

24. Fisher H. B., Devlin M. W., Gnabasiak J. New Immunotype Schema for *Pseudomonas aeruginosa* Based on Protective Antigens. *Journal of bacteriology*. 1969; 98 (2): 835 – 836.
25. Medunitsyn N.V. *Vaccinology*. Moscow: Triada - X; 1999.
26. Kostinov M.P. ed. From preventive to therapeutic effect of vaccines against pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b infections in patients with bronchopulmonary pathology. Moscow: Human Health; 2007.
27. Plotkin S.A. Orenstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*, 6-th ed. Elsevier: 2012.

Вакцинирование детей с неврологическими нарушениями (обзор литературы)

С.П. Каплина (s.kaplina@mail.ru), С.М. Харит, Н.В. Скрипченко

ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме

Проблема поствакцинальных реакций на вакцины остается актуальной в течение многих лет. На сегодняшний день существует возможность вакцинопрофилактики детей с тяжелой патологией. Необходимость защиты детей с неврологической патологией от управляемых инфекций обусловлена высоким риском возникновения осложнений после перенесенных инфекций, от которых ребенок не был вовремя привит. В обзоре приводятся результаты исследований по безопасности, клинической и иммунологической эффективности вакцин против коклюша, дифтерии, кори и паротита у пациентов с патологией нервной системы. Имеющийся опыт показывает низкую частоту нежелательных явлений в поствакцинальном периоде при вакцинации детей с неврологическими нарушениями.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, патология нервной системы, поствакцинальные реакции, безопасность, эффективность

Vaccination for Children with Neurological and Genetic Violations (Literature Review)

S.P. Kaplina (s.kaplina@mail.ru), S.M. Kharit, N.V. Skripchenko

Research Institute for Childhood Infection of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg

Abstract

The problem reactions on vaccines remains actual during many years. To date there is possibility vaccination of children with heavy pathology. The necessity of defence of children with neurological pathology from the guided infections is conditioned by the high risk of origin of complications after the carried infections from that a child was not in time instilled. To the review the results of researches on safety, clinical and immunological efficiency of vaccines are driven against a whooping-cough, diphtheria, measles and parotitis for patients with pathology of the nervous system. Had an experience shows frequency of the undesirable phenomena in a period after vaccination of children with neurological violations.

Key words: vaccination, pathology of the nervous system, postvaccinal reaction, safety, efficiency

По оценкам ВОЗ, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать до 3 млн случаев смерти от управляемых инфекций.

Особенно тяжело переносят инфекции дети с отклонениями в состоянии здоровья, поэтому их необходимо вакцинировать, что нередко входит в противоречие с существующими противопоказаниями в наставлениях к вакцинам. Проблема поствакцинальных реакций после прививки остается актуальной в течение многих лет. При этом ряд исследователей высказываются за вакцинацию [1 – 4], другие считают прививки опасными для ребенка с нарушениями в развитии [5 – 7].

Наиболее часто у детей первого года жизни встречаются неврологические нарушения, в структуре которых ведущей является перинатальная па-

тология центральной нервной системы (ПЦНС), составляя 60 – 80% [8, 9]. Патологические постнатальные состояния, в том числе острая асфиксия усугубляют хроническую внутриутробную гипоксию и ухудшают исход поражения головного мозга. По данным авторов, в зависимости от гестационного возраста число подвергшихся асфиксии детей составляет от 10 до 60%, четверть из них впоследствии имеют стойкий неврологический дефицит [9, 10]. Дети с тяжелой перинатальной гипоксией дают, как правило, низкий процент выздоровления – не более трети детей. [11–13]. Около 2% новорожденных с тяжелыми заболеваниями ЦНС поступают в Дома ребенка на попечение государства [14].

Последствиями перинатального поражения ЦНС являются либо синдром нарушения внимания

с гиперактивностью (минимальная церебральная/ мозговая дисфункция – МЦД/ММД), либо тяжелые органические поражения. Число детей с минимальной церебральной дисфункцией колеблется в широких пределах, по данным отечественных и зарубежных авторов, от 10 до 30%, причем чаще у мальчиков. МЦД обусловлена остаточными проявлениями антенатального или раннего постнатального поражения головного мозга. В основном это выражается в возрастной незрелости (задержке этапов развития) отдельных высших психических функций мозга (внимание, память, речь, письмо, счет и т.п.) и в их дисгармоничном развитии. МЦД крайне вариабельна, с возрастом возможно улучшение. При инструментальном исследовании (НСГ, КТ, МРТ) в большинстве случаев структурные изменения в ЦНС не выявляются [15].

Органическое поражение мозга (ОПМ) является довольно частым диагнозом, при котором имеется первичная грубая патология корковых зон. Диагноз ОПМ не является нозологическим, он объединяет большое количество заболеваний и синдромов (по МКБ-10 это чаще всего «энцефалопатия неуточненная», G93.4 или «поражение головного мозга неуточненное», G93.9). Самостоятельными диагнозами при ОПМ являются лишь детский церебральный паралич (ДЦП, G80) и гидроцефалия (G91). Неблагоприятное воздействие во второй половине внутриутробного периода приводит к формированию более грубой патологии (церебральные параличи, эпилепсия, умственная отсталость). Определенное место в структуре ОПМ занимают врожденные пороки развития нервной системы, на долю которых приходится 25 – 30% в структуре всех пороков развития у детей [16, 17]. В структуре пороков ЦНС у детей чаще диагностируются врожденные микроцефалия и гидроцефалия, грыжи головного и спинного мозга (в основном spina bifida), а так же агенезия мозолистого тела. Данные нарушения могут являться основными и единственными, либо сочетаться с пороками сердца, конечностей, лицевого черепа. Большинство врожденных пороков ЦНС, как изолированных, так и сочетанных, характеризуются наличием симптоматической эпилепсии.

Само внутриутробное поражение мозга, независимо от его причины, вызывает нарушения и в формирующейся иммунной системе плода [18, 19]. Проблемам иммунологии перинатального периода посвящены циклы работ многих авторов.

У ребенка иммунная система находится в стадии формирования и этим определяется своеобразие ее реагирования на антигенную стимуляцию. Многие авторы указывают на иммунные нарушения у детей, перенесших гипоксию (О.В. Гончарова 2007; Т.Е. Зиновьева, 2008; В. Hupperts, 2004, J.I. Webster, 2002) в виде изменения количества и функций Т- и В-лимфоцитов, увеличение циркулирующих иммунных комплексов, концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-а в сыворотке крови, суб-

популяций лимфоцитов CD20+, CD4+, CD3+, CD8+, CD16+, CD95+, т.е. активацию цитокин-индуцированных и гуморальных реакций. Повышение уровня ИЛ-4, также как высокий уровень иммуноглобулинов Е, при сниженном содержании IgA и IgM, свидетельствует о Th2 типе иммунного реагирования у детей с поражением ЦНС [20 – 22]. Иммунный статус больных эпилепсией характеризуется наличием лабораторного синдрома иммунодефицита:

- иммуносупрессией субпопуляций Т-лимфоцитов и нарушением количественного соотношения между Т-хелперами и Т-супрессорами;
- снижением цитолитической активности естественных киллеров;
- угнетением функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов и В-лимфоцитов (по сравнению с пациентами имеющими пароксизмальные состояния неэпилептической природы) [23, 24].

О возможности формирования воспалительного процесса аутоиммунной природы в мозге детей, впоследствии страдающих ДЦП, пишут многие авторы (К.А. Семенова, 1996; В.Д. Левченкова, 1983; Е.С. Бондаренко, 1990; Г.Г. Шанько 2008 и др.). Неспецифическое воспаление аутоиммунной природы обусловлено реакцией гиперчувствительности замедленного типа, главную роль в которой играют Т-лимфоциты [25, 26]. Активные Т-лимфоциты сосредотачиваются в мозге, где поражают нервные клетки с нарушенной структурой и функционально ослабленные.

Необходимость защиты детей с неврологической патологией от управляемых инфекций обусловлена высоким риском возникновения осложнений после перенесенных инфекций. В соответствии с современными подходами к вакцинопрофилактике считается, что привиты могут быть практически все дети (Ю.М. Лобзин с соавт. 2012; М.П. Костинов, 2013, Т.В. Букина, 2007; В.Ф. Учайкин, 2004). Исследования, проводившиеся в последние десятилетия, показали, что дети с отклонениями в состоянии здоровья могут быть привиты как неживыми вакцинами (против дифтерии, коклюша, столбняка), так и живыми против кори и паротита, но требуют индивидуального подхода [27, 28]. Несмотря на это, педиатры остерегаются вакцинировать таких детей, оформляя необоснованные отводы или сдвигая график прививок на возраст 12 – 24 месяцев. Е. Pandolfi, с соавт. (2012) установили, что своевременность вакцинации детей с хроническими заболеваниями против дифтерии-столбняка-коклюша (АКДС), полиомиелита и гепатита В составила около 85% к 24 месяцам, в то время как против кори, паротита и краснухи (КПК) – 62% и сезонного гриппа – 59%. Дети с неврологическими заболеваниями получили первую дозу вакцины КПК позже, чем другие дети с патологией [29].

По результатам исследования Соловьевой И.Л. с соавт. А. (2006), уровень охвата вакцинацией

против кори и эпидемического паротита детей в декретированные сроки составляет 90,3% [30]. Исследование V.J. Greenwood с соавт., (2013) показывает, что дети с ДЦП имеют, как правило, неполную или отсроченную иммунизацию. В то же время, потребности в вакцинации этой категории больных гораздо выше, чем у здоровых детей [31]. Причинами несвоевременной вакцинации, помимо относительных медицинских противопоказаний, авторы называют отказы и перенос сроков вакцинации по желанию родителей (16,6%), боязнь поствакцинальных осложнений [32]. Наибольшие опасения, даже у медицинских работников, вызывает вакцина АКДС однако, еще в 1988 году при изучении факторов возможного риска синдрома внезапной смерти (СВС) после вакцинации АКДС при обследовании 129 834 детей было показано отсутствие повышенного риска СВС после иммунизации [33].

Изучение M.F. Daley с соавт. (2014) нежелательных явлений после вакцинации 201 116 детей вакциной АаКДС-ИПВ (бесклеточная вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка, и инактивированная против полиовируса) не выявило доказательств повышенного риска развития менингита/энцефалита; судорог; инсульта; синдрома Гийена-Барре; синдрома Стивенса-Джонсона; анафилаксии; других серьезных аллергических (кроме анафилаксии) реакций у привитых по сравнению с частотой этих состояний в популяции [34].

В работах Н.Д. Шмелевой (2006), О.Л. Ворониной (2008) показано, что сочетанное введение вакцин живой полиомиелитной, коревой-паротитной с АКДС или АДС-М достоверно снижает частоту поствакцинальных осложнений [35, 36]. Показано также, что афебрильные судороги встречаются с одинаковой частотой после всех прививок (15,1% при АДС-М, 19,3% – АКДС, 20,4% – коревой, 16,7% – ОПВ), что соответствует частоте судорожных состояний в популяции детей первых трех лет жизни и обусловлено не прививками, а невыявленной ранее неврологической патологией. Известно, что возраст 5-6 мес. и старше является возрастом, когда впервые реализуются приступы у детей с генетически обусловленной эпилепсией. Исследования последних лет подтвердили полигенный тип наследования афебрильных судорог, в настоящее время они не рассматриваются, как поствакцинальное осложнение. Фебрильные судороги, несмотря на наличие генетической предрасположенности, провоцируются высокой лихорадкой, а она может быть вызвана вакциной, как и другим антигенным стимулом, поэтому фебрильные судороги рассматривают в контексте поствакцинальной патологии.

Однако несмотря на традиционный взгляд о большей частоте фебрильных судорог после АКДС вакцины, 20 летний опыт показал, что их частота после коревой прививки выше [36]. Фебрильные судороги описывают в поствакцинальном периоде при применении вакцин, содержащих антиген коклюша, коревой компонент, и вакцины против

гриппа, при этом авторы указывают, что это негативное проявление отмечалось очень редко и, как правило, не вызывало ухудшение фонового тяжелого неврологического заболевания [37 – 39]. В то же время в США тестировали четырехкомпонентную вакцину, включающую коревой, паротитный, краснушный компонент и против ветряной оспы. Ретроспективное популяционное исследование по выявлению риска фебрильных судорог при одновременном введении четырехкомпонентной вакцины (по сравнению с трехкомпонентной вакциной и прививкой от ветряной оспы в тот же день) не выявило повышение риска ни в общей популяции детей (3,52 случая на 10 тыс. доз вакцины), ни в группе высокого риска (RR = 1,30, 95% ДИ 0,60 – 2,79). D. Pruna с соавт. (2014) изучили случаи энцефалопатии, развившиеся в поствакцинальном периоде, и доказали отсутствие причинно-следственной связи с вакцинацией.

В то же время имеются данные о высокой частоте нежелательных реакций, обострении неврологических синдромов и неудовлетворительном антителообразовании у детей с перинатальным поражением ЦНС, привитых АКДС-вакциной [37]. Однако в работе А.А. Голубковой с соавт. (2000) показана полная безопасность иммунизации детей с органическим поражением нервной системы при комбинированном применении вакцин [47].

А.И. Ольховиковым, О.В. Самариной, Н.В. Блат (2008) проведен анализ результатов вакцинации против коклюша бесклеточной вакциной 90 детей с тяжелой органической патологией ЦНС, из них 88 хорошо перенесли вакцинацию, у двоих отмечены головные боли, у одного с повышением температуры не выше 38,5 [40].

В последние годы широко внедряются многокомпонентные вакцины, которые разрабатываются для применения у маленьких детей, чтобы уменьшить число уколов. [41 – 43]. Отечественные исследователи также показали [44, 45] низкую реактогенность и безопасность комбинированной вакцины (дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная) у детей с неврологической патологией и часто болеющих. У 94% детей отмечалось бессимптомное течение поствакцинального периода, ни в одном случае не было поствакцинальных осложнений. С.Т. Ferreira с соавт. (2004) показали безопасность инактивированной вакцины против гепатита А у детей с синдромом Дауна [46].

При введении вакцин возникают закономерные иммунологические реакции, приводящие к формированию гуморального (для всех вакцин) и клеточного (для живых) иммунного ответа. Титр антител является суррогатным маркером оценки эффективности вакцинации и зависит от иммуногенности вакцины, дозы антигена, схемы введения, адъюванта, возраста прививаемых, генетических особенностей привитого [47 – 54].

У здоровых людей поствакцинальные противодифтерийные и противостолбнячные антиоксигенные IgG антитела синтезируются после полного комплекса прививок практически в 100%, только 10% привитых имеют низкие титры антител [55], в отличие от коклюшных, которые через год после первичного вакцинального комплекса АКДС-вакциной утрачивают 5 – 10%, через 3 – 13 лет – 67% и через 14 – 23 года – 83% привитых [56]. По данным Е.М. Зайцева с соавт. обследовавших подростков и взрослых, в реакции ИФА только 28% имели защитные титры противокклюшных IgG-антител, а в реакции агглютинации доля лиц с условно защитным уровнем антител была еще ниже и не превышала 9% [57].

При наличии перинатального поражения ЦНС, atopического дерматита, анемии внутриутробной инфекции, эффективность вакцинации снижается [58]. По мнению других авторов, вакцинопрофилактика у детей с хронической патологией достаточно эффективна [59,60] и может определяться и вводимой вакциной. Так, по данным одних авторов, дети с поражением нервной системы обладают достаточной способностью к антителогенезу, а иммунологическая активность АКДС-вакцины по сравнению с АДС-М-анатоксином по уровню противодифтерийного иммунитета выше. По данным других исследователей, защитные титры антител к дифтерии после трех введений анатоксина выявлялись только у 55% детей с тяжелым ППЦНС против 91,1% у здоровых детей ($p < 0,01$) [61]. В некоторых отечественных работах отмечают, что у детей с ППЦНС сохраняется способность к антителообразованию на вакцинные антигены, но с более поздним стартом индукции антител в защитных титрах.

После однократной коревой прививки серонегативными в среднем остаются 5% привитых, 9 – 12% детей, привитых против кори, вырабатывают антитела в низких титрах. Ежегодно происходит утрата иммунитета у 0,2 – 2,0% детей, а в группе с минимальными титрами антител (1:5 – 1:10) в течение двух лет могут утратить иммунитет до 30% привитых [62, 63]. В.А. Ляшенко с соавт. (2010) изучая отсроченные результаты вакцинации детей против кори и паротита показали, что средние титры антител у детей не изменялись в течение 10 лет. В работах Е.Н. Соловьевой и И.М. Лежень (2006), изучавших первичную вакцинацию детей против кори и эпидемического паротита отечественной дивакциной показана ее высокая безопасность и хорошая иммунологическая эффективность [30, 64].

На сегодняшний день только прогрессирующие заболевания нервной системы и афебрильные судороги в анамнезе являются обоснованным освобождением детей от АКДС вакцины, всех остальных рекомендуется вакцинировать всеми вакцинами, в том числе бесклеточной коклюшной. Однако приведенные данные свидетельствуют о нерешенности вопроса эффективности и безопасности вакцинации детей с различными неврологическими нарушениями, использования у них живых и неживых вакцин. Однако естественная инфекция для детей с неврологической патологией значительно опасней, чем вероятные поствакцинальные реакции, поэтому необходима разработка эффективной тактики иммунизации в зависимости от характера неврологических нарушений (ППЦНС, МЦД, органического поражения ЦНС, пороков развития ЦНС и т.д) и используемых вакцин. ■

Литература

1. Костинов М. П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Москва, 4 МПРЕСС. 2013: 432.
2. Семенов Б.Ф., Воробьев А.А., Егорова Н.Б. Ожидаемые перспективы вакцинологии до 2020 года. В кн.: Фундаментальные направления молекулярной медицины. Санкт-Петербург; 2005: 328 – 392
3. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хайтов Р.М. Вакцинопрофилактика в XXI веке: настоящее и будущее. Иммунология. 2009; 6: 324 – 325.
4. Таточенко В.К. Вакцинация детей в дополнение к календарю иммунопрофилактики. Лечащий врач. 2003;8: 55 – 59.
5. Багдужева З.Ш. Перинатальная энцефалопатия как фактор риска поствакцинальных реакций и осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2004: 22.
6. Медуницын Н.В. Вакцинология. Москва. Триада-Х, 2004: 448.
7. Эсаулenco Е.В., Коробочко М.Ю. Прививочные реакции и осложнения иммунопрофилактики. Санкт-Петербург; СПбГМУ; 2001: 39.
8. Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е., Философова М.С. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2000; 3: 57 – 59.
9. Лазуренко С.Б. Анализ структуры патологических состояний новорожденных детей, приводящих к инвалидизации и их отдаленные последствия. Российский педиатрический журнал. 2009; 1: 49 – 52.
10. Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я., Брюханова О.А. Последствия церебральной ишемии у детей раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2008; 6: 50 – 52.
11. Воробьева Е.А. Формирование здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка и детских домах, профилактика его нарушений: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Иваново; 2008: 38.
12. Володин Н.Н. Перинатальная психология и психиатрия. Том 1. Раздел: Психологические дисциплины Перинатальная психология. Москва. Академия; 2009: 301.
13. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А.И., Панов В.О. Инвалидность с детства: недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005; 3: 43 – 50.
14. Басманова Е.Д., Первошчикова Н.К. Состояние здоровья детей – сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. Российский педиатрический журнал. 2009; 4: 51 – 55.
15. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., Шумилина А.П. Современные представления о перинатальной энцефалопатии. Российский педиатрический журнал. 2001; 1: 31 – 34.
16. Алямовская Г.А., Кешинян Е.С. Особенности физического развития на первом году детей с массой при рождении менее 1500 г. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009; 3: 20 – 28.
17. Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Заболеваемость детей и инвалидность. Российский педиатрический журнал. 2008; 1: 32 – 35.
18. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. МЕДпресс-информ; 2013: 272.
19. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р., Жилина С.С., Макарова В.П., Коровкина Е.А. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике. Педиатрия. 2007; 3: 8 – 14.
20. Roncarolo M.G., Bacchetta R, Bordignon C., Narula S., Levings M.K. Type 1T regulatory cells. Immunol. Rev. 2001; 182: 68 – 79.

21. Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А., Новоселова М.П. Психоиммунные, метаболические нарушения и подходы к их коррекции у детей с синдромом дефицита внимания-гиперактивности. Материалы X Юбилейной конференции «Нейроиммунология» 28 – 31 мая, Санкт-Петербург. 2001; 2: 223 – 297.
22. Харит С.М., Черняева Т.В., Лакоткина Е.А. Опыт вакцинации часто болеющих детей. Вакцинация. 2004; 2: 6.
23. Зинковский К.Э. Клинико-патоморфологические, иммунологические изменения и их терапевтическая коррекция у больных с эпилепсией. Автореферат дисс ... канд. мед. наук. Москва; 2004: 24.
24. Калинина Е.В. Иммунометаболические нарушения и их коррекция у детей с эпилепсией, длительно получающих антиконвульсанты. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Курск; 2003: 22.
25. Гайсина Л. З. Особенности иммунного статуса и TNF-альфа при нестабильности генома у больных ранней резидуальной стадией детского церебрального паралича: Автореферат дисс ... канд. мед. наук. Казань; 2013: 133.
26. Долгих Г.Б., Иваничев Г.А. Церебральные сосудистые нарушения у детей с детским церебральным параличом и судорожным синдромом. Казанский медицинский журнал. 2008; 3 (89): 315 – 319.
27. Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Федорук С.И. Противодифтерийный иммунитет у детей после вакцинации АКДС-вакциной и АДС-М-анатоксином. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006; 1: 67 – 69.
28. Таточенко В.К. Безопасность вакцинации: современные данные. Педиатрическая фармакология. 2007;3: 73.
29. Pandolfi E., Carloni E., Marino M.G., Ciofidegliatti M.L., Gesualdo F., Romano M. et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine*. 2012; 30 (34): 5172 – 5178.
30. Соловьева И.Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита в, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном. Автореферат дисс... докт. мед. наук. Москва; 2006.
31. Greenwood V.J., Crawford N.W., Walstab J.E., Reddihough D.S. Immunisation coverage in children with cerebral palsy compared with the general population. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49 (2): E137 – E141.
32. Goldman G.S., Miller N.Z. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990 – 2010. *Human and Experimental Toxicology* 31; (10): 1012 – 1021.
33. Griffin M.R., Ray W.A., Livengood J.R., Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (10): 618 – 623.
34. Daley M.F., Yih W.K., Glanz J.M., Hambidge S.J., Narwany K.J., Yin R, Li L. et al. Safety of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus (DTaP-IPV) vaccine. *Vaccine*. 2014; 32 (25): 3019 – 24.
35. Шмельова Н.Д., Коломиец Н.Д., Тонко О.В., Ханенко О.Н. Изучение диапазона поствакцинальных клинических проявлений при введении АКДС вакцины. Настоящее и будущее последипломного образования: Материалы респ. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию БелМАПО. Минск. 2006; 2: 549 – 553.
36. Воронина О. Л. Клинико-иммунологическая характеристика заболеваний поствакцинального периода и разработка мер их профилактики: Автореферат дисс ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008: 137.
37. Махмудова Д.И., Низамова З.А. Течение поствакцинального периода и показатели сероконверсии у детей с перинатальным поражением ЦНС на АКДС и коревую вакцинацию. Врач-аспирант. 2011; 2.2: 372 – 381.
38. Sun Y., Christensen J., Hviid A., Li J., Vedsted P., Olsen J. et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA* 2012; 307: 823 – 831.
39. Principi N., Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert. Rev. Vaccines*. 2013; 12 (8): 885 – 892.
40. Ольховиков А.И., Самарина О.В., Блат Н.В. Вакцинация детей против коклюша с органической патологией центральной нервной системы. Уральский медицинский журнал. 2008; 4: 44 – 47.
41. Beyazova U., Yuksel N., Aksakal F.N., Camurdan A.D. Comparison of the reactogenicity of three different immunization schedules including diphtheria, tetanus, pertussis, *Haemophilus influenzae b* and polio vaccine in Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 2013.
42. Bonanni P., Sacco C., Donato R., Capei R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20 (5): 32 – 6.
43. Вдовицына Н.А., Ишеева Е.Н., Толпинская И.А. Оценка безопасности и реактогенности вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка. Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов в России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактика у детей». Москва; 2009: 26 – 27.
44. Снегова Н.Ф., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю., Салкина О.А., Смирнова Ю.В. Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В у детей с сопутствующими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2011; 1: 115 – 118.
45. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Сенникова Н.П., Чемакина Д.С. Опыт применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В у здоровых и детей с различными нарушениями здоровья. Педиатрическая фармакология. 2011; 4: 76 – 81.
46. Ferreira C.T., Leite J.C., Taniguchi A., Vieira S.M., Pereira-Lima J., da Silveira T.R. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (4): 337 – 40.
47. Голубкова А.А., Харитонов А.Н., Кетова И.Л., Гусев Н.М. Опыт комбинированного применения вакцин у детей с органическим повреждением нервной системы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2000; 5: 11.
48. Воронина О.Л., Харит С.М., Черняева Т.В., Фридман И.В. Характеристика заболеваний поствакцинального периода у привитых АКДС. Материалы VI Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактика у детей». Санкт-Петербург; 2007: 44.
49. Новикова О.В. Особенности формирования специфического иммунитета на противокоревую вакцинацию у часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе; 2001: 22.
50. Галазка М. Дифтерия. Иммунологические основы вакцинации. Женева: ВОЗ; 1993: 24.
51. Галазка М. Столбняк. Иммунологические основы вакцинации. Женева: ВОЗ; 1993: 39.
52. Бектимиров Т.А. Принципы оценки иммунологической эффективности вакцин. Биопрепараты. 2001; 1: 14 – 16.
53. Брико Н. И. Критерии оценки эффективности вакцинации. Лечащий врач. 2001; 3: 64 – 70.
54. Edwards K.M., Berbers G.A. Immune responses to pertussis vaccines and disease. *J. Infect. Dis.* 2014; 209 (1): 10 – 15.
55. Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Федорук С.И. и др. Противодифтерийный иммунитет у детей после вакцинации АКДС-вакциной и АДС-М-анатоксином. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006;1: 67 – 69.
56. Wendelboe A. M., Van Rie A., Salmaso S., Englund J. A. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (5): 58 – 61.
57. Зайцев Е.М., Мазурова И.К., Краснопрошина Л.И. Гуморальный противокклюшный иммунитет и распространенность коклюша в популяции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2009; 1: 56 – 58.
58. Liese J.G., Stojanov S., Peters A. et al. Duration of efficacy after primary immunization with bikenacellular pertussis vaccine. Abstract G-2050. Programs and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL; 2003.
59. Балаболкин И.И., Сюракшина М.В. Аллергические заболевания у детей и профилактические прививки. Лечащий врач; 2005; 9: 18 – 21.
60. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья. Педиатрическая фармакология. 2010; 2: 6 – 22.
61. Махмудова Д.И., Низамова З.А. Течение поствакцинального периода и показатели сероконверсии у детей с перинатальным поражением ЦНС на АКДС и коревую вакцинацию. Врач-аспирант. 2011;2.2: 372 – 38.
62. Заргарьянц А.И., Яковлева И.В., Селезнева Т.С., Свиридов В.В.; Белевская А.А. Длительность и напряженность поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори, паротита и краснухи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2005; 5: 15 – 19.
63. Зверев В.В., Юминова Н.В. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита. Вакцинация. 2000; 11 (5): 10 – 11.
64. Ляшенко В.А., Краснопрошина Л.И., Александер С.К., Сходова С.А. Отсроченные результаты вакцинации часто болеющих детей против кори и эпидемического паротита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2010; 2: 60 – 64.

Referens

1. Kostinov M. P., ed. Vaccination of children with impaired health condition: A Practical guide for physicians. Moscow: 4 MPress; 2013; 432 (in Russian).
2. Semenov B. F., Vorob'ev A. A., Egorova N. B. Expected prospects vaccinology till 2020. In: The Fundamental areas of molecular medicine. Saint-Petersburg; 2005: 328 – 392 (in Russian).
3. Semenov B.F., Zverev V.V., Haitov R.M. Vaccinal prevention in the XXI century: present and future. *Immunology*. 2009; 6: 324 – 325 (in Russian).
4. Tatchenko V.K. Vaccination of children in addition to the vaccination calendar. *Therapist*. 2003; 8: 55 – 59 (in Russian).

5. Bagdueva Z.Sh. Perinatal encephalopathy as a risk factor for post-vaccination reactions and complications: PhDofmed. sci. diss.Saratov; 2004: 22 (in Russian).
6. Medunitsyn N.V. Vaccinology. M. Triada-X, 2004; 448 (in Russian).
7. Esaulenko E.V., Korobochko M.Yu. Vaccination reactions and complications of immunization. Saint Petersburg; 2001: 39 (in Russian).
8. Shnitkova E.V., Burtsev E.M., Novikov A.E., Filosofova M.S. Neuro-psychic health of children who suffered perinatal damage to the nervous system. Journal of Neurology and psychiatry. 2000; 3: 57 – 59 (in Russian).
9. Lazurenko S.B. Analysis of the structure of pathological States of newborns, leading to disability and long-term effects. Russian Journal of Pediatrics. 2009; 1: 49 – 52 (in Russian).
10. Ahmadeeva E. N., Valiulina A. Ya., Bryuhanova O. A. Effects of the ischemia in infants. Russian Journal of Pediatrics. 2008; 6: 50 – 55 (in Russian).
11. Vorobeva E.A. Formation of health of children with perinatal lesions of the Central nervous system, brought up in children's homes and orphanages, prevention of the violation: PhD of med. sci. diss. Ivanovo; 2008: 38 (in Russian).
12. Volodin N.N. Perinatal psychology and psychiatry. Tom 1 Section: Psychological subject Perinatal psychology. Moskow. Academy; 2009: 301 (in Russian).
13. Barashnev Yu.I., Rozanov A.V., Volobuev A.I., Panov V.O. Disability in childhood: undifferentiated pathology of the nervous system and the role of abnormalities of brain development. Russian Gazette Perinatology and Pediatrics. 2005; 3: 43 – 50 (in Russian).
14. Basmanova E.D., Perevoschikova N.K. The health status of orphans and children left without parental care. Russian Journal of Pediatrics. 2009; 4: 51 – 55 (in Russian).
15. Palchik A. B., Shabalov N. P., Shumilina A. P. Modern concepts of perinatal encephalopathy. Russian Journal of Pediatrics. 2001; 1: 31 – 34 (in Russian).
16. Alyamovskaya G.A., Keshinyan E.S. Features of physical development in the first year of children with birth weight less than 1500g. Russian Gazette Perinatology and Pediatrics. 2009; 3: 20 – 28 (in Russian).
17. Albitskiy V.Yu., Zelinskaya D.I., Terletskaya R.N. Children's morbidity and disability. Russian Journal of Pediatrics. 2008; 1: 32 – 35 (in Russian).
18. Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn: MEDpress-inform; 2012: 272 (in Russian).
19. Andreeva L.P., Kuleshov N.P., Mutovin G.R., Zhilina S.S., Makarova V.P., Korovkina E.A. Hereditary and congenital diseases: contribution to children's morbidity and disability, and approaches to prevention. Pediatrics.2007; 3: 8 – 14. (in Russian).
20. Roncarolo M.G., Bacchetta R, Bordignon C., Narula S., Levings M.K. Type 1T regulatory cells. Immunol. Rev. 2001; 182: 68 – 79.
21. Yakovlev N.A., Slyusar T.A., Novoselova M.P. Psychoimmunity, metabolic disorders and approaches to their correction in children with attention deficit disorder-hyperactivity. Proceedings of the X Conferens «Neuroimmunology» 28-31 may, Saint Petersburg . 2001;V.2: 223-297 (in Russian).
22. Kharit S.M., Chernyaeva T.V., Lakotkina E.A. Experience of vaccination of sickly children. Vaccination. 2004; 2: 6 (in Russian).
23. Zinkovskiy K.E. Clinical and pathochemical, immunological changes and their therapeutic correction in patients with epilepsy. Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2004: 24 (in Russian).
24. Kalinina E.V. Immunometabolic disorders and their correction in children with epilepsy receiving long-anticonvulsants. Doctorate of med. sci. diss. Kursk; 2003: 22 (in Russian).
25. Gaysina L.Z. Features of immune status and TNF-alpha with genomic instability in patients with early residual stage of cerebral palsy. PhD of med. sci. diss. Kazan; 2013: 133 (in Russian).
26. Dolgih G.B., Ivanichev G.A. Cerebral vascular disorders in children with cerebral palsy and seizures. Kazan medical journal. 2008; 3 (89): 315 – 319 (in Russian).
27. Harseeva G.G., Moskalenko E.P., Fedoruk S.I. Anti-diphtheria immunity in children after vaccination with the DPT vaccine and ADT-M toxoid. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2006; 1: 67 – 69 (in Russian).
28. Tatchenko V.K. Safety of vaccination: current data. Pediatric pharmacology. 2007; 3: 73 (in Russian).
29. Pandolfi E., Carloni E., Marino M.G., Ciofidegliatti M.L., Gesualdo F., Romano M. et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. Vaccine. 2012; 30 (34): 5172 – 5178.
30. Soloveva I.L. The peculiarities of the vaccination process and ways to improve the effectiveness of vaccination against hepatitis b, measles, mumps in children with premorbid modified background. PhD of med. sci. diss. Moscow; 2006 (in Russian).
31. Greenwood V.J., Crawford N.W., Walstab J.E., Reddiough D.S. Immunisation coverage in children with cerebral palsy compared with the general population. J Paediatr Child Health.2013; 49 (2): E137 – E141.
32. Goldman G.S., Miller N.Z. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990 – 2010. Human and Experimental Toxicology; 31 (10): 1012 – 1021.
33. Griffin M.R., Ray W.A., Livengood J.R., Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. N. Engl. J. Med., 1988; 319 (10): 618 – 623.
34. Daley M.F., Yih W.K., Glanz J.M., Hambidge S.J., Narwaney K.J., Yin R., Li L. et al. Safety of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus (DTaP-IPV) vaccine. Vaccine. 2014; 32 (25): 3019 – 3024.
35. Shmelyova N.D., Kolomiets N.D., Tonko O.V., Hanenko O.N. To explore the range of vaccine-related clinical manifestations when administered DTP vaccine. Present and future of postgraduate education: proceedings of the resp. scientific-practical. conference dedicated to the 75th anniversary of BelMAPO. Minsk. 2006; 2: 549 – 553 (in Russian).
36. Voronina O. L. Clinical and immunological characteristics of diseases post-vaccination period and the development of preventive measures. PhD of med. sci. diss. Sankt-Peterburg; 2008: 137 (in Russian).
37. Mahmudova D.I., Nizamova Z.A. The vaccinal period and indicators of seroconversion in children with perinatal lesions of nervous system for DTP and measles vaccination. Doctor graduate-student. 2011; 2.2: 372 – 381 (in Russian).
38. Sun Y., Christensen J., Hviid A., Li J., Vedsted P., Olsen J. et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. JAMA. 2012; 307: 823 – 831.
39. Principi N., Esposito S. Vaccines and febrile seizures. Expert Rev Vaccines. 2013; 12 (8): 885 – 892.
40. Olhovikov A.I., Samarina O.V., Blat N.V. Vaccination of children against pertussis with organic pathology of the Central nervous system. Ural medical journal. 2008; 4: 44 – 47 (in Russian).
41. Beyazova U., Yuksel N., Aksakal F.Nur., Camurdan A.Duyan. Cjmparison of the reactogenicity of three different immunization schedules including diphtheria, tetanus, pertussis, *Haemophilus influenzae b* and polio vaccine in Turkey. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2013.
42. Bonanni P., Sacco C., Donato R., Capei R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (5): 32 – 36.
43. Vdovitsyna N.A., Isheeva E.N., Tolpinskaya I.A. Evaluation of safety and reactogenicity of vaccines against pertussis, diphtheria, tetanus. Proceedings of the VIII Congress childhood infectious disease in Russia «Topical issues of infectious diseases and vaccine prevention in children». Moscow; 2009: 26 – 27.
44. Snegova N.F., Pushko L.V., Illarionova T.Yu., Salkina O.A., Smirnova Yu.V. The results of the application of a combination vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and *Haemophilus influenzae type b* in children with underlying medical conditions. Current pediatrics. 2011; 1: 115 – 118 (in Russian).
45. Ryichkova O.A., Kazakevich N.V., Sennikova N.P., Chemakina D.S. The results of the application of a combination vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and *Haemophilus influenzae type b* in children with underlying medical conditions. Pediatric pharmacology. 2011; 4: 76 – 81 (in Russian).
46. Ferreira C.T., Leite J.C., Taniguchi A., Vieira S.M., Pereira-Lima J., da Silveira T.R. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 39 (4): 337 – 340.
47. Golubkova A.A., Haritonov A.N., Ketova I.L., Gusev N.M. Experience of combined use of vaccines in children with organic damage to the nervous system. Pediatrics. 2000; 5: 11 (in Russian).
48. Voronina O.L., Kharit S.M., Chernyaeva T.V., Fridman I.V. Characteristics of the disease post-vaccination period in vaccinated DTP. Proceedings of the VI Congress childhood infectious diseases Russia «Topical issues of infectious diseases and vaccine prevention in children». Saint Petersburg; 2007: 44 (in Russian).
49. Novikova O.V. Peculiarities of formation of specific immunity in measles vaccination in frequently ill children: PhD of med. sci. diss. Dushanbe; 2001: 22. (in Russian).
50. Galazka M. Diphtheria. Immunological basis of vaccination. Zheneva: VOZ; 1993: 24.
51. Galazka M. Tetanus. Immunological basis of vaccination. Zheneva: VOZ; 1993: 39.
52. Bektimirov T.A. Principles for evaluating immunological efficacy of vaccines. Biologics. 2001; 1: 14 – 16 (in Russian).
53. Briko N.I. Criteria for evaluating the effectiveness of vaccination / N.I. Briko // Therapist. 2001; 3: 64 – 70 (in Russian).
54. Edwards K.M., Berbers G.A. Immune responses to pertussis vaccines and disease. J. Infect. Dis. 2014; 209 (I): 10 – 15.
55. Harseeva G.G., Moskalenko E.P., Fedoruk S.I. et. al. Anti-diphtheria immunity in children after vaccination with the DPT vaccine and ADT-M toxoid. Journal Microbiology, Epidemiology and immunology. 2006; 1: 67 – 69 (in Russian).
56. Wendelboe A. M., Van Rie A., Salmaso S., Englund J.A. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediat. Infect. Dis. J. 2005; 24 (5): 58 – 61.
57. Zaytsev E.M., Mazurova I.K., Krasnoproshina L.I. Humoral immunity to pertussis and prevalence of pertussis in the population Journal Microbiology, Epidemiology and immunology. 2009; 1: 56 – 58 (in Russian).

58. Liese J.G., Stojanov S., Peters A. et al. Duration of efficacy after primary immunization with biken acellular pertussis vaccine. Abstract G-2050. Programs and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL; 2003.
59. Balabolkin I.I., Syurakhshina M.V. Allergic diseases in children and immunizations. Therapist. 2005; 9: 18 – 21 (in Russian).
60. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. Scientific justification for vaccination of children with deviations in health status. Pediatric pharmacology. 2010; 2: 6 – 22 (in Russian).
61. Mahmudova D.I., Nizamova Z.A. The vaccinal period and indicators of seroconversion in children with perinatal lesions of nervous system for DTP and measles vaccination. Doctor-aspirant. 2011; 2.2: 372 – 381 (in Russian).
62. Zargaryants A.I., Yakovleva I.V., Selezneva T.S., Sviridov B.B., Belevskaya The duration and intensity of postvaccinalhumoral immunity to measles, mumps, and rubella. Journal Microbiology, Epidemiology and immunology. 2005; 5 (24): 15 – 19 (in Russian).
63. Zverev V.V., Yuminova N.V. The effectiveness of vaccination against measles and mumps. Vaccination. 2000; 11 (5): 10 – 11 (in Russian).
64. Lyashenko V.A., Krasnoproshina L.I., Aleksander S.K., Shodova S.A. Long-term results of vaccination of sickly children against measles and mumps. Journal Microbiology, Epidemiology and immunology. 2010; 2: 60 – 64 (in Russian).

Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита

Л.Д. Щучинова¹ (yusupova16@mail.ru),
Л.В. Щучинов¹ (leo2106@mail.ru), В.И. Злобин² (vizlobin@mail.ru)

¹ Управление Роспотребнадзора в Республике Алтай, Горно-Алтайск

² Иркутский государственный медицинский университет Росздрава, г. Иркутск

Резюме

Серологический скрининг вакцинированных лиц (n = 1756) показал, что на напряженность иммунитета к вирусу клещевого энцефалита оказывают влияние кратность иммунизаций, соблюдение интервалов между прививками в соответствии с установленными схемами, а также возраст привитых.

При небольших дефектах в календаре прививок у 93,5% лиц выработался иммунитет, при этом наиболее восприимчивым контингентом были дети и подростки (95 – 99% серопозитивных), наименее восприимчивым – люди старше 60 лет (76,2%).

Среди людей, вакцинированных более 10 лет назад, доля серопозитивных лиц составила 67,5%, а высокие титры антител ($\geq 1:400$) встречались реже (39,1%), чем у лиц, привитых с небольшими погрешностями (77,2%), $p < 0,01$. Установлено, что в отдельных случаях поствакцинальный иммунитет сохраняется до 34 лет.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вакцинация, иммунная прослойка

The Analysis of the Factors Determining Efficiency of Vaccination against Tick-Borne Encephalitis

L.D. Shchuchinova¹ (yusupova16@mail.ru), L.V. Shchuchinov¹ (leo2106@mail.ru), V.I. Zlobin² (vizlobin@mail.ru)

¹Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance in the Altai Republic, Gorno-Altaiisk

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Abstract

Long-term persistence of immunity was assessed in 1756 healthy adults (4 – 74 years of age) with documented immunization against tick-borne encephalitis. Serologic studies indicate that the protective immunity is associated with age, number of vaccine doses and time since the last vaccine dose. 411 persons were vaccinated against tick-borne encephalitis over 10 years ago. Most of them (67,5%) had protective antibodies. In some cases, the immunity lasts up to 34 years after last vaccination.

Key words: tick-borne encephalitis, immunization, immunity

Введение

Согласно новой редакции Санитарных правил СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита», вакцинация против клещевого энцефалита (КЭ) на эндемичных территориях должна быть проведена с охватом не менее 95% детского населения, а также не менее 95% взрослого населения, которое относится к профессиональным группам риска (пункт 6.3.1.). Именно по такому принципу уже 30 лет иммунизируется против КЭ

население Республики Алтай, где массовой вакцинации подлежат дети от 3 – 4 до 17 лет и контингенты риска. Кроме того, в прививочных кабинетах вакцинируются все желающие (взрослые – платно, дети – бесплатно).

В случаях нарушения курса вакцинации выше-названными санитарными правилами (п. 6.13.) предписывается провести серологическое исследование напряженности поствакцинального иммунитета и при наличии титра антител класса G к