

На правах рукописи

БУДАЛИНА СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНИЗАЦИИ
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Муниципального учреждения «Детская городская поликлиника № 13»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Царькова Софья Анатольевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Чередниченко Александра Марковна**

заслуженный врач РФ,
кандидат медицинских наук

Романенко Виктор Васильевич

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «26» мая 2009 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02., созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «23» апреля 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время частая респираторная заболеваемость рассматривается как неспецифический маркер неблагоприятия состояния здоровья детей и при недостаточности профилактических мероприятий определяет риск формирования хронической бронхолегочной патологии, приводит к дисбалансу иммунной системы, наносит серьезный психологический и экономический ущерб, снижая качество жизни больного ребенка и семьи в целом (Баранов А.А., 2004, Намазова Л.С., 2005).

Показано, что в межэпидемический период по гриппу в структуре ОРЗ возрастает доля пневмотропных бактериальных патогенов (*H. influenzae* и *Str. pneumoniae* от 13 до 78%), а удельный вес гриппа не превышает 5% (Геппе Н.А., 2005). Поэтому в последние годы появились работы, обосновывающие необходимость комбинированных схем вакцинации (Костинов М.П., 2004, Гаращенко Т.И., 2007). Однако, сравнительных исследований, посвященных влиянию комбинации вакцин и моновакцинации против гриппа на частоту ОРЗ у детей и уровень назофарингеального носительства в домах ребенка (ДР) и детских образовательных учреждениях (ДООУ), недостаточно.

H. influenzae и *Str. pneumoniae*, являясь частью нормальной микрофлоры носоглотки в младенчестве, с возрастом значительно колонизируют назофарингеальное пространство, повышая риск возникновения инфекций респираторного тракта и серьезных инвазивных заболеваний (менингит, эпиглоттит, пневмония и др.) (Боронина Л.Г., 2006, Магер И.Н., 2005, Campbell J.D., 2004). Исходя из этого, локальные сведения по определению уровня назофарингеального носительства указанных возбудителей и его взаимосвязь с частотой ОРЗ имеют особое значение в контингентах риска, к которым относятся дети из ДР и ДООУ.

Отсутствие официального учета заболеваний, провоцируемых *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*, и системы эпидемиологического надзора за распространенностью данной патологии подчеркивают актуальность изучения вопроса о состоянии специфического иммунитета у ЧБД в ДР и ДООУ. Недостаточно сведений по оценке неспецифического влияния комбинации антипневмококковой и антигемофильной вакцин на иммунную систему детей, часто болеющих ОРЗ. Уточнение такой взаимосвязи могло бы явиться основанием для снижения частоты использования многочисленной группы иммунотропных лекарственных средств, применяемых для профилактики ОРЗ.

Оценка объема затрат на различные схемы вакцинации ЧБД при использовании соответствующих показателей местного уровня представляет важную информацию для органов здравоохранения, которую они могут использовать в своих решениях (Бекетов А.С., 2007)

Таким образом, разноречивость результатов исследований, посвященных сравнительному изучению влияния различных схем вакцинации на респираторную заболеваемость, иммунный статус, назофарингеальное бактерионоситель-

ство и формирование специфического иммунитета у ЧБД из ДР и ДОУ, определили цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования

Установить целесообразность и безопасность использования комбинированных схем вакцинации для профилактики частых ОРЗ у детей из ДР и ДОУ на основании комплекса клинико-лабораторных исследований и оценить их медико-экономическую эффективность.

Задачи исследования

1. Установить закономерность иммунного реагирования у часто болеющих ОРЗ детей из ДР и ДОУ.
2. Изучить влияние комбинированных схем вакцинации у детей из ДР и ДОУ на частоту госпитализации и структуру ОРЗ, длительность эпизода болезни, кратность назначения системных антибактериальных препаратов (АБ).
3. Сравнить спектр назофарингеального носительства у ЧБД из ДР и ДОУ и оценить влияние используемых схем вакцинации на изменение характера микрофлоры носоглотки в динамике наблюдения.
4. Проанализировать характер изменения гемоиммунограммы у детей из ДР и ДОУ, иммунизированных различными комбинациями вакцин, группах сравнения и контроля.
5. Оценить безопасность применяемых схем вакцинации у детей из ДР и ДОУ.
6. Рассчитать объем экономических затрат и возможную экономическую выгоду при использовании различных схем вакцинации у ЧБД.

Научная новизна исследования

В отличие от ранее опубликованных исследований в работе проведена комплексная сравнительная оценка профилактического влияния моноиммунизации против гриппа и комбинаций вакцинных препаратов на частоту респираторной заболеваемости детей из ДР и ДОУ с расчетом экономической эффективности выбранных схем иммунизации.

В результате проведенной работы доказано, что вне острого эпизода ОРЗ структура микробного пейзажа носоглотки ЧБД из ДР и ДОУ имеет различия с преобладанием носительства гемофильной палочки, которое не связано с частотой ОРЗ, но коррелирует с уровнем поражения дыхательного тракта. Независимо от условий пребывания и результатов микробиологического обследования секрета носоглотки у ЧБД выявлен общий тип адаптационно-компенсаторной иммунной реакции, обуславливающей сохранение иммунного гомеостаза на фоне постоянной антигенной нагрузки. Показано медико-экономическое преимущество и безопасность комбинации вакцин против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций для профилактики частых ОРЗ у детей в ДР и ДОУ.

Практическая значимость

Установлено преимущество комбинированной иммунизации (против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций) для профилактики частых ОРЗ и длительности назофарингеального носительства гемофильной палочки и

пневмококка у детей из ДР и ДОУ. Полученные результаты доказывают возможность выведения из группы часто болеющих: 100% детей из ДР и 93,3% детей из ДОУ и подтверждают безопасность комбинированной вакцинации. Внедрение этой схемы иммунизации позволит не только сократить долю ЧБД, но и предотвратить тяжелые инвазивные заболевания, провоцируемые пневмококком и гемофильной палочкой типа *b*. Результаты, полученные в работе, явились основанием для введения вакцинации против гемофильной инфекции в региональный календарь прививок.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для ЧБД из организованных коллективов независимо от условий пребывания, структуры преморбидного фона и результатов микробиологического обследования секрета носоглотки характерна направленность иммунного ответа по Th2-типу и общий тип адаптационно-компенсаторной иммунной реакции. Высокий уровень моноцитов, их поглотительной активности обуславливают сохранение иммунного гомеостаза на фоне постоянной антигенной нагрузки, низких показателей НСТ-теста и стимулированных CD3+/IL2+ клеток.
2. Наибольшая эпидемиологическая эффективность в отношении числа ОРЗ, снижения частоты госпитализаций, количества курсов антибиотиков на одного ребенка в год и длительности одного эпизода болезни в ДР и ДОУ достигнута у детей, привитых комбинацией из 3-х вакцин (против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций), что подтверждено значениями коэффициента эффективности и инфекционного индекса.
3. Проведение комбинированной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций позволяет вывести детей ДР и ДОУ из группы часто болеющих за счет формирования специфических механизмов защиты и повышения врожденной реактивности организма к инфекционным агентам.

Апробация работы

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО «Уральской государственной медицинской академии» Росздрава (Екатеринбург, 2009). Основные положения диссертации обсуждены на городской научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения, диагностики и профилактики респираторных заболеваний в детском возрасте», (Екатеринбург, 2006), VI-ом Уральском Конгрессе по болезням органов дыхания (Челябинск, 2006), региональной научно-практической конференции «Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период», (Екатеринбург, 2007), XVII-ом Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2007), VI-ом Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2007), XVIII-ом Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008), региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики в третьем тысячелетии» (Екатеринбург, 2009).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в работе, послужили основанием для введения вакцинации против гемофильной инфекции в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области. Схема комбинированной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций введена в комплекс реабилитационных мероприятий в диспансерной группе ЧБД в МУ «ДГП №13», МУ «ДГБ №11» и ГУЗ СО «Специализированный дом ребенка» № 5, г. Екатеринбурга. Данные, полученные в работе, используются в учебном процессе для преподавания вопросов вакцинопрофилактики студентам 5 и 6 курса педиатрического факультета, интернам и ординаторам УГМА и слушателям ФПК и ПП УГМА. Достоверность указанных направлений внедрения подтверждена 4-мя актами внедрений. По теме диссертации опубликовано 8 работ.

Объем и структура работы

Основные положения диссертации изложены на 188 страницах машинописного текста, выполненных на персональном компьютере. Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения и выводов, иллюстрирована 36 таблицами и 16 рисунками. Библиография включает 147 источников отечественной и 43 – иностранной литературы.

СО Д Е Р Ж А Н И Е Р А Б О Т Ы

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты сравнительного комбинированного ретроспективно/проспективного исследования, проведенного в Екатеринбурге в 2005-2007 гг. на базе МУ «ДГП №13», МУ «ДГБ №11», ГУЗ СО «Специализированный дом ребенка» №№ 1, 5, 6, санатория «Малышок», Мало-Истокского детского дома для сирот и малообеспеченных.

В период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРЗ вне острого эпизода болезни в исследование включено 175 детей в возрасте от 2 до 7 лет (средний возраст $3,3 \pm 0,21$ года), часто болеющих респираторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Из них – 115 детей посещали ДООУ, 60 детей находились в ДР.

Структура исследования. Критерии включения и исключения. Обоснование формирования групп наблюдения. *Критериями включения* явились возраст детей (от 2 до 7 лет), кратность ОРЗ в течение года перед началом исследования (более 6 раз), информированное письменное согласие (родителей или главного врача ДР) на иммунизацию ребенка. *К критериям исключения* отнесены повышение температуры тела перед вакцинацией, обострение хронических заболеваний, острые инфекционные и неинфекционные заболевания и применение иммуностропных препаратов за месяц до включения в исследование, гиперчувствительность в анамнезе к компонентам вакцин.

Схема исследования и наблюдения состояла из 5-ти визитов, предусматривающих комплекс клинических и лабораторных (микробиологических, серологических и иммунологических) методов обследования в динамике (до вакцинации, через 1, 6 и 12 мес. после вакцинации) (табл. 1).

Таблица 1

Схема обследования и наблюдения

Перечень мероприятий	Визит 1-й, день 0 перед вакцинацией	Визит 2-й, день 10-й. Вакцинация	Визит 3-й, день 30-й после вакцинации	Визит 4-й, день 180-й после вакцинации	Визит 5-й, день 360-й после вакцинации
Подписание информированного согласия					
Проверка критериев включения					
Проверка критериев исключения					
Сбор медицинского анамнеза					
Физикальное обследование					
Измерение температуры тела перед вакцинацией					
Микробиологическое обследование					
Забор образца крови для иммунологического обследования					
Вакцинация					
Забор образца крови для серологического обследования					
Регистрация нежелательных явлений					

Распределение детей на группы и схема вакцинации зависели от результатов микробиологического обследования отделяемого с задней стенки глотки. Особенность дизайна исследования в ДР заключалась в том, что в этих учреждениях все дети с 6-месячного возраста ежегодно вакцинируются против гриппа отечественной вакциной «Гриппол» (Приказ ГУЗ г. Екатеринбурга №420 от 14.09.98. «Об усилении мероприятий по профилактике гриппа»). Поэтому все включенные в исследование дети из ДР, независимо от результатов микробиологического обследования, были иммунизированы вакциной «Гриппол». Детей, которые при микробиологическом обследовании выделили *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*, дополнительно иммунизировали против пневмококковой («Пневмо-23») и гемофильной инфекций («Акт-ХИБ»).

Детям, имеющим отрицательные результаты микробиологического обследования, кроме «Гриппола» была введена вакцина против пневмококковой инфекции (ПИ). Воспитанники ДР, иммунизированные только «Грипполом», были отнесены в группу сравнения.

В ДОУ рандомизация проведена аналогичным образом. Из 115 детей 55 пациентов, имеющих отрицательные результаты микробиологического обследования, иммунизированы «Грипполом» и вакциной против ПИ, пациенты, выделившие *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*, были привиты «Грипполом», пневмококковой и гемофильной вакцинами, контрольную группу составили 40 непривитых детей. Распределение детей по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2

Группы исследования и число детей, включенных в исследование, (абс.)

Общее число детей, n = 175						Итого
ДР, n = 60			ДОУ, n = 115			
Группы исследования в зависимости от схем вакцинации и возраст						
«Гриппол» и «Пневмо-23»	«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ»	«Гриппол» (группа сравнения)	«Гриппол» и «Пневмо- 23»	«Гриппол», «Пневмо- 23» «Акт-ХИБ»	Непривитые (группа контроля)	
n = 13	n = 15	n = 32	n = 55	n = 20	n = 40	175
Возраст (годы), M ± m						
3,3 ± 0,2	3,3 ± 0,2	4,0 ± 0,23	4,2±0,1	4,2±0,2	4,1±0,2	3,8±0,17

Вакцинация осуществлялась под контролем лечащего врача, в прививочном кабинете, в соответствии с Законами РФ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», «Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан» и «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». Перед вакцинацией ребенка осматривал врач, при отсутствии критериев исключения иммунизация проводилась согласно инструкциям о применении вакцин и приказам МЗ. Препараты вводились одномоментно, внутримышечно, в разные участки тела, в дозе 0,5 мл.

Методы оценки эффективности вакцинации. Для оценки *клинико-эпидемиологической эффективности* применяемых схем вакцинации анализировались анамнестические данные: структура сопутствующей патологии, количество эпизодов ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей, структура ОРЗ, число курсов АБ, длительность течения ОРЗ за предыдущий год и через год после вакцинации. Анамнестические данные, результаты иммунологического, серологического и микробиологического обследования фиксировались в разработанной нами «Карте пациента».

Для оценки *профилактической эффективности* вакцинации использовался коэффициент эффективности (КЭ), который рассчитывался исходя из разницы числа ОРЗ до вакцинации и числа ОРЗ после вакцинации.

$$КЭ = \frac{(\text{число ОРЗ до вакцинации} - \text{число ОРЗ после вакцинации}) \times 100}{\text{число ОРЗ до вакцинации}}$$

КЭ считался высоким, если его значения приближались к 100%.

Для оценки *качества профилактических мероприятий (специфической профилактики)* применялся расчет инфекционного индекса (ИИ), определяемый как соотношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту, который в норме составляет 0,2-0,3.

Оценка *медико-экономической эффективности вакцинации* проведена из расчета среднего числа койко-дней, приходящихся на одного ребенка в год, предшествующий вакцинации в сравнении с годом, прошедшим после вакцинации. Число койко-дней рассчитано исходя из числа госпитализаций и длительности пребывания больного в стационаре по поводу ОРЗ. Стоимость одного койко-дня учитывалась по объему выполненных работ детских отделений МУ ГКБ №40 по реестрам за период с 01.01.08 по 01.07.08. Стоимость используемых вакцин взята по прайс-листу ЗАО «САНДАЛ-ЛТД» на 31.07.2008. Экономический эффект рассчитывался по формуле:

разница показателей среднего числа койко-дней в году, приходящихся на госпитализацию одного больного до и после вакцинации × стоимость одного койко-дня – стоимость вакцины.

В группе детей из ДООУ учитывалась стоимость оплаты одного дня больничного листа матери по уходу за ребенком, находящимся в стационаре, которая была рассчитана исходя из среднемесячной заработной платы женщин, работающих в Уральском регионе.

Иммунологические методы исследования проведены у 175 детей в динамике наблюдения до и после вакцинации, из них с оценкой цитокинового статусом у 70 детей (ДООУ, n=40, и ДР, n=30). Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора *Cobas Micros 60* («АВХ»).

Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («IO Test») методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»).

Количество *иммуноглобулинов* классов *M, G, A* в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Для определения *IgE* общего использовалась тест система ООО «Диа-плюс».

Количество *циркулирующих иммунных комплексов* изучали методом их преципитации в 4 % растворе ПЭГ-6000 по V. Naskova в модификации Ю. А. Гриневич (1981). Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981).

Для оценки *внутриклеточного синтеза цитокинов* мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фикоλλ-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН γ и ФНО α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma»,

50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 µg/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) РЕ-конъюгированных анти-ИЛ2-, ИЛ4-, ИФНγ- и ФНОα-антител (Caltag).

Внутриклеточный киллинг и поглотительную активность нейтрофилов и моноцитов анализировали методом, разработанным в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (2000).

Полученные иммунологические показатели сопоставлялись с аналогичными данными здоровых детей соответствующих возрастных групп, представленными в сборнике научных статей «Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей» (Фомин В.В. и др., 2003) и учебно-методическом пособии «Клиническая иммунология и аллергология» (Фомин В.В. и др., 2006).

Микробиологические методы исследования проведены согласно приказу № 535 МЗ РФ «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических отделениях ЛПУ» от 22.04.1985 г. Материал со слизистой оболочки задней стенки глотки исследовали для выявления назофарингеального носительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* (Шилова В.П., 2005). На первом визите, но не ранее одного мес. после последнего ОРЗ, обследованы все дети, включенные в исследование. Повторные исследования, через 1 и 6 мес. после вакцинации, проводились только детям с положительным микробиологическим результатом первого исследования (n = 58).

Серологические методы исследования проведены до и после иммунизации вакциной «Акт-ХИБ» в динамике у 33 детей ДР (n = 6) и ДОУ (n = 27). Сыворотки детей бактериологически позитивных (n = 17) и негативных (n = 16) по *H. influenzae* исследовали с помощью экспериментальной серии набора ингредиентов для определения антител IgG-класса к капсульному полисахариду *H. influenzae* тип b («ИФА-IgG-АТ-НИБ»), серия №3, изготовитель ООО «Навина», Москва (Боронина Л.Г., 2006).

Иммунологические и микробиологические исследования проводили на базе МУ «Клинико-диагностического центра», г. Екатеринбург. *Серологические исследования* проведены на базе микробиологической лаборатории ОДКБ №1. Общее количество проведенных исследований представлено в таблице 3.

Таблица 3

Число проведенных исследований и группы детей, n=175

Методы исследования	ДР, n = 60	ДОУ, n = 115	Всего
Иммунный статус	107	207	314
в том числе с Ig E	74	127	201
в том числе с цитокинами	60	71	131
Микробиологическое исследование	104	187	291
Серологическое исследование	12	44	56

Итого	223	438	661
-------	-----	-----	-----

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью медико-биологической статистики и программы «Exel 7.0» фирмы «Microsoft». При статистической обработке материала использовали методы математической статистики: расчет средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов парной корреляции. При нормальном распределении данных достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по t-критерию Стьюдента. Учитывая распределение данных, отличающееся от нормального, для проверки гипотез о наличии статистически значимых отличий между группами по количественным признакам применяли критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне $p < 0,05$. Доверительные пределы для коэффициентов корреляции определяли по таблицам математической статистики с коэффициентом доверия, равным 0,95. Единицы измерений приведены в системе СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика детей, включенных в исследование, до проведения вакцинации. Анализ *структуры преморбидного фона* показал, что каждый второй часто болеющий ОРЗ ребенок из ДР и ДОУ страдал аллергическим заболеванием. Эта общая особенность ЧБД находит свое объяснение в ряде предшествующих исследований, свидетельствующих о том, что у 80% ЧБД снижена способность клеток к синтезу γ -интерферона (Заплатников А.Л., 2007, Романцов М.Г., 2006). У детей с аллергической настроенностью преобладание субпопуляций Th_2 усиливает дефицит продукции γ -интерферона и других противоинфекционных факторов, сопровождаясь снижением противовирусной и противомикробной защиты (Самсыгина Г.А., 2005, Намазова Л.С., 2006).

Вместе с тем, установлен ряд отличий в структуре преморбидного фона ЧБД из ДР и ДОУ.

В Екатеринбурге ДР профилированы по оказанию помощи детям с органическими поражениями ЦНС, с нарушениями психики и перинатальным контактом по ВИЧ. Поэтому у воспитанников ДР в нашем исследовании превалировали заболевания ЦНС (63,3%) и патология раннего возраста (56,7%) ($p < 0,05$). Известно, что анте- и интранатальное поражение ЦНС способно существенно нарушать адаптацию ребенка к факторам внешней среды, терморегуляцию, изменять функциональное состояние вегетативной нервной системы, повышать метеолабильность, что, наряду с комплексом других факторов, может способствовать возникновению повторных эпизодов ОРЗ (Балева Л.С., 2005, Коровина Н.А., 2002)

У детей из ДОУ в структуре фоновой патологии первое место занимали болезни органов пищеварения (63,4%). ЖКТ – это важный иммунокомпетентный орган, в котором сосредоточено 25% лимфоидной ткани (Хавкин А.И., 2006, Ман А., 2004). Нарушение экологического баланса в слизистой оболочке ЖКТ приводит к нарушениям в составе и численности микрофлоры (Макарова

С.Г., 2008, Никоненко А.Г., 2007). Немаловажную роль в развитии повторных ОРЗ у детей при заболеваниях органов пищеварения играет недостаточность продукции цитокинов в лимфоидных образованиях слизистой ЖКТ (Хавкин А.И., 2006).

Число ОРЗ, их структура, длительность одного эпизода болезни, количество курсов АБ и госпитализаций по поводу ОРЗ проанализированы у всех детей в ДР и ДОУ за год, предшествующий вакцинации (табл. 4).

Таблица 4

Анализируемые показатели в группе ЧБД в ДР и ДОУ до проведения вакцинации, n = 175

Показатели		Значение показателей	
		ДР, n = 60	ДОУ, n = 115
Количество ОРЗ, всего: абс./ на 1-го ребенка в год (M ± m)		443/7,4±0,1	1059/9,21±0,23*
Инфекционный индекс		2,3 ± 0,1	2,53±0,11
МКБ X	<i>Патология верхних дыхательных путей всего, абс. (%)</i>	348 (78,6)	829 (78,3)
J00	Ринофарингит	84 (18,9)	215 (20,3)
J02.9	Фарингит	134 (30,2)	259 (24,5)
H65.9	Острый средний отит	67 (15,1)	119 (11,2)
J01.8	Синусит	34 (7,6)	112 (10,6)
J04.2	Острый стенозир. ларинготрахеит	29 (6,5)	124 (11,7)
МКБ X	<i>Патология нижних дыхательных путей всего, абс. (%)</i>	95 (21,5)	230 (21,7)
J20.9	Бронхит	81 (18,3)	205 (19,35)
J18.9	Внебольничная пневмония	14 (3,2)	25 (2,36)
Длительность течения эпизода ОРЗ на 1-го ребенка в год, дни (M ± m)		11,3±0,4	13,6±0,33*
Число курсов АБ на 1-го ребенка в год (M ± m)		2,6±0,1	3,42±0,20*
Число случаев госпитализации по поводу ОРЗ на 1-го ребенка в год (M±m)		1,8±0,6	0,59±0,06*

* - достоверность различий показателей в сравниваемых коллективах (p < 0,05)

Как показано в таблице 4, количество ОРЗ на одного ребенка в год в группе детей, посещающих ДОУ, превышало аналогичный показатель у воспитанников ДР (p < 0,05), что, на наш взгляд, обусловлено ограниченным контактом воспитанников ДР с потенциальными источниками острых респираторных инфекций. Частота заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей в ДОУ и ДР не отличалась (p > 0,05). Длительность течения одного эпизода ОРЗ и число курсов АБ были выше у ЧБД, посещающих ДОУ, чем у воспитанников ДР (p < 0,05). Вероятно, это связано с тем, что у детей из ДОУ инфекции респираторного тракта носили вирусно-

бактериальный характер, в связи с чем, им чаще назначались АБ, а длительность заболевания была дольше. Госпитализация по поводу ОРЗ, причиной которой служили заболевания нижних дыхательных путей (НДП), напротив, чаще регистрировалась у детей в ДР ($p < 0,001$). Треть воспитанников ДР (31,7%) имели органическое поражение ЦНС и опасность возникновения судорог на фоне гипертермии, что нередко служило причиной госпитализации. В ДОУ основанием для госпитализации ЧБД чаще были острые стенозирующие ларинготрахеиты (табл. 4).

До проведения вакцинации нами установлена общая для ЧБД из ДР и ДОУ закономерность в уровне показателей, характеризующих *иммунный статус*, которая выражалась в повышении количества моноцитов и их поглотительной активности. Выявленные изменения, вероятно, являются адаптационно-компенсаторной реакцией на фоне снижения стимулированного НСТ теста и постоянной антигенной нагрузки у ЧБД и способствуют сохранению иммунного гомеостаза (рис. 1).

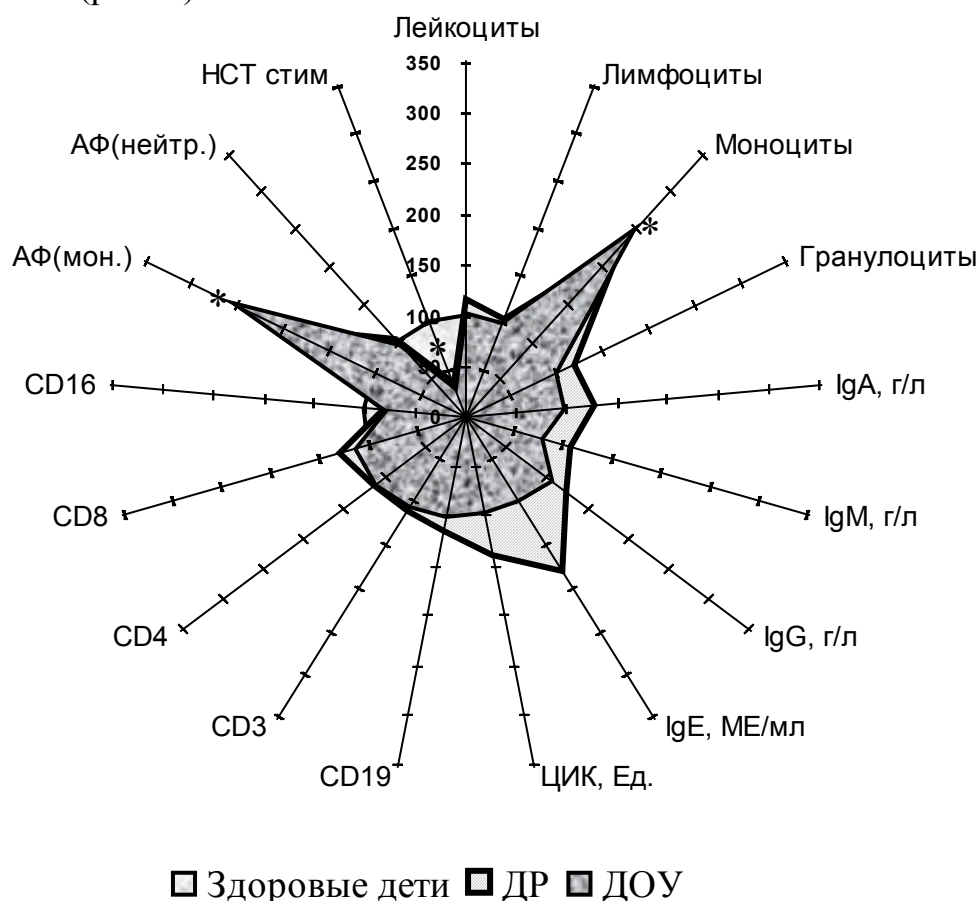


Рис. 1. Показатели гемоиммунограммы ЧБД из ДР ($n = 60$) и ДОУ ($n = 115$) до проведения вакцинации (общая выборка), $M \pm m$, * – $p < 0,05$

Сравнительный анализ количества субпопуляций $CD3^+$ – лимфоцитов, содержащих в цитоплазме провоспалительные ($CD3^+ / TNF\alpha^+$, $CD3^+ / IFN\gamma^+$ и $CD3^+ / IL2^+$) и противовоспалительный ($CD3^+ / IL4^+$) цитокины, позволил установить общую закономерность иммунологической перестройки субпопуляций $CD3^+$ -клеток у часто болеющих ОРЗ воспитанников ДР и детей,

посещающих ДОУ, которая выражалась в повышении количества $CD3^+$ -клеток, спонтанно продуцирующих провоспалительные и противовоспалительный цитокины ($p < 0,0001$).

Наибольшее значение для оценки кооперативных возможностей иммунокомпетентных клеток имеет анализ количества субпопуляций $CD3^+$ -лимфоцитов, осуществляющих стимулированный синтез цитокинов. В нашей работе у ЧБД из ДР и ДОУ установлено снижение числа стимулированных Т-клеток, продуцирующих $CD3^+ / IL2^+$, который является регуляторным цитокином и стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов (Новиков Д.К., 2006).

Таким образом, выявленные до вакцинации общие закономерности иммунного реагирования у ЧБД из ДР и детей, посещающих ДОУ, позволяют предположить, что повышение количества $CD3$ -клеток, спонтанно продуцирующих провоспалительные и противовоспалительный цитокины на фоне сниженного числа стимулированных Т-клеток, продуцирующих $CD3^+ / IL2^+$, является свидетельством недостаточной противовирусной защиты, либо следствием истощения механизмов иммунной защиты (Романцов М.Г., 2006, Заплатников А.Л., 2006) (рис. 2).

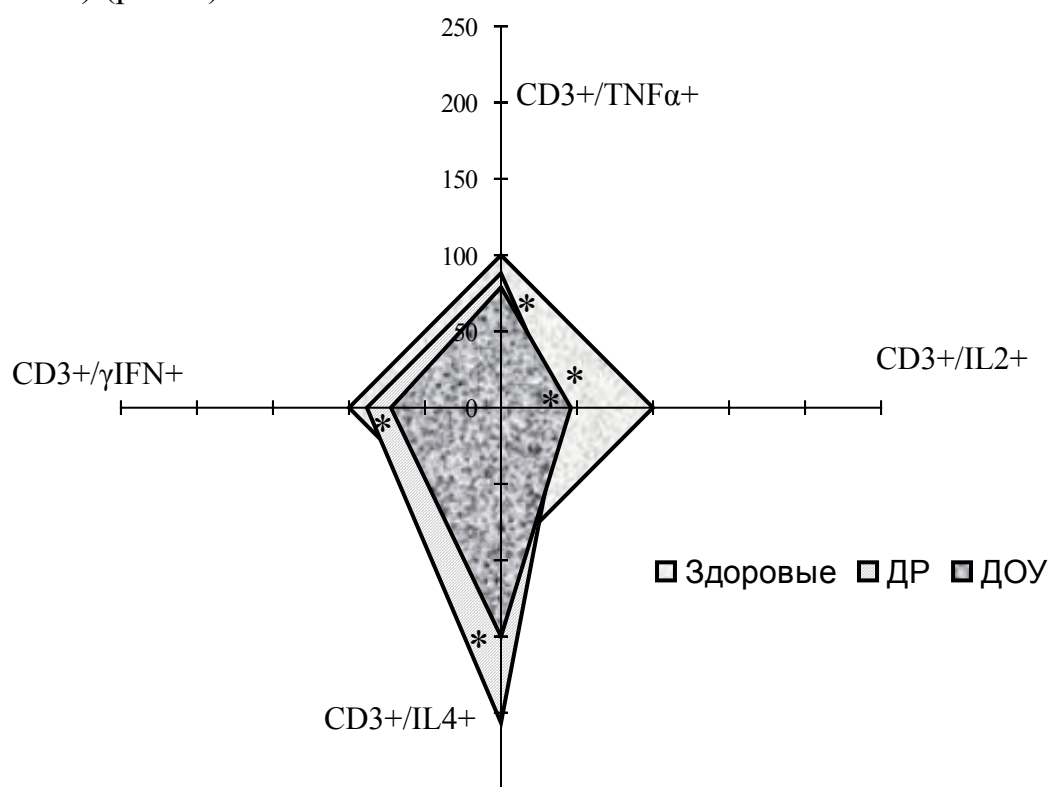


Рис. 2. Цитокиновый статус у ЧБД в ДР ($n = 30$) и ДОУ ($n = 40$) до вакцинации (общая выборка), $M \pm m$, * – $p < 0,05$

Наряду с общими закономерностями иммунного реагирования в цитокиновом статусе ЧБД из организованных коллективов с различными условиями пребывания выявлены некоторые отличия.

У воспитанников ДР обнаружен высокий уровень стимулированной цитокинообразующей способности Т-лимфоцитов, продуцирующих $CD3^+ / IL4^+$, что,

на наш взгляд, свидетельствует об активности субпопуляции Th2-лимфоцитов, и, вероятно, связано с их аллергическим фенотипом и активацией противобактериального иммунитета на фоне частых ОРЗ. Влияние IL-4 на активацию гуморального звена иммунитета подтверждалось наличием корреляционной связи между числом CD3⁺/IL4⁺ - лимфоцитов и CD19⁺ - лимфоцитов ($r = + 0,57$, $p < 0,05$).

В отличие от воспитанников ДР, у детей, посещающих ДОУ, количество стимулированных Т-клеток, продуцирующих IL4⁺, не отличалось от нормативных показателей. Уровень стимулированных CD3⁺/TNFα⁺ и CD3⁺/IFNγ⁺ -клеток у детей в ДОУ был достоверно ниже нормальных показателей ($p < 0,05$), тогда как у воспитанников ДР – не отличался от значений здоровых детей ($p > 0,05$).

Показатель Th1 / Th2 был ниже у ЧБД, чем у здоровых (в 3,2 и в 2,5 раз соответственно в ДР и в ДОУ). Можно предположить, что снижение показателя Th1 / Th2 у воспитанников ДР происходит за счет возрастания роли Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов второго порядка и синтезируемых ими цитокинов (CD3⁺/IL4⁺), а у детей из ДОУ – за счет уменьшения роли Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов первого порядка и синтезируемых ими цитокинов (CD3⁺/TNFα⁺, CD3⁺/IFNγ⁺ и CD3⁺/IL2⁺) (рис. 2).

Таким образом, у ЧБД из ДР и ДОУ разнонаправленные отличия в уровне стимулированных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные (CD3⁺/IL4⁺) и провоспалительные (CD3⁺/TNFα⁺, CD3⁺/IFNγ⁺ и CD3⁺/IL2⁺) цитокины, на наш взгляд, привели к изменению нормального соотношения между Th1 и Th2. Снижение стимулированных CD3⁺/IL2⁺ (ДР, ДОУ) и CD3⁺/γIFN⁺, CD3⁺/TNFα⁺ - лимфоцитов (в ДОУ) на фоне повышенного (в ДР) или нормального (в ДОУ) синтеза CD3⁺/IL4⁺ способствовало снижению противовирусной защиты, нарушению соотношения между Th1 и Th2-лимфоцитами, определяя направленность иммунного ответа по Th2-типу.

Микробный пейзаж носоглотки до вакцинации у ЧБД, посещающих ДОУ, был представлен разнообразием возбудителей. Однако, как при высеве единственного возбудителя, так и в комбинации возбудителей обнаружено преобладание капсульного варианта *H. influenzae* с обильным ростом – 28,7 % (n=33), что статистически не отличалось от уровня носительства у воспитанников ДР – 36,7 % (n = 22) ($p > 0,05$). Пневмококк был редкой находкой и в монокультуре у детей в ДР не выявлялся, а в ДОУ был обнаружен только у одного ребенка. В комбинации с другими возбудителями пневмококк выявлен у 6,7 % воспитанников ДР и у 5,2 % детей из ДОУ. При анализе корреляционных связей между уровнем назофарингеального носительства и показателями иммунного статуса у воспитанников ДР установлена обратная связь между уровнем НСТ-стимулированного теста и результатами микробиологического исследования ($r = -0,51$, $p < 0.01$). Возможно, этот факт объясняет носительство *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* на фоне выявленных изменений фагоцитарного звена у этой группы пациентов. В результате проведенного корреляционного анализа нами не выявлено взаимосвязи между уровнем назофарингеального носительства *H. Influenzae* и *Str. pneumoniae* и частотой ОРЗ. Однако, в структуре ОРЗ у бактерионосителей из ДР и ДОУ чаще регистрировались заболевания НДП по

сравнению с детьми, имеющими отрицательный результат микробиологического исследования.

Из 33 детей, посещающих ДООУ, и 22 воспитанников ДР в возрасте от 2 до 5-х лет с высевом *H. influenzae* случайным методом отобрано 11 и 6 человек соответственно, которым до проведения вакцинации проведено серологическое обследование для определения уровня IgG сыворотки крови к капсульному полисахариду *H. influenzae* типа *b*. Для сравнения результатов обследовано 10 детей ДООУ с отрицательным результатом микробиологического исследования.

В сравниваемых группах нами не было выявлено детей с отсутствием в сыворотке крови специфических IgG к капсульному полисахариду *H. influenzae* типа *b*. Вероятно, это обусловлено процессом естественной иммунизации. Уровень специфических IgG к капсульному полисахариду *H. influenzae* типа *b* у бакпозитивных и бакнегативных детей из ДООУ достоверно не различался ($2,9 \pm 0,2$ и $2,89 \pm 0,3$, соответственно) ($p > 0,05$). У воспитанников ДР, бакпозитивных по *H. influenzae*, он был ниже ($1,55 \pm 0,2$), чем у детей, посещающих ДООУ ($p < 0,05$). На наш взгляд, эти отличия были обусловлены возрастным аспектом. Имея протективный уровень титра антител к капсульному полисахариду *H. influenzae* типа *b*, воспитанники ДР продолжали часто болеть ОРЗ, что подтверждалось отрицательной корреляционной связью между уровнем специфических IgG и ИИ. Этот факт объясняется особенностями иммунного ответа на *H. influenzae* (Стукун Е.А., 2007, Самсыгина Г.А., 2006). У детей из ДООУ такой связи не обнаружено.

Медико-экономические и профилактические аспекты применения выбранных схем вакцинации у ЧБД из организованных учреждений с различными условиями пребывания.

Во всех группах наблюдения в течение года после проведения вакцинации зарегистрировано статистически достоверное уменьшение числа ОРЗ на одного больного. Однако уровень этого снижения различался в зависимости от выбранной схемы вакцинации (табл. 5, 6).

Таблица 5

Показатели ИИ и числа ОРЗ на одного ребенка в год в наблюдаемых группах ЧБД из ДР до и после вакцинации, ($M \pm m$)

Показатели	Схемы вакцинации					
	«Гриппол», n=32		«Гриппол» и «Пневмо-23», n=13		«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ», n=15	
	До вакци- нации	После вакци- нации	До вак- цинации	После вакци- нации	До вакци- нации	После вакци- нации
Средний возраст	4,0±0,22	5,0±0,2	3,0±0,19	4,0±0,2	3,0±0,22	4,0±0,1
Число ОРЗ	7,4±0,1	4,6±0,2 *	7,2±0,1	1,8±0,3 ***	7,5±0,2	0,9±0,1 * ** ***
ИИ	2,0±0,1	1,0±0,07*	2,6±0,2	0,48±0,09 ***	2,7±0,2	0,23±0,04 * ** ***

Примечание: * – достоверность различий показателей до и после вакцинации в группах ($p < 0.05$); ** – достоверность различий показателей в группах после вакцинации комбинацией

препаратов и моноиммунизацией «Грипполом» ($p < 0.05$); *** - достоверность различий показателей после вакцинации в группах с комбинацией вакцин ($p < 0.05$)

Таблица 6

Показатели ИИ и числа ОРЗ на одного ребенка в год в наблюдаемых группах ЧБД из ДОУ до и после вакцинации, ($M \pm m$)

Показатели	Схемы вакцинации					
	Непривитые дети, n=40		«Гриппол» и «Пневмо-23», n=55		«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ», n=20	
	1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
Средний возраст	4,1±0,25	5,1±0,25	4,2±0,19	5,2±0,19	4,2±0,3	5,2±0,3
Число ОРЗ	9,3±0,3	6,8±0,3 *	9,01±0,3	2,9±0,2 * **	9,6±0,6	1,8±0,1 * ** **
ИИ	2,67±0,19	1,51±0,12 *	2,41±0,14	0,64±0,06 * **	2,6±0,3	0,37±0,03 * ** **

Примечание: * – достоверность различий показателей до и после вакцинации в группах ($p < 0.0001$); ** – достоверность различий показателей в группах после вакцинации комбинацией препаратов по сравнению с непривитыми детьми ($p < 0.00001$); *** - достоверность различий показателей после вакцинации в группах с комбинацией вакцин ($p < 0.00001$)

Как следует из данных, представленных в таблицах 5 и 6, после проведения вакцинации 3-мя препаратами число ОРЗ в ДР и ДОУ сократилось в 8,2 ($p < 0,001$) и 5,1 раза соответственно ($p < 0,001$), у детей, привитых 2-мя вакцинами, – в 4,1 ($p < 0,001$) и 3,1 раза ($p < 0,001$) соответственно. При установленной эффективности обеих выбранных схем снижение числа ОРЗ у детей, иммунизированных 3-мя вакцинами, было статистически наиболее выраженным ($p < 0,001$).

Иммунизация детей из ДР «Грипполом» была также эффективна в отношении снижения числа ОРЗ, однако в течение года после вакцинации этот показатель снизился только в 1,6 раза по сравнению с периодом наблюдения до проведения вакцинации ($p < 0,001$). В группе непривитых детей из ДОУ также произошло снижение числа ОРЗ за второй год наблюдения (в 1,3 раза), но оно было самым незначительным по сравнению с вакцинированными детьми.

Во всех группах наблюдения после вакцинации произошло снижение ИИ. У детей, привитых 2-мя и 3-мя вакцинами, это снижение было более выражено, чем в группе сравнения (иммунизация «Грипполом» в ДР) и группе контроля (непривитые дети в ДОУ) (табл. 5, 6).

Полученные величины показателя ИИ находятся в интервале, характерном для детей, не относящихся к ЧБД. Этот факт позволяет нам подтвердить вероятность того, что проведение комбинированной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций дает возможность вывести часто болеющего ребенка в группу редко болеющих детей за счет формирования специфических иммунологических механизмов защиты и повышения врожденной реактивности организма ребенка к инфекционным агентам.

Независимо от места пребывания ЧБД после иммунизации 2-мя и 3-мя вакцинами установлено статистически достоверное уменьшение частоты госпитализаций и количества курсов АБ по сравнению с моноиммунизацией «Грипполом» в ДР и непривитыми детьми в ДОУ ($p < 0,001$) (табл. 7, 8).

Таблица 7

Динамика частоты госпитализаций, курсов АБ и длительности эпизода ОРЗ на одного воспитанника ДР в год до и после вакцинации в 3-х группах исследования ($n = 60$), $M \pm m$

Показатели	Схемы вакцинации					
	«Гриппол», n=32		«Гриппол» и «Пневмо-23», n=13		«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ», n=15	
	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
Частота госпитализаций	1,1±0,3	1,15±0,3	2,45±0,5 ****	0,1±0,1 * **	1,85±0,25 ****	0,33±0,1 * **
Количество курсов АБ	2,6±0,1	2,03±0,2 *	2,5±0,3	0,4±0,1 * **	2,5±0,3	0,7±0,2 * **
Длительность течения эпизода ОРЗ, дни	10,7±0,5	7,2±0,3 *	12,6±1,1	6,5±0,2 *	11,9±0,8	4,5±0,8 * ** ** *

Примечание: * – достоверность различий показателей до и после вакцинации в группах сравнения ($p < 0,05$); ** – достоверность различий показателей после вакцинации в группах с комбинацией вакцин по сравнению с моноиммунизацией «Грипполом», ($p < 0,05$); *** – достоверность различий показателей в группах с комбинацией вакцин, ($p < 0,05$); **** – достоверность различий показателей в группах до вакцинации двумя и тремя вакцинами по сравнению с иммунизацией «Грипполом», ($p < 0,05$)

Таблица 8

Динамика частоты госпитализаций, курсов АБ и длительности эпизода ОРЗ на одного ребенка из ДОУ в год до и после вакцинации в 3-х группах исследования, $n = 115$, $M \pm m$

Показатели	Схемы вакцинации					
	Группа контроля, n=40		«Гриппол» и «Пневмо-23», n=55		«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ», n=20	
	1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
Частота госпитализаций	0,5 ± 0,08	0,33 ± 0,07	0,6 ± 0,1	0,14 ± 0,04 * **	0,7 ± 0,1	0 * ** ** *
Количество курсов АБ	3,3±0,3	2,5±0,3	3,25±0,2	0,64±0,14 * **	4,15±0,3	0,6±0,16 * **
Длительность эпизода ОРЗ, дни	12,8±0,5	10,3±0,3 *	14,24±0,5	7,1±0,2 * **	13,45±0,4	6,6±0,3 * **

Примечание: * – достоверность различий показателей до и после вакцинации в группах сравнения ($p < 0,05$); ** – достоверность различий показателей до и после вакцинации в группах с комбинацией вакцин по сравнению с группой контроля, ($p < 0,05$); *** – достоверность различий показателей в группах с комбинацией вакцин, ($p < 0,05$)

Как показано в таблицах 7 и 8, длительность течения одного эпизода ОРЗ в днях после вакцинации уменьшилась во всех группах детей и сократилась до недели, но в группе детей из ДР и ДОУ, привитых 3-мя вакцинами, была меньше, чем у привитых 2-мя препаратами ($p < 0,05$) соответственно, или одной вакциной ($p < 0,05$) в ДР и у непривитых детей в ДОУ.

Эпидемиологическая эффективность выбранных схем вакцинации, рассчитанная нами по КЭ, была самой высокой у детей, привитых комбинацией из 3-х вакцин в обоих наблюдаемых коллективах, и составила соответственно 88,4% и 80,1% (рис. 4).

$$\text{КЭ} = (\text{число ОРЗ до V} - \text{число ОРЗ после V}) \times 100 / \text{число ОРЗ до V}$$

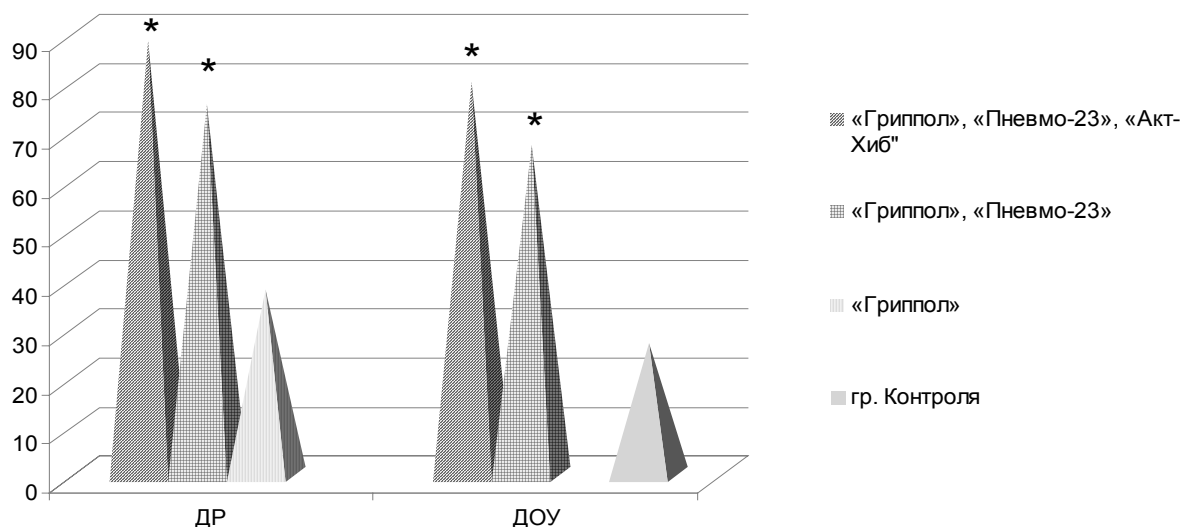


Рис. 4. Оценка профилактической эффективности вакцинации

* - достоверность различий показателей в группах с комбинацией вакцин по сравнению с группой сравнения в ДР ($p < 0,0001$, $p < 0,01$) и группой контроля в ДОУ ($p < 0,0001$, $p < 0,001$)

Как показали наши исследования, уровень носительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* в общей выборке ДР (36,8 %) и ДОУ (28,7 %) до вакцинации достоверно не различался ($p > 0,05$). Через месяц в привитых 3-мя вакцинами группах ДР и ДОУ уменьшилось количество детей, выделяющих гемофильную палочку в 3 ($p < 0,01$) и 2,8 ($p < 0,02$) раза соответственно. Через 6 мес. в ДР сохранялись те же показатели, а в ДОУ число бактерионосителей *H. influenzae* уменьшилось в 4 раза ($p < 0,01$). Динамика снижения длительности носительства *H. influenzae* в группах привитых детей была одинаковой направленности, показатели снижения числа позитивных по *H. influenzae* (33,3 и 25 % соответственно) детей достоверно не отличались.

В группах сравнения (иммунизированные «Грипполом» в ДР) и контроля (непривитые из ДОУ) соответственно 70 % и 31,3 % детей продолжали выде-

лять из носоглотки *H. influenzae* в течение всего наблюдаемого периода. При этом количество бактерионосителей среди непривитых детей оставалось выше в ДР ($p < 0.05$). Вероятно, это свидетельствует о том, что в ДР циркуляция *H. influenzae* является постоянной и более устойчивой, чем в ДООУ. В то же время можно утверждать, что дети в ДООУ освобождаются от патогена и приобретают новый возбудитель гораздо чаще, чем дети из ДР.

Таким образом, нами установлено влияние вакцинации «Акт-ХИБ» и «Пневмо-23» на снижении длительности бактерионосительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* у детей ДР и ДООУ. Высокий уровень носительства (70 %) с постоянным выделением *H. influenzae* (50 %) у ЧБД наблюдался в группе сравнения (ДР). В группе контроля (ДООУ) уровень носительства был достоверно ниже (31,3 %), чем в ДР, и только 6,3 % детей являлись постоянными бактериовыделителями гемофильной палочки.

Динамика показателей иммунного статуса после вакцинации. Во всех группах детей, привитых различными комбинациями вакцин, через 6 мес. после иммунизации по сравнению с годом, предшествующим вакцинации, отмечалась тенденция к нормализации количества моноцитов. Однако статистически достоверное снижение их числа наблюдалось только в группах детей, привитых 2-мя (ДР) и 3-мя вакцинами (ДООУ).

У всех воспитанников ДР показатель АФ моноцитов через полгода не отличался от аналогичного параметра здоровых детей. Тогда как у детей в ДООУ наметилась лишь тенденция к нормализации его значения, а снижение АФ моноцитов произошло только в группе детей, привитых комбинацией из 3-х вакцин ($p < 0.05$). В группах воспитанников ДР, иммунизированных «Грипполом» и привитых 3-мя вакцинами («Грипполом», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ») произошло достоверное увеличение уровней неспецифических IgA и IgG, а в группе детей, привитых комбинацией «Гриппол» и «Пневмо-23» отмечалась тенденция к росту данных показателей. У детей из ДООУ увеличение уровня IgA отмечалось лишь в группах с комбинацией из 2-х ($p < 0,01$) и 3-х ($p > 0,05$) вакцин.

Таким образом, повышение уровня иммуноглобулинов, а также нормализацию показателя АФ моноцитов мы расцениваем как неспецифическое действие бактериальных вакцин.

В цитокиновом статусе через 6 мес. после вакцинации также произошли позитивные изменения. У воспитанников ДР наметилась тенденция к нормализации уровня $CD3^+ / IL2^+$. В группах детей из ДООУ, привитых комбинациями из 2-х и 3-х вакцин, нормализовалось количество $CD3^+$ – лимфоцитов, синтезирующих $TNF\alpha^+$ и γIFN^+ . Можно предположить, что в результате иммунизации бактериальными вакцинами и «Грипполом» произошла позитивная иммунологическая перестройка, которая сохранялась в течение 6 мес. Повышение титра антител к *H. influenzae* ($p < 0,05$) также указывает на эту перестройку. Увеличение количества Th1 ($CD3^+ / IL2^+$, $CD3^+ / TNF\alpha^+$ и $CD3^+ / \gamma IFN^+$), вероятно, привело к уменьшению нарушения соотношения между Th1 и Th2- лимфоцитами и переключению на Th1-тип иммунного реагирования. Увеличение количества Th2-клеток ($CD3^+ / IL4^+$) усиливало противовоспалительный эффект и неспецифическое действие вакцин против гриппа, гемофильной и пневмококковой инфек-

ций. В результате иммунологической перестройки дети стали реже болеть острыми заболеваниями респираторного тракта.

Таким образом, иммунизация 2-мя или 3-мя комбинациями выбранных вакцинных препаратов оказывает как специфическое, так и неспецифическое действие на иммунную систему, в результате чего у детей из ДР и ДОУ снижается частота ОРЗ.

Безопасность комбинированной вакцинации. У воспитанников ДР местные и общие реакции на вакцинацию не регистрировались. Среди детей, посещающих ДОУ, местная реакция в виде гиперемии и болезненности в месте инъекции зарегистрирована у одного ребенка (1,8%), общая – в виде повышения температуры до 38,5° С – зафиксирована у 3-х детей (5,4%), привитых комбинацией «Пневмо-23» и «Грипполом». Присоединение ОРЗ на вакцинальном фоне отмечено у одного ребенка в группе привитых комбинацией из 3-х вакцин воспитанников ДР (6,7%), у одного ребенка в группе сравнения (3,1%) и одного привитого комбинацией из 2-х вакцин ребенка из ДОУ (1,8%). Таким образом, все зарегистрированные реакции относились к числу нормальных реакций.

С помощью элементов **медико-экономического анализа** нами проведена оценка фармако-экономической эффективности выбранных схем вакцинации в ДР и ДОУ.

По нашим данным, воспитанники ДР до вакцинации госпитализировались с ОРЗ чаще, чем дети, посещающие ДОУ, соответственно количество койко-дней и затраты на их стационарное лечение были достоверно выше (24,5±3,5 койко-дня, 31 448,2 руб.; 5,2±0,6 койко-дня, 6 674,72 руб. соответственно).

Нами установлено, что после вакцинации число госпитализаций и количество койко-дней в группе детей из ДР, привитых «Грипполом», не изменилось. Напротив, в группах воспитанников, привитых 2-мя и 3-мя вакцинами, выявлено статистически достоверное снижение данных показателей (табл. 7, 9).

Таблица 9

Расчет экономической эффективности вакцинации в сравниваемых группах воспитанников ДР (руб.)

Схемы вакцинации и среднее число койко-дней на одного ребенка (M ± m)					
«Гриппол», n = 32		«Гриппол» и «Пневмо-23», n = 13		«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ», n = 15	
До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
13,3 ± 2,2	14,9 ± 2,5	37,3 ± 9,6	1,11 ± 1,1	23,3 ± 6,1	4,0 ± 1,9
Разница показателей в группах до и после вакцинации					
0		36,2		19,3	
Экономическая эффективность вакцинации на 1-го больного в год					
(14,1 × 1 283,6*) + 200** = 18 298,76		(36,2 × 1 283,6*) – (200 + 840)** = 45 426,32		(19,3 × 1 283,6) – (200 + 840 + 410)** = 23 323,48	

Примечание: * – стоимость объема работ инфекционного отделения ГKB № 40 по ОРЗ с сопутствующими заболеваниями, прошедших по реестрам за период 2008 года (6 мес.); ** – стоимость вакцин в рублях, использованных в исследовании

Из таблицы 9 следует, что вакцинация «Грипполом» ЧБД из ДР не снижает объема затрат на стационарное лечение. Две другие схемы вакцинации воспитанников ДР, несмотря на большее количество материальных затрат на вакцинные препараты, имеют безусловную экономическую выгоду.

Экономическая эффективность вакцинации на 1-го больного в год при использовании комбинированных схем у ЧБД, посещающих ДОУ, представлена в таблице 10.

Таблица 10

Расчет экономической эффективности вакцинации в сравниваемых группах детей из ДОУ (руб.)

Схемы вакцинации и среднее число койко-дней на одного ребенка (M ± m)					
Группа контроля, n = 40		«Гриппол» и «Пневмо-23», n = 55		«Гриппол», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ», n = 20	
1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
3,3 ± 0,5	2,18 ± 0,5	6,3 ± 1,1	2,19 ± 1,15	6,1 ± 1,2	0
Среднее число койко-дней в год		Разница показателей в группах до и после вакцинации			
2,74		4,11		6,1	
Экономическая эффективность вакцинации на 1-го больного в год					
2,74 × (1 283,6* + 558**) = 5 045,98		4,11 × (1 283,6* + 558**) – (200 + 840)*** = 6 528,98		6,1 × (1 283,6* + 558**) – (200 + 840 + 410)*** = 9 783,76	

Примечание: * – стоимость объема работ инфекционного отделения ГКБ № 40 по ОРЗ с сопутствующими заболеваниями, прошедших по реестрам за период 2008 года (6 мес.); ** - стоимость оплаты 1-го дня больничного листа матери по уходу за ребенком, находящимся в стационаре; *** – стоимость вакцин в рублях, использованных в исследовании

На основании полученных в работе результатов можно сделать заключение о том, что комбинированная вакцинация детей (против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций) обоснована не только клинически, но и целесообразна экономически.

ВЫВОДЫ

1. Общей закономерностью иммунного реагирования до вакцинации у ЧБД из ДР и ДОУ является направленность иммунного ответа по Th2-типу, высокий уровень моноцитов, их поглотительной активности и низкие показатели стимулированных CD3⁺ / IL2⁺ клеток. Установлены различия в параметрах, характеризующих иммунный статус ЧБД в сравниваемых коллективах, заключающиеся в снижении показателей стимулированных CD3⁺ / γIFN⁺ - CD3⁺ / TNFα⁺ - лимфоцитов у детей из ДОУ и высоком уровне CD3⁺ / IL4⁺ клеток в ДР.
2. Независимо от места пребывания ЧБД после иммунизации комбинацией из 2-х и 3-х вакцин получено снижение частоты госпитализаций, количества

курсов АБ и длительности эпизода болезни по сравнению с иммунизацией «Грипполом» и непривитыми детьми, что позволило через год после проведения иммунизации вывести из группы ЧБД всех детей из ДР и 93,3 % детей из ДООУ. Наибольшая эпидемиологическая эффективность в отношении числа ОРЗ на одного ребенка в год достигнута у детей, привитых комбинацией из 3-х вакцин, что подтверждено значением КЭ и ИИ в обоих детских коллективах.

3. В структуре микробного пейзажа носоглотки ЧБД из организованных коллективов, независимо от условий пребывания, установлено преобладание капсульного варианта *H. influenzae*. Иммунизация против гемофильной и пневмококковой инфекций детей в этих коллективах сокращает длительность бактерионосительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*. Среди не привитых против гемофильной инфекции детей ДР, доля постоянных бактериовыделителей *H. influenzae* в 8 раз выше, чем в ДООУ.
4. Доказано, что вакцинация комбинацией из 3-х вакцинных препаратов с целью снижения респираторной заболеваемости в ДР и ДООУ оказывает как неспецифическое, так и специфическое иммунотропное действие. Через 6 мес. после иммунизации установлено увеличение количества Th1-лимфоцитов ($CD3^+/TNF\alpha^+$ и $CD3^+/\gamma IFN^+$) в группе привитых 3-мя вакцинами в ДООУ, уровня титра специфических антител к *H. influenzae*. и Th2-клеток ($CD3^+/IL4^+$) в обоих наблюдаемых коллективах.
5. Комбинация вакцин против гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекций у детей в ДР и ДООУ является безопасной. Все зарегистрированные после иммунизации реакции относились к числу нормальных, и частота их развития не отличается от литературных данных.
6. Установлено, что при иммунизации воспитанников ДР «Грипполом» и «Пневмо-23» экономия материальных средств на стационарном лечении одного больного в год составляет 45 426,32 рублей, при иммунизации «Грипполом», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» – 23 323,48 рубля. В ДООУ на каждом предотвращенном случае госпитализации больного с ОРЗ при иммунизации «Грипполом» и «Пневмо-23» государство экономит 6 528,98 рублей, при использовании «Гриппола», «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» – 9 783,76 рубля. Вакцинация детей из ДР «Грипполом» не снижает число госпитализаций и объем материальных затрат на стационарное лечение детей с ОРЗ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики частых ОРЗ и снижения частоты бактерионосительства гемофильной палочки и пневмококка ЧБД из организованных коллективов с 2-х до 5-ти лет независимо от условий пребывания должны вакцинироваться против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций, старше 5-ти лет – против гриппа и пневмококковой инфекции.
2. Перед проведением комбинированной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций у ЧБД нет необходимости в микробиологическом обследовании отделяемого из носоглотки.

3. Комбинированную схему вакцинации ЧБД рекомендуется проводить однократно, одномоментно, путь введения вакцин внутримышечный, вакцины вводятся в разные участки тела в дозе 0,5 мл. спустя 2 недели после острого заболевания или обострения хронического заболевания.
4. При внедрении программ комбинированной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной типа *b* инфекций для профилактики частых ОРЗ у ЧБД из ДР и ДОО страховые компании и региональные фонды обязательного медицинского страхования могут получить прямую экономическую выгоду.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Будалина С.В.** Влияние вакцин «Акт-ХИБ» и «Пневмо-23» на уровень носительства *H.influenzae* и *S.pneumoniae* у детей в детских учреждениях закрытого типа /С.В. Будалина // Аллергология и Иммунология в Педиатрии. – 2006, №2-3 (9) - С. 63
2. Царькова С.А. Эффективность антибактериальных вакцин в профилактике рецидивирующих респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста/ С.А. Царькова, **С.В. Будалина** // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Материалы конгр. -2006. – С. 182.
3. **Будалина С.В.** К вопросу об эффективности специфической вакцинопрофилактики частых респираторных инфекций у детей / С.В. Будалина, С.А. Царькова // Уральский медицинский журнал. -2006.- №5- С. 33-38.
4. Лавриненко В.Е. Характеристика специфического иммунитета к *H.influenzae* / В.Е. Лавриненко, Л.Я. Козлова, **С.В. Будалина** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 62-й Всерос. конф. молодых ученых и студентов с международным участием. 24-26.IV.2007. – С. 105.
5. **Будалина С.В.**, Царькова С.А. Эффективность использования «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» для профилактики частых респираторных заболеваний у детей в закрытых детских учреждениях / С.В. Будалина, С.А. Царькова // «Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период»: Сб. науч.-практ. работ. –Екатеринбург, – 2008. – С 154-161.
6. **Будалина С.В.**, Царькова С.А., Шилова В.П. Значение иммунизации «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в профилактике частых респираторных заболеваний у детей из закрытых детских учреждений /С.В. Будалина, С.А. Царькова, В.П. Шилова // «Педиатрическая фармакология» – 2007. –Т.4, №4. – С. 20-25.
7. **Будалина С.В.** Анализ экономической эффективности различных схем вакцинации у воспитанников домов ребенка, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями / С.В. Будалина, С.А. Царькова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Материалы VII Конгресса детских инфекционистов России, Москва, 3-5 декабря 2008 г. – СПб.: Специальная литература, 2008. – С. 33.
8. **Будалина С.В.** Применение комбинации вакцин «Пневмо-23» и «Гриппола» у часто болеющих детей в закрытых специализированных учреждениях» / С.В.

Будалина, С.А. Царькова // «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Материалы VI Рос. Конгресса – М., 2007. – С. 75-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДОУ – дошкольные образовательные учреждения
ДР – дома ребенка
ИИ – инфекционный индекс
КЭ – коэффициент эффективности
ПИ – пневмококковая инфекция
НСТ – нитросиний тетразолий
ОРЗ – острые респираторные заболевания
ЧБД – часто болеющие дети
CD3 – рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD4 – рецептор, определяющий Т-хелперы
CD8 – рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
IL – интерлейкин
NK – натуральные киллеры
Th1 – хелперы первого типа
Th2 – хелперы второго типа
TNF – фактор некроза опухоли

БУДАЛИНА СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНИЗАЦИИ ЧАСТО
БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

14.00.09 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 21.04.2009 г.

Подписано в печать 21.04.2009г. Формат 60x84 1/16 Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 58.
Отпечатано в типографии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

