физическое развитие расценивалось как дисгармоничное (рис. 3).

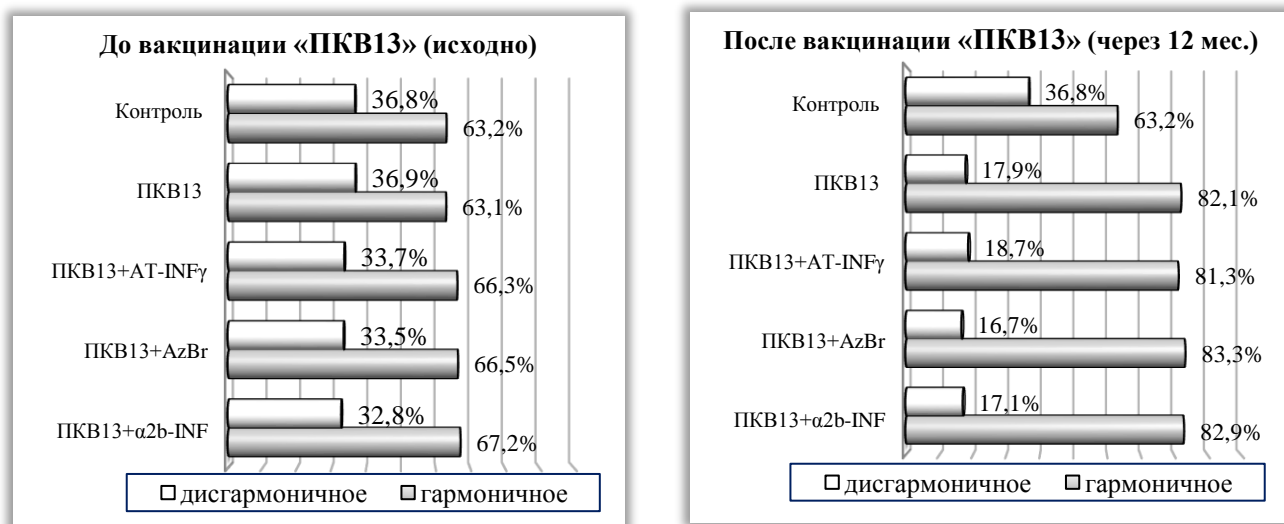


Рисунок 3 – Оценка динамики физического развития по признаку гармоничности (n=829)

Статистически значимых изменений динамики структуры групп здоровья, через год после исследования, не установлено (рис. 4). Уменьшения удельного веса детей III группы здоровья за счёт перевода дошкольников во II группу отмечено в единичных случаях – 23 (2,8%) ребенка. К концу исследования III группа здоровья составила 65,7%, II группа соответственно – 34,3%. Между тем, влияние вакцинации на острую респираторную заболеваемость и частоту обострений ЛОР-патологии позволили снять с диспансерного наблюдения 58,1% детей (n=482).

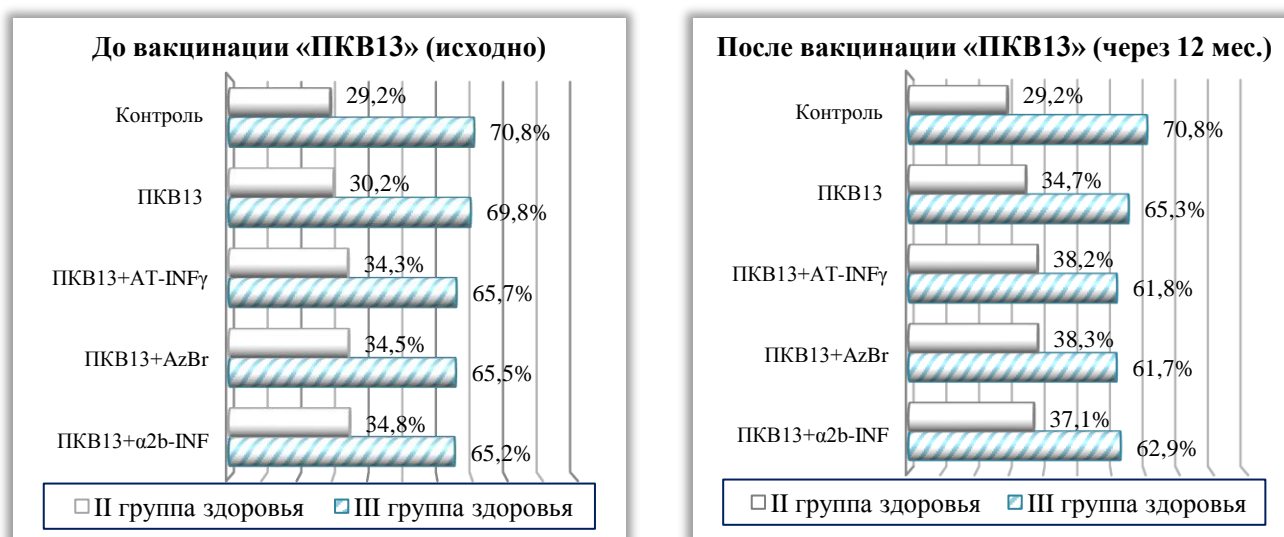


Рисунок 4 – Оценка динамики групп здоровья (n=829)

Сокращение кратности ОРИ, острых бронхитов, пневмоний, средних отитов и частоты обострений аденоидитов и тонзиллитов объяснялось улучшением

картины местной защиты слизистых ВДП, активизацией неспецифических факторов защиты респираторного тракта.

Через год после вакцинации (сравнение с группой контроля и группой условно здоровых детей) происходило уменьшение содержания сегментоядерных нейтрофилов ( $20,8 \pm 17,96\%$  (ПКВ13);  $14,0 \pm 15,63\%$  (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ );  $16,9 \pm 16,40\%$  (ПКВ13+AzBr);  $18,1 \pm 15,20\%$  (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ)) ( $p_{1-2}=0,0057$ ,  $p_{1-3}=0,0000$ ,  $p_{1-4}=0,0001$ ,  $p_{1-5}=0,0003$ ;  $p_{2-6}=0,4862$ ,  $p_{3-6}=0,2034$ ,  $p_{4-6}=0,6832$ ,  $p_{5-6}=0,9518$ ), увеличение значений ФАН ( $0,05 \pm 0,02$ ЕД (ПКВ13);  $0,06 \pm 0,02$ ЕД (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ );  $0,05 \pm 0,01$ ЕД (ПКВ13+AzBr);  $0,05 \pm 0,01$ ЕД (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ)) ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ;  $p_{2-6}=1,000$ ,  $p_{3-6}=0,0266$ ,  $p_{4,5-6}=1,000$ ). Значительно сократилась доля эозинофилов ( $4,3 \pm 0,99\%$  (ПКВ13);  $3,8 \pm 1,27\%$  (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ );  $4,4 \pm 0,75\%$  (ПКВ13+AzBr);  $4,1 \pm 1,26\%$  (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ)) ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ;  $p_{2-6}=0,2351$ ,  $p_{3-6}=0,0451$ ,  $p_{4-6}=0,8531$ ,  $p_{5-6}=0,2345$ ).

К концу исследования увеличение содержания sIgA отмечалось в группе ПКВ13 в 1,6 раза ( $0,22 \pm 0,07$  г/л); ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  – в 1,8 раза ( $0,24 \pm 0,06$  г/л); ПКВ13+AzBr – в 2,2 раза ( $0,26 \pm 0,07$  г/л); ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ – в 1,7 раза ( $0,24 \pm 0,14$  г/л) ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ;  $p_{2,4-6}=0,5299$ ,  $p_{3,5-6}=1,000$ ). Активность лизоцима в назальном секрете через год увеличилась в 1,3 раза в группе на фоне профилактического приёма  $\alpha 2b$ -ИНФ ( $66,9 \pm 13,15\%$ ) и в 1,2 раза в остальных вакцинированных группах ( $62,4 \pm 18,77\%$  (ПКВ13);  $63,7 \pm 14,85\%$  (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ );  $64,4 \pm 15,34\%$  (ПКВ13+AzBr), существенно отличаясь от значений показателя детей группы контроля ( $p_{1-2,3,4,5}=0,000$ ), и приблизилась к таковой назального секрета здоровых детей ( $p_{2-6}=0,3928$ ,  $p_{3-6}=0,7087$ ,  $p_{4-6}=0,8646$ ,  $p_{5-6}=0,5696$ ).

У невакцинированных детей показатели нейтрофилов ( $31,7 \pm 19,73\%$ ,  $p_{1-6}=0,0007$ ), эозинофилов ( $7,0 \pm 1,08\%$ ,  $p_{1-6}=0,0000$ ), ФАН ( $0,02 \pm 0,01$ ЕД,  $p_{1-6}=0,0000$ ), уровень sIgA ( $0,12 \pm 0,07$  г/л,  $p_{1-6}=0,0004$ ) и активность лизоцима ( $50,9 \pm 16,62\%$ ,  $p_{1-6}=0,0002$ ) в назальном секрете в течение года оставались минимальными и отличались от значений показателя как вакцинированных групп, так и в группе условно здоровых детей.

Оценка состояния показателей местного иммунитета у детей в зависимости от предвакцинальной подготовки выявила некоторые отличительные особенности, в сравнении с группой ПКВ13, что подтверждало положительный эффект комбинированного влияния специфической и неспецифической профилактики на местное звено иммунитета. В группе детей на фоне приема релиз-активного препарата достоверно улучшились показатели назоцитогрaмм: ФАН ( $p_{2-3}=0,0223$ ), АПЭ ( $p_{2-3}=0,0450$ ), нейтрофилы ( $p_{2-3}=0,0148$ ), эозинофилы ( $p_{2-3}=0,0330$ ). В группе детей на фоне азоксимера бромида – содержание секреторного IgA ( $p_{2-4}=0,0067$ ),  $\alpha 2b$ -ИНФ достоверно повышал уровень активности лизоцима ( $p_{2-5}=0,0495$ ).

После вакцинации детей «ПКВ13», с предвакцинальной подготовкой и без неё, отмечены достоверно положительные сдвиги в нормализации состава микробного пейзажа носоглотки. В сравнении с контрольной группой отмечены отрицательные высевы *Streptococcus pneumoniae*. Достоверно значимо уменьшилось количество детей, получивших вакцинацию, с высевами *Staph.*

*aureus* из полости носа (на 20,0% (ПКВ13); 25,2% (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ ); 27,4% (ПКВ13+AzBr); 25,8% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ),  $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ) и зева (на 15,2% (ПКВ13); 23,1% (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ ); 20,2% (ПКВ13+AzBr); 19,8% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ),  $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ).

Через год только у каждого седьмого ребёнка (15%) из группы ПКВ13 и у каждого одиннадцатого (9%) из групп с предвакцинальной подготовкой в носоглотке регистрировалось присутствие  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы А ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ). У более 40% дошкольников (в сравнении с группой контроля) отмечен положительный высеv  $\alpha$ -гемолитического стрептококка и нейссерий ( $p_{1-2,3,4,5}=0,0000$ ). При применении релиз-активного препарата, азоксимера бромида и  $\alpha$ 2b-ИНФ, в сравнении с группой ПКВ13, достоверно значимо сократилась частота высева *Staph. aureus* из полости носа – 26,1% ( $p_{2-3}=0,0455$ ,  $p_{2-4}=0,0426$ ,  $p_{2-5}=0,0477$ ). Значительно реже, чем в группе ПКВ13, регистрировался  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А в зеве – 34,1% ( $p_{2-3}=0,0494$ ,  $p_{2-4}=0,0416$ ,  $p_{2-5}=0,0437$ ). В результате расширился видовой состав облигатной ассоциации микробов ( $\alpha$ -гемолитический стрептококк и нейссерии), что способствовало улучшению состояния местного гуморального иммунитета, и активизировались неспецифические факторы защиты слизистых.

Таким образом, различия профилактических подходов к подготовке и проведению вакцинации «ПКВ13» должно определяться с учётом этиологических и патогенетических механизмов заболевания, независимо от возраста, а также фармакологическими характеристиками лекарственных препаратов. На основании полученных данных в результате исследования, разработан алгоритм подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2–5 лет с ХВЗН в анамнезе (рис. 5).

Для подготовки к вакцинации «ПКВ13» данной категории больных дифференцированное назначение иммуномодуляторов для создания адаптивного противовирусного иммунитета предполагает:

1. Для пациентов с ХВЗН при наличии постоянно рецидивирующих респираторных инфекций, выраженных нарушениях показателей назоцитогрaмм слизистой носоглотки преимущественное применение релиз-активного препарата «аффинно очищенных» антител к ИФН- $\gamma$ .
2. Для пациентов с выраженными симптомами гипертрофии лимфоидных образований, сниженными показателями sIgA – азоксимера бромида.
3. При наличии высокой частоты острых заболеваний бронхолёгочной системы, обострений ХВЗ ЛОР-органов, низком уровне лизоцима – рекомбинантный альфа-2b-ИНФ.

Дифференцированный подход к вакцинации «ПКВ13» детей с ХВЗН позволяет оптимизировать тактику их ведения, уменьшить группу часто болеющих детей, снизить риск формирования и рецидивирования хронической патологии ЛОР-органов.

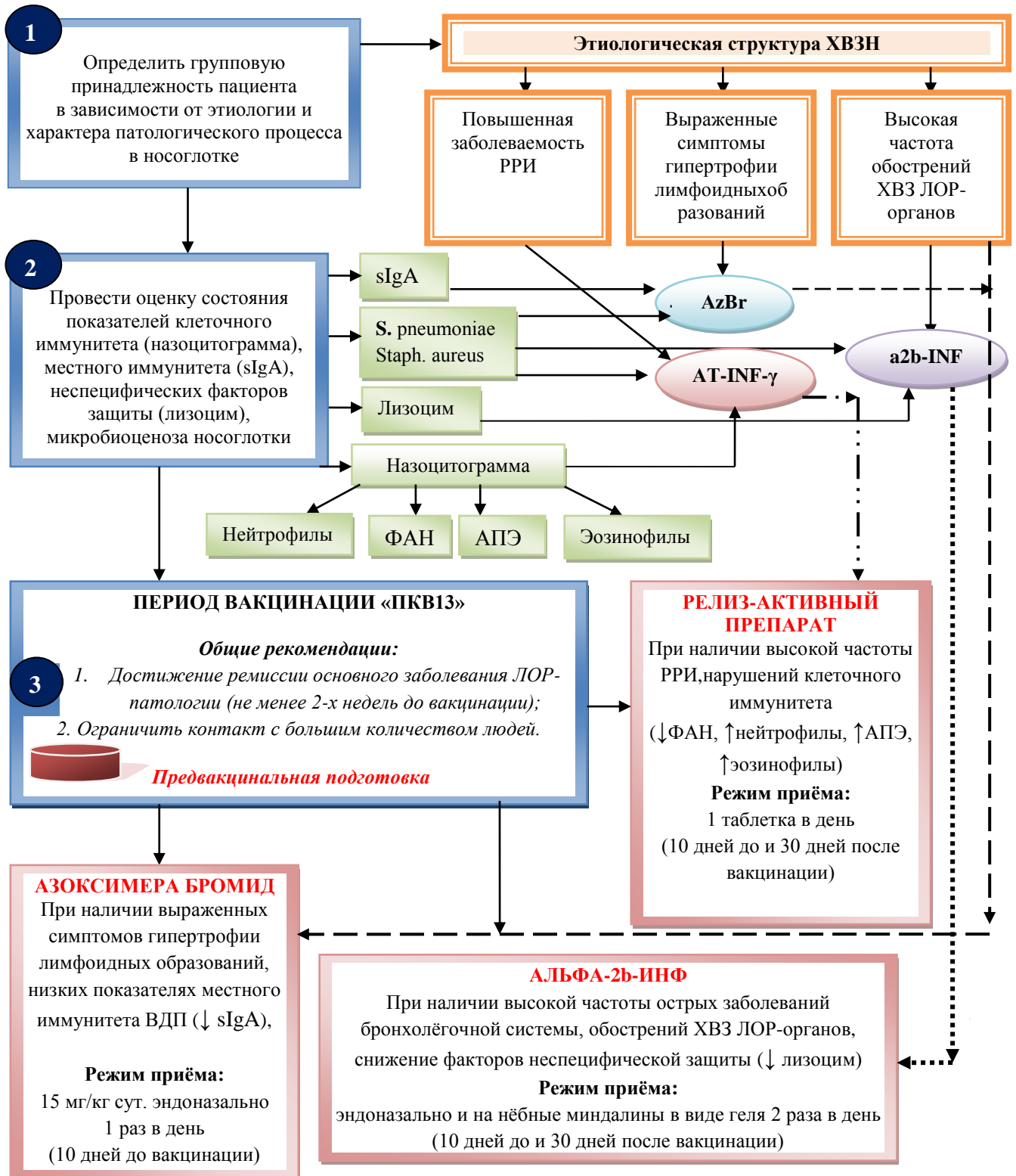


Рисунок 5 – Алгоритм подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей с XVZH в возрасте 2–5 лет

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональные особенности состояния здоровья детей дошкольного возраста с ХВЗН характеризуются высокими показателями общей заболеваемости –  $8275,0 \pm 23,2\%$  обращений за год. Доминируют ОРИ верхних дыхательных путей –  $4735,8 \pm 34,2\%$ , хронические болезни миндалин и аденоидов –  $2334,1 \pm 22,2\%$ . Регистрируются отклонения физического развития (30,6%), морфофункциональные расстройства (52,6%), болезни нервной системы (23,2%). Превалирует удельный вес детей с третьей группой здоровья – 68,5%.

2. Через 12 мес. после иммунопрофилактики «ПКВ13» (в сравнение с невакцинированными детьми) на 60% уменьшается частота, и длительность эпизодов ОРИ; на 50% – внебольничных пневмоний; на 32,1% – острых бронхитов; на 47,3% – острых отитов, на 40,6% и 33,6% – рецидивов тонзиллитов и аденоидитов соответственно. Установлено уменьшение гипертрофии носоглоточной миндалины со II-ой до I-ой степени у 53,4% детей.

3. Назначение любого из 3-х препаратов (релиз-активного препарата, азоксимера бромида, рекомбинантного альфа-2b-ИНФ) перед иммунизацией «ПКВ13», к концу года после вакцинации, способствует достоверному снижению острой респираторной заболеваемости детей с ХВЗН в сравнение с группой детей, иммунизированных только «ПКВ13». Установлено снижение частоты ОРИ у детей в группе ПКВ13+АТ-ИНФ (73,5%), эпизодов острых бронхитов и острых отитов в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ (90,9% и 85% соответственно), отсутствие случаев внебольничных пневмоний во всех группах пациентов, уменьшение гипертрофии носоглоточной миндалины со II-ой до I-ой степени в группе ПКВ13+AzBr (63,5%).

4. Через 12 мес. после вакцинации «ПКВ13» в назальном секрете детей с ХВЗН установлено повышение уровня ФАН ( $p=0,0000$ ), уменьшение миграции нейтрофилов в носовую полость ( $p=0,0057$ ), сокращение доли эозинофилов ( $p=0,0000$ ), увеличение содержания sIgA ( $p=0,0000$ ) и активности лизоцима ( $p=0,0000$ ). Выявлен разнонаправленный эффект сочетанного с «ПКВ13» использования иммуностропных препаратов. Применение «ПКВ13» и релиз-активного препарата улучшает показатели назоцитогаммы более чем в 2 раза: нейтрофилы ( $p=0,0148$ ), ФАН ( $p=0,0223$ ), эозинофилы ( $p=0,0330$ ); на фоне терапии азоксимера бромидом в 2,2 раза повышается концентрация sIgA ( $p=0,0067$ ); применение альфа-2b-ИНФ и «ПКВ13» в 1,3 раза увеличивает уровень лизоцима ( $p=0,0495$ ).

5. Через год после иммунизации «ПКВ13» у детей с ХВЗН отмечается нормализация состава микробного пейзажа носоглотки с полной элиминацией *пневмококка*, частота высева *Staph. aureus* из полости носа и  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы А из зева уменьшается на 20% и 26,9% соответственно ( $p=0,0000$ ). Проведение предвакцинальной подготовки, не зависимо от схемы терапии, обеспечивает значимое снижение частоты высева этих возбудителей на 26,1% и 34,1% соответственно, способствует трехкратному приросту облигатной микрофлоры, нормализуя тем самым местный иммунитет.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хронические воспалительные заболевания носоглотки следует рассматривать как одно из показаний к проведению у детей с рекуррентными респираторными инфекциями иммунопрофилактики «ПКВ13».

2. При проведении иммунопрофилактики «ПКВ13» у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки, целесообразна предвакцинальная подготовка, путём проведения курса терапии релиз-активным препаратом, или азоксимера бромидом, или альфа-2b-ИНФ.

3. Для повышения эффективности предвакцинальной подготовки целесообразно их дифференцированное назначение с учётом состояния ЛОР-органов, состояния показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима верхних дыхательных путей, состояния слизистой носа и особенностей микробного пейзажа верхних дыхательных путей:

- предвакцинальная подготовка курсовой профилактической терапией релиз-активным препаратом целесообразна у детей, страдающих ХВЗН, при частых острых респираторных инфекциях, а также во время сезонного повышения заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и эпидемией гриппа;

- у детей с ХВЗН при гипертрофии глоточных и/или небных миндалин и/или при снижении активности реакций местного иммунитета (sIgA) наиболее эффективна предвакцинальная подготовка иммуномодулирующим препаратом азоксимера бромидом;

- при снижении активности реакций неспецифической защиты верхних дыхательных путей (лизоцим), частых острых заболеваниях бронхолёгочной системы, рецидивах ХВЗ ЛОР-органов у детей, страдающих ХВЗН носоглотки, целесообразна предвакцинальная подготовка рекомбинантным альфа-2b-ИНФ.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности вакцинации детей с хронической патологией носоглотки в регионах / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева**, О. С. Чернюк [и др.] // Актуальные вопросы оториноларингологии : мат-лы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию каф. оториноларингологии им. проф. А. Н. Зимина. – Новокузнецк, 2013. – С. 23–24.

2. Пути оптимизации профилактики рецидивирующих респираторных инфекций в детских организованных коллективах / В. П. Вавилова, О. С. Чернюк, **А. Х. Черкаева** [и др.] // Уральский медицинский журн. – 2013. – № 6 (111). – С. 25–28.

3. Особенности вакцинации детей в регионах / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева**, О. С. Чернюк [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 5. Прил. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. тез. XII Рос. конгресса. – С. 171.

4. Опыт вакцинации к пневмококку у часто болеющих детей / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева**, О. С. Чернюк [и др.] // Пульмонология детского возраста проблемы и решения. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. – Вып. 13. – С. 219 – 220.

5. Значение местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей для формирования резистентности к инфекции у дошкольников / В. П. Вавилова, О. С. Чернюк, **А. Х. Черкаева** [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 5. Прил. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. тез. XII Рос. конгресса. – 2013. – С. 14.

6. Оценка клинической эффективности пневмококковой конъюгированной вакцины у детей с хронической носоглоточной инфекцией / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева**, Е. Ю. Грабусова [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии : сб. мат-лов XVII Конгресса педиатров России с междунар. участием. – М., 2014. – С. 49.

7. Эффективность комбинированного применения Анаферона детского и пневмококковой конъюгированной вакцины для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей на фоне хронических заболеваний носоглотки / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева**, О. С. Чернюк [и др.] // Человек и лекарство : сб. мат-лов XXI Рос. нац. конгресса. – М., 2014. – С. 49.

8. Вавилова, В. П. Региональный опыт применения конъюгированной вакцины против пневмококка у детей с хроническими заболеваниями носоглотки / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева** // Современные концепции научных исследований : сб. науч. работ IV Междунар. науч.-практ. конф. – М., 2014. – Вып. № 4, ч. 1. – С. 34–35.

9. Вавилова, В. П. Оценка эффективности программ профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева** // Человек и лекарство : сб. мат-лов XXII Рос. нац. конгресса. – М., 2015. – С. 139.

10. Вавилова, В. П. Результаты применения конъюгированной вакцины против пневмококка у детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке в Сибирском регионе / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева** // Актуальные проблемы педиатрии : сб. мат-лов XVIII Конгресса педиатров России с междунар. участием. – М., 2015. – С. 268.

11. Вавилова, В. П. Анализ заболеваемости рецидивирующими респираторными инфекциями у детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке, вакцинированных 13-валентной пневмококковой вакциной / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева** // Воронцовские чтения : мат-лы VIII науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб, 2015. – С. 93–94.

12. Вавилова, В. П. Сравнительные данные частоты обострений рецидивирующих респираторных инфекций у детей с хроническими заболеваниями носоглотки / В. П. Вавилова, **А. Х. Черкаева** // Отечественная наука в эпоху изменений : постулаты прошлого и теории нового времени : мат-лы VII Междунар. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2015. – Вып. № 2 (7), ч. 8. – С. 31–34.

13. Вавилова, В. П. Новые аспекты профилактических программ для детей с хроническими очагами инфекции носоглотки, ассоциированные с пневмококком /



В. П. Вавилова, А. Х. Черкаева // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : сб. науч. тр. к 60-летию Кемеровской гос. медицинской академии. – Кемерово : ООО «ИНТ», 2015. – С. 38.

14. Вавилова, В. П. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева // *Consilium Medicum*. – 2015. – № 3. Педиатрия. – С. 62–67.

15. Вавилова, В. П. Современные аспекты профилактических программ реабилитации детей с хронической патологией носоглотки / В. П. Вавилова, А. Х. Черкаева // *Рос. оториноларингология*. – 2015. – № 6 (79). – С. 25–30.

16. Вавилова, В. П. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта : результаты проспективного сравнительного исследования / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева // *Вопросы современной педиатрии*. – 2015. – № 5. – С. 557–563.

17. Вавилова, В. П. Новые аргументы в пользу применения релиз-активного противовирусного препарата для подготовки детей к вакцинации / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева // *Детские инфекции*. – 2015. – № 4. – С. 19–25.

18. Вавилова, В. П. Влияние сочетанного применения специфической профилактики против пневмококка и релиз-активных препаратов с двойным механизмом действия на уровень заболеваемости респираторного тракта у детей с хроническими заболеваниями в носоглотке / В. П. Вавилова, А. Х. Черкаева // *Человек и лекарство : сб. мат-лов XXIII Российского нац. конгресса*. – М., 2016. – С. 111.

19. Роль вакцинации против пневмококка в достижении контроля над уровнем заболеваемости у детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева [и др.] // *Актуальные проблемы педиатрии : сб. материалов XIX конгресса педиатров России с междунар. участием*. – М., 2016. – С. 49.

20. Перспективы профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей с хроническими заболеваниями носоглотки / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева [и др.] // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2016. – № 4. Прил. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. тез. XV Российского конгресса. – С.231–232.

21. New arguments for double action release active drugs in preparation for vaccination against pneumococcus among children with chronic sites of infection in nasopharynx / Vera Vavilova, Alexander Vavilov, Asya Cherkaeva [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2016. – V. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3–7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA1270].

22. Динамика обострений рецидивирующих респираторных инфекций у детей с хронической патологией ЛОР-органов, вакцинированных «ПКВ13» / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева [и др.] // *Актуальные проблемы педиатрии : сб. мат-лов XX конгресса педиатров России с междунар. участием*. – М., 2017. – С. 44.

23. Вавилова, В. П. Влияние специфической профилактики против пневмококковой инфекции на уровень заболеваемости респираторного тракта и показатели местных факторов защиты у детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева // Уральский медицинский журн. – 2017. – № 5 (149). – С. 54–59.

24. Специфическая иммунопрофилактика пневмококковых инфекций у детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, А. Х. Черкаева [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. Прил. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. тез. XVI Рос. конгресса. – С. 215.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AzBr	азоксимера бромид
AT-INF- $\gamma$	«аффинно очищенные» антитела к интерферону гамма
$\alpha$ 2b-INF	альфа 2b-интерферон
ВДП	верхние дыхательные пути
ГГМ	гипертрофия глоточной миндалины
ДДОУ	детское дошкольное образовательное учреждение
ОРИ	острая респираторная инфекция
«ПКВ13»	пневмококковая конъюгированная вакцина 13-валентная
РРИ	рекуррентные респираторные инфекции
sIgA	секреторный иммуноглобулин А
УЗД	условно здоровые дети
ФАН	фагоцитарная активность нейтрофилов
ХВЗ	хронические воспалительные заболевания
ХВЗН	хронические воспалительные заболевания носоглотки

Черкаева Ася Хайзятulloвна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ  
ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ

14.01.08 – педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
Д 208.102.02 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 25.12.2017 г.