

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1431

Е.Г. Бокучава¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}¹ Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями

Контактная информация:

Бокучава Екатерина Григорьевна, аспирант отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: ekaboka@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Единственным способом снижения заболеваемости инфекциями, управляемыми вакцинацией, и предотвращения развития эпидемий на современном этапе является 95% охват населения профилактическими прививками. Это означает, что вакцинации подлежат не только здоровые, но и страдающие различными заболеваниями дети.

Цель: обосновать необходимость проведения специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями. **Пациенты и методы.** Проведен сравнительный анализ переносимости полимер-субъединичных вакцин отечественного и зарубежного производства у 335 детей в возрасте 3–17 лет с различными аллергическими болезнями. Исследование проведено в течение трех эпидемических сезонов — 2011–2014 г. Анализировались переносимость вакцинации, течение основного заболевания и частота острых респираторных инфекций в течение 1 года после иммунизации. Оценивался специфический иммунный ответ через 1 и 6 мес после вакцинации. **Результаты.** Во всех группах детей — и здоровых, и с аллергическими болезнями — меньшее количество, а также выраженность слабых местных и общих реакций отмечены в группе иммунизированных вакциной отечественного производства. Также выявлено отсутствие достоверных отличий в иммуногенности противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства. Кроме того, при иммунизации больных как с бронхиальной астмой, так и с атопическим дерматитом уровень поствакцинального иммунитета оставался на высоком уровне. Не выявлено ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа. Снижение частоты обострения бронхиальной астмы было связано со снижением частоты острых респираторных инфекций. **Заключение.** Вакцинация здоровых, а также детей, больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, является необходимым и безопасным мероприятием, значительно повышающим эффективность проводимого лечения у больных различными аллергическими болезнями, снижающим частоту гриппа и острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: противогриппозные вакцины, аллергические болезни, вакцинопрофилактика гриппа, острые респираторные инфекции, грипп.

(Для цитирования: Бокучава Е. Г., Намазова-Баранова Л. С. Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 473–480. doi: 10.15690/pf.v12i4.1431)

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным разных авторов, распространенность аллергических болезней в регионах России составляет 15–30%, а в некоторых экологически неблагоприятных районах достигает 40–50%. Особенно тревожен постоянный рост частоты распространенности аллергических болезней у детей. Только за период с 1998 по 2003 г. абсолютное число детей с аллергическими болезнями в возрасте от 0 до 15 лет увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15–17 лет) — в 3,6 раза [1, 2].

На сегодняшний день наиболее распространенными аллергическими болезнями у детей являются бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит.

Бронхиальная астма — одно из наиболее распространенных аллергических болезней в детском возрасте, от которого страдают 235 млн человек во всем мире. Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, обуславливающее развитие бронхиальной гиперреактивности, — приводит к специфической клинической картине: повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству заложенности в груди и кашлю, особенно по ночам или ранним утром. Эти симптомы, как правило, связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой — спонтанно либо в результате лечения. В основе развития бронхиальной

астмы лежит хроническое (аллергическое) воспаление бронхов, в котором принимают участие многие клетки — тучные, эозинофилы, Т лимфоциты. В большинстве случаев астма у детей является первичным аллергическим заболеванием, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм. Но при этом (из-за наличия гиперреактивности бронхов) обострения бронхиальной астмы могут возникать под воздействием разных факторов — аллергической и неаллергической природы. Неаллергическими факторами часто служат острые респираторные вирусные инфекции, такие как грипп, парагрипп, риновирусная инфекция и т.д. [1, 3, 4].

Грипп — опасная инфекционная болезнь по тяжести течения и последующим осложнениям [5]. По своей социальной значимости грипп занимает первое место среди всех болезней человека [6]. Особенно тяжело страдают дети с хроническими заболеваниями сердца, бронхолегочной и эндокринной системы. У детей с бронхиальной астмой грипп закономерно вызывает обострение — приступ бронхоспазма, даже если ребенок до этого находился в длительной ремиссии [4].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер, проводить вакцинацию лицам из групп высокого риска следует ежегодно, поскольку это наилучшая и наиболее экономически эффективная стратегия снижения заболеваемости и смертности вследствие высококонтагиозной инфекции [7–9].

Несмотря на то, что, по рекомендации ВОЗ, пациенты, страдающие бронхиальной астмой, должны ежегодно вакцинироваться против гриппа, на практике это не имеет широкого применения [10]. Причиной могут служить как незнание со стороны больных, так и нежелание самих аллергологов осуществлять вакцинацию. Хотя известно, что единственное противопоказание для прививок про-

тив гриппа — наличие в анамнезе тяжелых системных аллергических реакций на белок куриного яйца, что встречается крайне редко [11, 12].

Цель исследования: обосновать необходимость проведения специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями.

МЕТОДЫ

Место проведения

Настоящее открытое сравнительное исследование проводилось на базе двух отделений ФГБУ «НЦЗД» МЗ РФ: отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделения восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания.

Условия проведения

Исследование охватило три эпидемических сезона — 2011/2012, 2012/2013 и 2013/2014 гг.

Критерии включения:

возраст ребенка от 3 до 18 лет, отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению (отсутствие тяжелых системных реакций на белок куриного яйца), отсутствие острого инфекционного и соматического заболевания или обострения хронического заболевания в период менее 1 мес с момента обращения в клинику, подписанное информированное согласие одного из родителей участника (мать или отец) и/или самого участника вакцинации в возрасте старше 14 лет, комплаентность пациента.

Распределение по группам

Все дети были рандомизированы в 4 группы:

- дети группы А вакцинированы полимер-субъединичной вакциной отечественного производства, в состав которой входит иммуномодулятор (Полиоксидоний);

E.G. Bokuchava¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Health Ministry, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Specific and Nonspecific Immunoprophylaxis of Respiratory Infections and Flu in Children with Allergic Diseases

Relevance. The only way to reduce the incidence of vaccination-controlled infections and to prevent epidemics at the current stage is a 95% preventive vaccination coverage. It means that not only healthy children are subject to vaccination, but also children with various diseases. **Object:** to justify the need of specific and nonspecific immunoprophylaxis of respiratory infections and flu for children with allergic diseases. **Patients and methods.** Comparative analysis of domestic and foreign-made polymer subunit vaccine tolerance was conducted among 335 children aged 3–17 years with various allergic diseases. The research was conducted during three seasons of epidemics — 2011–2014 years. The subjects of analysis were vaccination tolerance, course of the underlying disease and the frequency of acute respiratory infections within one year after immunization. Specific immune response was assessed 1 and 6 months after vaccination. **Results.** The lower quantity and severity of weak local and general reactions was observed in all groups of children (both healthy and with allergic diseases) immunized by the domestic vaccine. No significant differences in immunogenicity of domestic and foreign-made influenza vaccines were detected. Furthermore, the level of postvaccination immunity remains high after immunization of patients with both bronchial asthma and atopic dermatitis. No cases of exacerbation of chronic disease associated with influenza vaccination are detected. Reduction of bronchial asthma frequency was associated with a reduction of acute respiratory infections frequency. **Conclusion.** Vaccination of healthy children and children with bronchial asthma and atopic dermatitis is an essential and secure measure that increases the efficiency of patients with current treatment of various allergic diseases and decreases the frequency of flu and acute respiratory infections.

Key words: influenza vaccines, allergic diseases, influenza vaccination, acute respiratory infections, flu.

(For citation: Bokuchava E. G., Namazova-Baranova L. S. Specific And Nonspecific Immunoprophylaxis Of Respiratory Infections And Flu In Children With Allergic Diseases. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (4): 473–480. doi: 10.15690/pf.v12i4.1431)

- дети группы В — полимер-субъединичной вакциной зарубежного производства, не имеющей в своем составе иммуномодулятора;
- дети группы С получали полимер-субъединичную вакцину зарубежного производства + отдельно иммуномодуляторы (бактериальные лизаты);
- дети группы D — только иммуномодуляторы (бактериальные лизаты).

В каждую группу были включены пациенты, страдающие бронхиальной астмой (I подгруппа), atopическим дерматитом (II подгруппа), а также практически здоровые дети (III — подгруппа сравнения).

Методы регистрации исходов

При формировании групп использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

Характеристика препаратов, используемых в исследовании

1. Отечественная гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина отечественного производства (Гриппол Плюс, ООО «НПО Петровакс Фарм»). Вакцина включает высокоочищенные протективные антигены (не менее 5 мкг) гемагглютинаина и нейраминидазы, выделенные из актуальных штаммов вирусов гриппа типов А и В (соответственно сезону), выращенных на куриных эмбрионах, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом — N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (азоксимера бромид). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг азоксимера бромида. Вакцина не содержит консервантов.
2. Полимер-субъединичная вакцина (Инфлювак) производства компании Abboott Biologicals B.V. (Нидерланды) представляет собой трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вируса гриппа (по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех вирусов гриппа А и В), выращенных на куриных эмбрионах. Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ [7, 13].
Основное отличие вакцины отечественной от зарубежной и других инактивированных противогриппозных

вакцин — наличие оригинального иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг гемагглютинаина до 5 мкг (табл. 1). Иммуноадьювант азоксимера бромид, с одной стороны, обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы в форме вируса, близкой к нативной, с другой — стимулирует выработку эффективного специфического ответа.

Азоксимера бромид (полиоксидоний) — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазы с молекулярной массой ~100 кД. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Усиливает взаимодействие между Т и В лимфоцитами. Активирует лимфоидные клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного иммуноглобулина (Ig) А. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых лиц и детей, а также у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии [12, 13].

Рибомунил, также использованный нами в исследовании, представляет рибосомально-протеогликановый комплекс наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета). Входящие в состав препарата рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, введение которых в организм вызывает образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны (*K. pneumoniae*) стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется усилением фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышением факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных IgA, интерлейкина 1, а также альфа- и гамма-интерферонов [12].

Методы

Всем пациентам, обратившимся по поводу вакцинации, было проведено комплексное обследование: общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое.

Задачей нашего исследования была оценка эффективности и переносимости полимер-субъединичных про-

Таблица 1. Сходство и отличия вакцин отечественного и зарубежного производства

Зарубежная вакцина (Инфлювак)	Отечественная вакцина (Гриппол Плюс)
Сходство	
1. Трехвалентные инактивированные субъединичные вакцины; содержат очищенные поверхностные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу 2. Вирусные штаммы: А (H3N2; H1N1) и В 3. Рекомендованы для вакцинации детей с 6 мес и взрослых 4. Не содержат консерванта 5. Вводятся внутримышечно и подкожно	
Различия	
1. По 15 мкг гемагглютинаина каждого штамма 2. Не содержит адьюванта	1. По 5 мкг гемагглютинаина каждого штамма 2. Содержит водорастворимый иммуноадьювант (500 мкг)

тивогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, применяемых как в качестве монотерапии, так и в комбинации с иммуномодуляторами у детей с аллергической патологией, что осуществлялось путем наблюдения за детьми и анализа вопросников, которые заполняли родители после вакцинации. Оценивалось самочувствие ребенка, наличие местной или общей реакции на прививку, течение основного заболевания в течение 1 года, следующего за вакцинацией.

Для оценки иммуногенности вакцин у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 и 6 мес после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в реакции торможения геагглютинации по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Антигенную активность вакцины оценивали по показателю уровня сероковерсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител).

Статистический анализ

Полученные данные подвергались статистической обработке. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В клиническое исследование после получения информированного согласия родителей и детей (старше 14 лет) было отобрано 360 пациентов (4 группы), соответствующих критериям включения. В связи с некомплаентностью 25 (7%) пациентов выбыли из исследования, в связи с чем в данной работе представлены результаты клинического обследования, вакцинации и наблюдения 335 детей.

Гендерный состав был практически равномерным: 164 (49%) девочки и 171 (51%) мальчик. Средний возраст составил $9,9 \pm 3,9$ года. Из них практических здоровых 107 (32%), с бронхиальной астмой — 111 (33%), с атопическим дерматитом — 117 (35%; табл. 2).

Средняя длительность заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составила $3,5 \pm 1,27$, с кожными проявлениями — $3,7 \pm 0,84$ года. Частота обострений основного заболевания в группах детей с бронхиальной астмой составляла от 3 до 6, у детей с атопическим дерматитом — 3–4 раза в год. Стоит отметить, что обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были связаны с острыми респираторными инфекциями (ОРИ)/гриппом. У всех наблюдавшихся детей с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 мес и более до вакцинации, рецидивы болезни отмечались 2–3 раза в год продолжительностью 2–3 нед. Важно подчеркнуть, что в среднем заболеваемость ОРИ среди всех исследуемых пациентов отмечалась от 2 до 6 раз, при этом длительность болезни составляла от 7 до 13 дней.

Оценка переносимости вакцин

На основании полученных результатов наблюдения за общими и местными реакциями у привитых была дана оценка переносимости используемых вакцин.

Оценивались местные реакции — боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение. Считается, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети после 6 лет. Дети более младшего возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также нами расценивалось как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в табл. 3, суммарное количество пациентов со слабыми реакциями — в табл. 4.

Как видно из табл. 4, достоверных различий по группам не было. Следует отметить, что все наблюдаемые явления в месте инъекции относились к реакциям слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение первых 2 сут (табл. 5). Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых представлено в табл. 6.

Из полученных данных видно, что во всех группах детей — и здоровых, и с аллергическими болезнями — тенденция к наименьшему количеству и выраженности

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа А, n = 84 (%)	Группа В, n = 83 (%)	Группа С, n = 84 (%)	Группа D, n = 84 (%)	Всего, n = 335 (%)
Дети с БА	27 (32)	29 (35)	27 (32)	28 (33)	111 (33)
Дети с АтД	30 (36)	29 (35)	29 (35)	29 (35)	117 (35)
Здоровые дети	27 (32)	25 (30)	28 (33)	27 (32)	107 (32)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит.

Таблица 3. Степень выраженности местных реакций

Степень	Признаки		
	Объективные признаки (гиперемия, отек), см в диаметре	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции, сут
Слабая	< 2	Незначительные	< 2
Умеренная	От 2 до 8	Умеренные	2–3
Сильная	> 8	Значительные	> 3

Таблица 4. Число слабых местных реакций в исследуемых группах

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С	
	Общее число детей	Местные реакции (%)	Общее число детей	Местные реакции (%)	Общее число детей	Местные реакции (%)
Здоровые дети	27	3 (11)	25	4 (16)	27	4 (15)
Дети с БА	27	5 (18)	29	7 (24)	28	6 (21)
Дети с АтД	30	4 (13)	29	5 (17)	29	5 (17)
Всего	84	12 (14)	83	16 (19)	84	15 (18)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит. Достоверность различий (*p*) между показателями местных реакций > 0,05.

Таблица 5. Степень выраженности общих реакций

Степень	Признаки			
	Температура тела, °С	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,2–38,0	Незначительная	Незначительные	В день вакцинации
Умеренная	38,1–39,0	Умеренная	Умеренные	До 2 сут
Значительная	≥ 39,1	Сильная	Выраженные	> 2 сут

Таблица 6. Число общих слабых реакций в исследуемых группах

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С	
	Общее число детей	Общие реакции (%)	Общее число детей	Общие реакции (%)	Общее число детей	Общие реакции (%)
Здоровые дети	27	4 (15)	25	3 (12)	27	4 (15)
Дети с БА	27	4 (15)	29	5 (17)	28	6 (21)
Дети с АтД	30	5 (17)	29	8 (27,6)	29	5 (17)
Всего	84	14 (16,6)	83	16 (19)	84	15 (18)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит. Достоверность различий (*p*) между показателями общих реакций > 0,05.

местных и общих реакций отмечены в группе А, получавших отечественную гриппозную вакцину. Достоверных различий по группам детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом (в сравнении со здоровыми) не получено.

Кроме того, родители, чьи дети имели то или иное аллергическое заболевание, заполняли специальную форму, оценивающую течение основного заболевания в поствакцинальный период и в течение 1 года после вакцинации. Анализируя данные формы, можно утверждать, что ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа, не зафиксировано.

Оценка иммуногенности вакцин

Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (СРМР/ВВР/214/96). Антигенную активность вакцины в нашей работе характеризовали относительно показателей уровня сероконверсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител). Во всех исследуемых группах после проведенной вакцинации было зарегистрировано статистически достоверное нарастание титров антител. Наиболее иммуногенными оказались компоненты вакцин H1N1 и H3N2.

Однако, статистически достоверной разницы в иммунном ответе на разные вакцины в вышеуказанных группах (А, В, С) не отмечено.

Изучение иммуногенных свойств противогриппозных вакцин показало, что в группе привитых отечественной вакциной 4-кратный прирост титров антител ко всем трем серотипам находился в диапазоне 77–90%, в группе привитых зарубежной вакциной сероконверсия отмечалась у 77–91%. Кратность прироста титров антител после вакцинации по сравнению с исходным уровнем во всех группах была выше 2,5.

Известно, что для гарантированной защиты привитых от вируса гриппа и создания среди населения условий, обеспечивающих популяционный уровень защиты, препятствующий развитию эпидемического процесса, важной является длительность сохранения поствакцинального иммунитета. С этой целью было проведено исследование сывороток крови детей-участников, изъявивших желание сдать кровь повторно — через 6 мес с момента вакцинации (табл. 7, 8). Показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 мес.

Как видно из табл. 7, показатели иммуногенности достоверно не отличались между группами детей с аллер-

Таблица 7. Сравнительная характеристика уровня специфических антител между группами, $M \pm \delta$

Период	Группа	H1N1	H3N2	B
До вакцинации	A	90,52 ± 10,15	71,72 ± 9,65	53,96 ± 8,21
	B	81,77 ± 14,62	52,96 ± 8,95	34,17 ± 6,22
	C	84,75 ± 12,44	52,76 ± 8,77	32,17 ± 5,24
Через 1 мес	A	283,13 ± 28,07	156,34 ± 27,31	84,78 ± 12,35
	B	303,44 ± 29,99	159,58 ± 15,19	96,25 ± 11,71
	C	305,34 ± 29,79	149,58 ± 14,17	95,24 ± 10,61
Через 6 мес	A	190,90 ± 24,80	94,99 ± 18,21	56,79 ± 6,89
	B	188,54 ± 29,28	103,65 ± 17,93	47,13 ± 7,14
	C	179,44 ± 27,25	104,25 ± 17,94	47,73 ± 6,34

Примечание. Достоверность различий (p) специфических антител между группами A, B, C > 0,05. Достоверность различий (p) уровней специфических антител до/через 1 мес/через 6 мес после вакцинации < 0,05.

Таблица 8. Сравнительная характеристика уровня специфических антител у здоровых и больных, $M \pm \delta$

Период	Группа	H1N1	H3N2	B
До вакцинации	Здоровые	85,90 ± 17,02	88,46 ± 14,67	52,95 ± 5,4
	Дети с БА и АтД	87,37 ± 16,67	51,28 ± 12,61	41,38 ± 6,5
Через 1 мес	Здоровые	299,62 ± 23,8	158,97 ± 19,39	94,87 ± 7,36
	Дети с БА и АтД	287,5 ± 25,7	157,04 ± 17,97	86,84 ± 9,82
Через 6 мес	Здоровые	151,79 ± 15,4	91,15 ± 6,87	47,56 ± 8,28
	Дети с БА и АтД	177,89 ± 17,57	96,25 ± 5,72	55,53 ± 7,89

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит. Достоверность различий (p) между показателями специфических антител между здоровыми и больными детьми > 0,05. Достоверность различий (p) уровней специфических антител до/через 1 мес/через 6 мес после вакцинации < 0,05.

Таблица 9. Динамика изменений уровня общего иммуноглобулина (Ig) в сыворотке крови детей в процессе вакцинации

Показатель	IgA	IgM	IgG	IgE
Здоровые:				
• до вакцинации	1,28 ± 0,56	1,17 ± 0,56	9,47 ± 1,88	71,46 ± 18,5
• после вакцинации	1,37 ± 0,56	1,12 ± 0,46	9,57 ± 1,68	60,31 ± 12,24
С аллергией:				
• до вакцинации	1,15 ± 0,44	1,02 ± 0,34	9,08 ± 1,96	326,07 ± 80,16
• после вакцинации	1,23 ± 0,49	1,05 ± 0,36	9,39 ± 2,4	326,05 ± 76,55

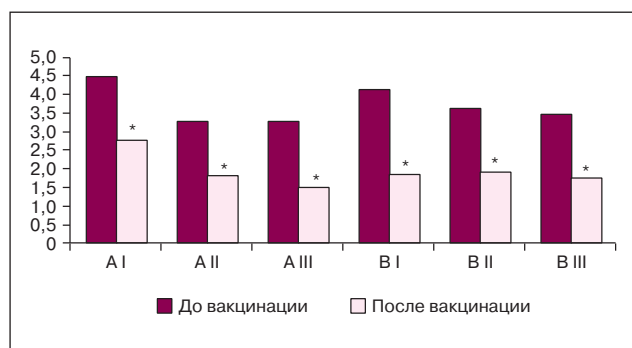
гией (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) в сравнении со здоровыми. Также отсутствовала достоверная разница в иммуногенности при сравнении детей, вакцинированных противогриппозной вакциной отечественного производства или зарубежным аналогом. Статистически значимых отличий по показателям иммуногенности между группами пациентов не зарегистрировано ни к одному из серотипов ($p < 0,05$). Так, уровень сероконверсии в группе А к трем серотипам по истечении 6 мес составлял 75–90%, в группе В — 74–90%. Уровень сероконверсии сохранялся у 77–90% в группе А, у 74–89% — в группе В, у 73–88% — в группе С. При этом отмечен значительный ($p < 0,05$) прирост титров специфических антител через 1 и 6 мес в группах здоровых и детей, страдающих аллергическими болезнями, привитых как отечественной, так и зарубежной вакциной.

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного, и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий. Кроме того, при иммунизации больных с аллергией (с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) уровень поствакцинального иммунитета оставался высоким.

Оценка уровня концентрации IgE

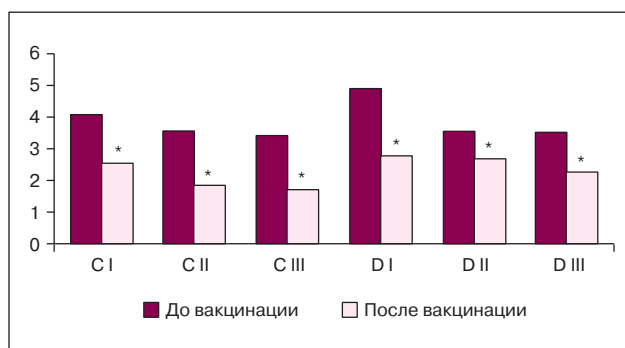
При первом обследовании детей с аллергической патологией уровень концентрации IgE в сыворотках крови привитых был значительно выше нормы, тогда как уровень других иммуноглобулинов оставался в пределах обычных возрастных значений. Определение Ig классов А, М, G, Е в динамике показало, что вакцины не оказывают существенного влияния на колебания концентрации иммуноглобулинов, в том числе и IgE (табл. 9).

Рис. 1. Частота острых респираторных инфекций до и после вакцинации в группах А и В



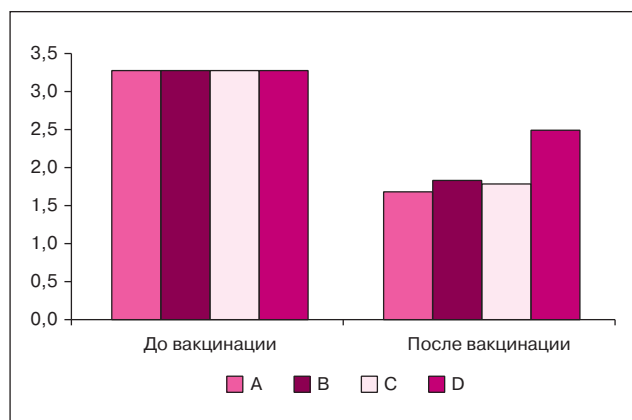
Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 2. Частота острых респираторных инфекций до и после вакцинации в группах С и D



Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 3. Сравнительный анализ частоты острых респираторных инфекций между группами



Оценка уровня заболеваемости респираторными инфекциями у детей, привитых против гриппа

На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ/гриппом за весь период наблюдения резко снизилось: за период наблюдения из 251 вакцинированного пациента 13 (9,16%) не заболели вообще, 46 (18,3%) заболели 1 раз, 192 (76,29%) перенесли ОРИ/грипп от 1 до 4 раз за год (при этом тяжелых эпизодов не отмечено; бактериальный генез инфекции, требующий применения антибактериальной терапии, также был достоверно ниже; $p < 0,05$). До вакцинации антибактериальная терапия назначалась в 57% случаев, после вакцинации — лишь в 14%.

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев гриппа за прошедший после вакцинации год зарегистрировано не было. Достоверной разницы между данными, полученными у вакцинированных детей в группах А, В и С через 1 год после вакцинации, не выявлено.

Таким образом, проведенный анализ показал низкий уровень заболеваемости у привитых детей. На фоне иммунизации частота острых респираторных заболеваний достоверно уменьшилась (рис. 1, 2). Но при этом в группах, где проводилась специфическая иммунопрофилактика отечественной/зарубежной вакцинами, значительно снизилась частота ОРИ в сравнении с детьми, получавшими только иммуномодуляторы (рис. 3).

После проведенного обследования и иммунизации дети всех исследуемых групп для контроля за течением

основного заболевания регулярно в течение последующих 12 мес находились под амбулаторным наблюдением.

По истечении указанного срока установлено, что у всех пациентов исследуемых групп отмечено увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и atopического дерматита и уменьшение частоты обострений более чем 2 раза, а также амбулаторных обращений к специалистам по поводу ОРИ — в 1,5 раза. Выявлено, что после иммунопрофилактики 26 (23%) детей с бронхиальной астмой получали ингаляционные глюкокортикостероиды в средних дозах (до вакцинации таких пациентов было 73; 66%), а 59 (53%) — низкие дозы (до вакцинации — 22; 19,6%). Топические глюкокортикостероиды до вакцинации получали 74 (63%) ребенка с atopическим дерматитом, после — 42 (36%). Не выявлено ни одного случая обострения заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа.

Важно отметить, что в ходе проведенной работы нежелательных побочных явлений и аллергических реакций не отмечено. Оценка безопасности вакцины показала ее хорошую переносимость больными.

Оценка влияния ранее проведенной вакцинации на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ

Также нами был проведен анализ влияния ранее осуществлявшейся вакцинации ребенка и членов его семьи на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ.

Так, перед началом эпидсезона ранее вакцинировались 191 (57%) ребенок и 168 (50%) членов их семей. Следует отметить, что в группе детей с аллергической патологией ранее вакцинировались против гриппа 42%, а в группе здоровых — почти в два раза больше — 79%. Такая же картина отмечается среди членов их семей, где у пациентов с аллергическими болезнями проводили иммунизацию против гриппа только 45%, а среди здоровых — 61% родителей и других родственников.

Таким образом, дети из группы практически здоровых, в том числе члены их семьи, практически в 1,5 раза чаще вакцинируются от гриппа в сравнении с детьми с аллергической патологией, что подтверждает ошибочное распространенное мнение о том, что от вакцинации детей с аллергической патологией лучше воздержаться.

Таблица 10. Частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) до начала и после проведения вакцинации

Частота ОРИ	I группа (n = 144)	II группа (n = 23)	III группа (n = 168)
До	4,0 ± 0,27*	3,38 ± 0,73	2,93 ± 0,09*
После	2,71 ± 0,74**	2,16 ± 0,17**	1,78 ± 0,09**

Примечание. Достоверность различий между показателями частоты ОРИ до и после вакцинации: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Для анализа влияния предшествующей вакцинации на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ все исследуемые ($n = 335$) были разделены на три группы:

- I ($n = 144$) — ребенок и члены его семьи ранее не вакцинировались от гриппа;
- II ($n = 23$) — ребенок вакцинирован ранее, но не привиты члены его семьи;
- III ($n = 168$) — ребенок и члены его семьи ранее вакцинированы против гриппа.

При сравнении частоты острых респираторных инфекций в исследуемых группах до начала исследования отмечено, что дети III группы достоверно реже болели ОРИ и гриппом, чем дети I группы (табл. 10).

В рамках данной работы обнаружено, что у детей, которые вакцинировались повторно от гриппа, частота ОРИ была намного ниже по сравнению с той группой, где вакцинация проводилась впервые. Такая же картина наблюдалась при сравнении данных частоты обострения основного заболевания между исследуемыми группами.

По результатам исследования начального уровня специфических антител титры H3N2 и В в группах детей, где вакцинация проводилась повторно, были выше, чем среди впервые прививаемых. Анализируя данные уровня специфических антител через 1 мес, мы отметили достоверное нарастание титров антител, в основном H1N1 и H3N2, которые сохранялись до 6 мес. Достоверной разницы в уровнях специфических анти-

тел после вакцинации (как первичной, так и повторной) не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтвердили необходимость проведения иммунизации среди детей с аллергическими болезнями. Установлено, что своевременная вакцинация детей от гриппа способствует снижению объема проводимой базисной противовоспалительной терапии. Иммуномодулятор азоксимера бромид, входящий в состав полимер-субъединичной вакцины отечественного производства, и бактериальные лизаты стимулируют специфический иммунный ответ прививаемого, при этом повышают общую резистентность организма к другим респираторным инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вакцинация детей, как здоровых, так и больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, является необходимым и безопасным мероприятием, а ее проведение у пациентов с различными аллергическими заболеваниями значительно повышает эффективность проводимого лечения, снижает частоту и длительность ОРИ/гриппа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова-Баранова Л.С., Торшоева Р.М., Ботвиньева В.В., Таги-заде Т.Г., Таранушенко Т.Е. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (1): 13–17.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. *Детская аллергология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 688 с.
3. Gustafsson D., Sjöberg O., Foucard T. et al. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000; 55: 240–245.
4. Баранов А.А., Хаитов Р.М. *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров*. Москва: Союз педиатров России. 2011. С. 33.
5. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. *Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний*. М.: Медицина для всех. 2002. 152 с.
6. URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4/en/
7. Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей. Материалы 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», 29–31 мая 2001 г. Москва: ВИНТИ. 2001. С. 307.
8. URL: <http://pharmso.ru/news-2901.html>
9. URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html
10. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. *Weekly Epidemiological Record*. 2012; 75: 281–288.
11. European Scientific Working group on Influenzae. URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>
12. Зверев В.В., Хаитов Р.М. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство*. Москва. 2014. С. 110.
13. Караулов А.В. *Полиоксидоний в клинической практике*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 136.