

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

А. М. ФЕДОРОВ, В. К. ТАТОЧЕНКО, Н. Н. ВУНЦЕТТЕЛЬ, С. Г. АЛЕКСИНА

НИИ ПЕДИАТРИИ НЦЗД РАМН, МОСКВА

Целью работы являлась оценка реактогенности вакцин Национального календаря прививок по результатам работы Центра иммунопрофилактики НИИ педиатрии в течение 20 лет и по данным о поствакцинальных осложнениях (ПВО), направленных за последние 5 лет в федеральный центр Госсанэпиднадзора о ВАП, и в ГИСК им. Л. А. Тарасевича о ПВО на АКДС и ДС-анатоксины. Результаты мониторинга ПВО позволили утверждать о низкой реактогенности указанных вакцин. А высокие показатели направленных в центры материалов о ПВО и госпитализации — связать с интеркуррентными заболеваниями, возникающими в поствакцинальном периоде, по поводу которых не оказывается своевременная и адекватная помощь, что является нередко причиной тяжелого течения болезни и летальных исходов.

Ключевые слова: поствакцинальные осложнения, интеркуррентные заболевания, вакцинассоциированный полиомиелит

За более чем 200-летний период существования метода иммунопрофилактики было создано множество вакцин, применение которых позволило добиться грандиозных успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями. В ходе совершенствования вакцинных препаратов особое внимание уделялось двум основным характеристикам: иммуногенность (эффективность) и реактогенность (безопасность). Частота поствакцинальных реакций и осложнений на современные вакцины существенно снизилась по сравнению, например, с реактогенностью осповакцины. Тем не менее, одной из причин негативного отношения к вакцинопрофилактике является страх перед возможными тяжелыми осложнениями после прививок.

Цель работы: оценить реактогенность некоторых вакцин календаря профилактических прививок по результатам работы Центра иммунопрофилактики НИИ педиатрии в течение 20 лет и по данным о поствакцинальных осложнениях (ПВО), направленным за последние 5 лет в Федеральный Центр Госсанэпиднадзора (вакцинассоциированный полиомиелит (ВАП)), и в ГИСК им. Л. А. Тарасевича (АКДС и ДС-анатоксины).

Результаты исследования

Многолетний анализ работы Центра иммунопрофилактики НИИ педиатрии РАМН показал, что более половины госпитализированных детей с диагнозом: «Реакция на прививку» или «ПВО» имели те или иные поствакцинальные реакции, чаще общие в виде кратковременного подъема температуры. Повышение температуры у предрасположенных детей изредка сопровождалось фебрильными судорогами, обычно незначительными и непродолжительными. Назначения парацетамола через 2—3 часа после прививки и в последующий день предотвращали резкое повышение температуры и судороги.

Очень редко на введение АКДС возникали чрезмерно сильные реакции, являющиеся противопоказанием для дальнейшей вакцинации: общие — гипертермия (40 °С и выше), местные — плотные инфильтраты более 8 см в диаметре, резкая гиперемия кожи с отеком мягких тканей в месте введения (иногда всей ягодицы с переходом на бедро и поясницу). Истинные ПВО были диагностированы лишь у 9% госпитализированных детей. Большинство из них развилось после вакцинации АКДС вакциной — у 63%.

Аллергические осложнения (отек Квинке у 11 детей и сывороточная болезнь у 6) развивались в основном, на повторные дозы АКДС, чаще у детей, имевших подоб-

ные реакции на предыдущие дозы; это указывало на целесообразность профилактического назначения таким детям жаропонижающих и антигистаминных средств.

Анафилактический шок, возникающий чаще после повторного введения вакцины, является наиболее опасным, хотя и исключительно редко встречающимся осложнением. Он развивается через несколько минут после прививки, реже — спустя 3—4 часа. В случае неготовности медперсонала оказать адекватную медицинскую помощь это осложнение может закончиться летальным исходом. У детей первого года жизни эквивалентом анафилактического шока является коллаптоидное состояние, которое регистрировалось у 11 детей в виде резкой бледности, вялости, адинамии, падения артериального давления, реже цианоза, холодного пота, потери сознания.

Пронзительный крик (визг) отмечали у 11 детей в течение 1—3 и более часов после прививки, раньше его связывали с нарушением ликвородинамики; сейчас превалирует мнение, что это — результат болевой реакции на укол, который не оставляет последствий.

Афебрильные судороги (у 15) протекали с потерей сознания, иногда в виде «кивков», «клевков», абсансов, остановки взора. Эта реакция (часто необоснованно обозначаемая как энцефалическая) наблюдается с частотой 1 : 30—40 тыс. вакцинаций. Хотя у большинства детей такая картина является первой манифестацией эпилепсии, отрицать ее связь с прививкой в большинстве случаев не представляется возможным.

Энцефалопатия (энцефалическая реакция) у 4 детей характеризовалась не только наличием судорог, но и нарушением сознания и/или поведения в течение более 6 часов, а также появлением медленных волн на ЭЭГ. Наблюдается намного реже, чем изолированные афебрильные судороги.

Энцефалит в поствакцинальном периоде наблюдается чрезвычайно редко (1 : 250—500 тыс. доз вакцин), он протекает с судорогами, длительной потерей сознания, гипертермией, рвотой, гиперкинезами, развитием автоматизмов, парезов, других очаговых симптомов, обычно с грубыми остаточными явлениями. В настоящее время связь энцефалита с введением коклюшного компонента АКДС ставится под сомнение; в редких случаях возникновения симптоматики энцефалита в поствакцинальном периоде речь обычно идет о заболеваниях ЦНС (инфекционный менингоэнцефалит, наследственная лейкодистрофия и т. п.), начальные проявления которых совпали по времени с вакцинацией.

Таблица 1. Число сообщений об осложнениях вакцинации АКДС и ДС-анатоксинами и о подтвержденных случаях

Год	АКДС		АДС		АДС-М	
	Сообщ.	Подтверж.	Сообщ.	Подтверж.	Сообщ.	Подтверж.
1997	15	10	3	2	—	—
1998	14	10	—	—	2	2
1999	14	12	—	—	2	—
2000	14	12	—	—	4	3
2001	22	19	—	—	1	—
2002	10	8	1	—	2	2
Всего	89	71	4	2	11	7

Более 1/3 детей с диагнозом «поствакцинальная реакция» имели различные интеркуррентные заболевания как инфекционной, так и неинфекционной природы. «После вакцинации — еще не значит, что в результате вакцинации». Этот тезис, к сожалению, часто забывается докторами. Чаще всего в поствакцинальном периоде диагностировались инфекционные заболевания (90%), половина из которых были респираторно-вирусные, что связано, по-видимому, с возможностью инфицирования привитого ребенка во время посещения поликлиники. На 2-м месте в структуре интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде находятся кишечные инфекции (18%). Реже диагностировали такие бактериальные инфекции, как пневмония, менингит, инфекция мочевыводящих путей (по 5—7%). Однако своевременная диагностика именно этих инфекций особенно важна, поскольку постановка диагноза ПВО таким детям настраивает врача на выжидательную тактику, резко снижая диагностическую и терапевтическую активность. В ряде случаев это может привести к трагическому исходу, из-за того, что отсутствие своевременной этиотропной терапии при бактериальной инфекции (пневмония, менингит), хирургического вмешательства (инвагинация кишечника) делает прогноз заболевания очень серьезным. Кроме упомянутых, в структуре интеркуррентной патологии фигурирует ряд неинфекционных заболеваний (опухоль, тромбоцитопеническая пурпура, полиартрит и пр.).

Истинные ПВО занимают лишь незначительную долю всех поступающих с таким диагнозом. Это указывает на необходимость тщательного обследования всех детей с диагнозом «реакция на прививку». Это особенно относится к случаям смерти в поствакцинальном периоде, которые подчас требуют весьма углубленного анализа. Почти в 80% случаев смерть была обусловлена различными заболеваниями, не связанными с профилактической прививкой. Из 46 детей, погибших в период после введения АКДС, только 5 детей могли считаться погибшими по причине вакцинации, причем смерть 3 детей от анафилактического шока была предотвратима, в случае готовности медработников оказать экстренную адекватную помощь. Примерно половина детей, погибших от интеркуррентных заболеваний, могли бы быть спасены при своевременной диагностике и назначении адекватной терапии. Это, в первую очередь, относится к детям, погибшим от пневмонии, менингита, кишечной инфекции. Среди

16 детей, погибших в результате вакцинации, у половины было генерализованное осложнение на введение БЦЖ вакцины. Такое осложнение развивается у детей с хронической гранулематозной болезнью, которая сама по себе имеет неблагоприятный прогноз для жизни; такие больные и без вакцинации БЦЖ погибают на 1—2 году жизни от различных инфекционных заболеваний.

Другой задачей работы была экспертная оценка зарегистрированных осложнений на АКДС и ДС-анатоксины в ГИСКе им. Л. А. Тарасевича. Анализ показал, что все они развивались при применении разных серий вакцин, что указывает на отсутствие их связи с ненадлежащим качеством препаратов. Ни в одном случае при контроле образцов (музейных, с места рекламации) не было выявлено несоответствия их требованиям фармакопейных статей, т. е. реакции или осложнения были индивидуальными и непредсказуемыми. Общее число поступивших сообщений об осложнениях на АКДС, АДС и АДС-М невелико: в структуре всех сообщений о ПВО (по данным ФЦ Госсанэпиднадзора их зарегистрировано 316 в 2000 г., 277 — в 2001 г., 313 — в 2002 г.) они составляют всего 4—8%.

В таблице 1 представлены общие данные о числе сообщений об осложнениях вакцинации и о числе подтвержденных случаев за последние 6 лет. Всего поступило 104 сообщения о ПВО на вакцину АКДС и ДС-анатоксины. После экспертной оценки присланной медицинской документации подтвердилось лишь 80 вакцинальных осложнений. Из общего числа сообщений 5 относились к случаям с летальным исходом, из которых связь с прививкой (АКДС) не была подтверждена ни в одном случае. В 2000 г. сообщено о 2 летальных исходах: в одном оказалась генерализованная инфекция с поражением ЦНС, легких и ЖКТ, в другом — вялотекущий гранулематозный энцефалит грибковой (?) этиологии, гепатит, пневмония, нефрит. В 2001 г. также было 2 случая смерти: в одном диагноз был изменен на ОРВИ, пневмония, в другом — на фиброэластоз, серозный менингоэнцефалит. В 2002 г. также не подтвердился диагноз смерти от поствакцинального энцефалита — у ребенка с двусторонней пневмонией имелся отек мозга.

В 1997 г. не была подтверждена связь с качеством АКДС-вакцины в 5 случаях абсцессов на месте введения и в 4 случаях «повышенной реактогенности» вакцины. Не был подтвержден диагноз поствакцинального энцефалита (оказалось заболевание нейровирусной природы) и «поствакцинального осложнения» (оказался нефрит) и «поствакцинальный полирадикулоневрит» после введения АДС. В 1998 г. не были подтверждены диагнозы поствакцинального (АКДС) энцефалита в 3 случаях: в 2 из них имел место вирусный энцефалит, в одном — пневмония с отеком мозга. В 1999 г. не были подтверждены 2 сообщения (АКДС): об энцефалической реакции (оказалась ОРВИ) и «патологической реакции» (имела место энтеровирусная инфекция). Также была отвергнута связь с АДС-М в 2 случаях заболевания в поствакцинальном периоде. В 2000 г. 2 случая осложнения на АКДС были переклассифицированы на сильную общую реакцию в одном и на токсическую реакцию — в другом. Не был подтвержден также диагноз поствакцинального энцефаломиелита (АДС-М) (диагностирована вегето-сосудистая дистония гипертониче-

ского типа). В 2001 г. снят диагноз осложнения на АКДС — у ребенка имела место кишечная инфекция с отитом. Не подтвердилась и связь с АДС-М рассеянного энцефаломиелита у взрослого.

Еще одной проблемой поствакцинальной патологии (таблица 2) является такое серьезное осложнение на оральную полиовакцину (ОПВ) как вакцинассоциированный полиомиелит, который по своей клинической картине не отличается от полиомиелита, вызванного диким штаммом полиовируса. Структура ВАП представлена следующим образом: ВАП у реципиентов — 50 (77%), ВАП у контактных — 15 человек (23%). Среди реципиентов большинство заболели после 1-кратной вакцинации, 5 детей — после 2-кратной, и 2 — после 3-кратной вакцинации ОПВ. Из 15 детей, которые заболели в результате контактного заражения, непривитыми оказались 11, трое контактных заболевших детей получили 1 дозу ОПВ, один ребенок — 3 дозы ОПВ в отдаленные сроки (от 5 до 14 месяцев назад) и не имел антител к полиовирусу в начале ВАП.

Развитие ВАП, по данным литературы, чаще всего происходит у детей с гуморальными и смешанными формами первичных иммунодефицитных состояний (ИДС). Именно поэтому врожденные иммунодефициты представляют собой основное противопоказание к введению ОПВ. Мы проанализировали все случаи зарегистрированного ВАПа на предмет наличия у заболевших признаков ИДС. Парапроктит, возникающий обычно у больных ИДС в первые 3 мес. жизни, имели 8 детей, иммунологические нарушения в виде снижения уровня иммуноглобулинов или низких значений гамма-глобулинов в протеинограмме выявлен у 12 детей из 13 обследованных. Сочетание парапроктита и сниженных иммуноглобулинов наблюдалось у 2 пациентов. Таким образом, о наличии клинических признаков ИДС к моменту начала вакцинации можно было говорить у 12% детей с ВАП, тогда как лабораторные признаки первичного ИДС уже после возникновения ВАПа были выявлены у 90% обследованных детей.

ВАП у большинства детей (90%) начинался с повышения температуры тела до фебрильных цифр, примерно в трети случаев — с симптомами кишечной инфекции в виде разжиженного стула, рвоты, частых срыгиваний. Начало паралича у реципиентов наблюдалось в среднем на 21-й день после прививки ОПВ (колебания от 6 до 36 дней). Полное развитие параличей наблюдалось обычно в течение 2 суток (колебания от нескольких часов до 5 дней). В подавляющем большинстве (94%) отмечалась спинальная форма ВАПа, у небольшой группы детей (6%) — распространенная бульбо-спинальная форма. При повторном осмотре через 60 суток только у 1 ребенка не было выявлено никаких остаточных явлений, у остальных они регистрировались в виде параличей, парезов, снижения или отсутствия сухожильных рефлексов, снижения силы и тонуса мышц. Смертельный исход наступил у 2 детей на 30 и 31 дни болезни в результате паралича дыхательной мускулатуры.

При вирусологическом исследовании образцов фекалий чаще других был выявлен полиовирус III типа (34%), с меньшей частотой — II типа (17%) и I типа (11%). Два или три полиовируса определялись почти в четверти случаев (23%). В остальных случаях (15%) результат вирусологического исследования фекалий был

Таблица 2. Случаи ВАП в России

Год	У реципиента	У контакта	Всего
1998	4	2	6
1999	4	2	6
2000	11	1	12
2001	10	2	12
2002	9	5	14
2003	12	3	15
Итого	50	15	65

отрицательным, что связано, по-видимому, с поздними сроками диагностики (исследование образцов стула после 10-го дня от начала заболевания).

Обсуждение результатов

Накопленные за долгие годы результаты мониторинга ПВО позволяют утверждать, что используемые в настоящее время вакцины отличаются низкой реактогенностью. Предположение о неполной регистрации всех случаев ПВО из-за боязни тех или иных репрессивных мер в отношении лиц, пославших извещение, вполне правдоподобно, и имеющиеся цифры официальной статистики могут быть несколько занижены. Однако, при этом следует иметь в виду, что ПВО на вакцины календаря профилактических прививок составляют лишь малую часть всех зарегистрированных, и даже более тщательная регистрация всех без исключения ПВО это соотношение изменить не должна.

Необходимо учитывать также, что до настоящего времени врачи очень часто продолжают связывать разные интеркуррентные заболевания, возникшие в поствакцинальном периоде, с проведенной прививкой, диагностируя у таких детей ПВО и оставляя их без необходимой терапии. Чтобы избежать подобных ситуаций диагноз ПВО, возникших в поствакцинальном периоде, должен выставляться лишь после исключения любых возможных инфекционных или неинфекционных заболеваний, дающих имеющуюся клиническую картину. Именно такой подход позволит сократить и число погибших в поствакцинальном периоде детей, поскольку в большинстве случаев некоторые из интеркуррентных заболеваний можно было вылечить при своевременной диагностике и адекватной терапии.

Решение проблемы ВАП состоит в использовании инактивированной вакцины против полиомиелита, что уже сделано во многих развитых странах мира. Включение в календарь такой вакцины требует решения многих организационных вопросов, серьезных капиталовложений, что в ближайшее время, по-видимому, ожидать нереально.

Некоторые противники иммунопрофилактики предлагают скрининговое обследование (иммунограмму) всех детей перед прививкой на наличие первичного ИДС. Это дорогостоящее обследование нецелесообразно из-за крайне низкой распространенности первичных ИДС в популяции. Однако, целесообразно обследовать иммунологически для выборочной вакцинации инактивированной вакциной детей, у которых в первые месяцы жизни возникли клинические признаки ИДС (рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания, в т. ч. парапроктит, упорная себорейная экзема, хроническая диарея с дефицитом массы тела, кандидоз кожи и слизистых) а также детей, в семьях которых есть больные с первичным ИДС.

В заключение следует отметить, что, по мнению ВОЗ, «Выявление поствакцинальных осложнений с последующим их расследованием и принятыми мерами повышает восприятие иммунизации обществом и улучшает медицинское обслуживание. Это, в первую очередь, увеличивает

охват населения иммунизацией, что приводит к снижению заболеваемости. Даже если причина неблагоприятного события не может быть установлена или оно было вызвано вакциной, сам факт расследования случая медицинскими работниками повышает доверие общества к прививкам».

ФОРСИФИЦИРОВАННАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА А

М. А. ГОРБУНОВ, Г. А. ЕЛЬШИНА, В. Н. ИКОЕВ, Л. Г. КАРПОВИЧ, Т. А. БЕКТИМИРОВ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НИИ СТАНДАРТИЗАЦИИ

И КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. Л. А. ТАРАСЕВИЧА, МОСКВА

В статье обобщены материалы экспериментальных и клинических исследований по созданию вакцины против гепатита А с иммуномодулятором полиоксидонием (ПО) «ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ». Введение в вакцину ПО не изменяет слабореактогенные свойства коммерческой вакцины «ГЕП-А-ин-ВАК». Результаты экспериментальных исследований свидетельствовали, что наибольшей иммуногенностью обладала готовая форма вакцины в сочетании с ПО в концентрации 0,2 и 0,5 мг на дозу. В полевых испытаниях было показано, что оптимальной по иммуногенности была серия вакцины «ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ» с введением в ее состав 0,5 мг ПО. При этом, после полного курса вакцинации этим вариантом вакцины, титры анти-ВГА у привитых были в 2,3 раза выше, чем у привитых коммерческим препаратом без ПО, что, естественно, будет сопровождаться более стойким и длительным иммунитетом к этой инфекции.

Ключевые слова: вакцина против гепатита А — «ГЕП-А-ин-ВАК», полиоксидоний, реактогенность, иммуногенность, процент сероконверсий, среднегеометрический титр анти-ВГА

В последние годы ведутся исследования по поиску различного рода иммуностимуляторов, применение которых направлено на повышение эффективности как уже существующих, так и вновь создаваемых вакцин.

В настоящее время накоплен успешный опыт применения иммуностимулятора полиоксидония (ПО), разработанного в Институте иммунологии МЗ РФ. Введение этого препарата в состав гриппозной субъединичной вакцины «Гриппол» позволило в три раза сократить вакцинирующую дозу без ущерба для иммуногенности вакцины [1, 2].

С этих позиций представляются достаточно актуальными исследования по использованию ПО с другими вакцинами и, в частности, с теми, которые для создания стойкого иммунитета вводятся 2—3 раза. К таким препаратам относятся вакцины против гепатита А.

В настоящем сообщении обобщены результаты клинических испытаний коммерческой вакцины против гепатита А отечественного производства «ГЕП-А-ин-ВАК» с введением в ее состав различных концентраций ПО.

Серия проведенных экспериментальных исследований, связанных с изучением сочетанного введения ПО с вакциной против гепатита А (ГА) «ГЕП-А-ин-ВАК» (готовой формой, полуфабрикатом и конъюгированной формой) показали, что при введении экспериментальным животным различных по антигенной нагрузке дозировок вакцины «ГЕП-А-ин-ВАК» наибольшей иммуногенностью обладала готовая форма вакцины в сочетании с концентрацией ПО, равной 0,2 и 0,5 мг в одной вакцинирующей дозе [3—5]. При этом иммуногенность вакцины с введением в ее состав ПО превышала таковую при введении коммерческого препарата без ПО в 2—2,5 раза. Полученные данные позволили впервые обосновать целесообразность разработки вакцины против ГА с добавлением в нее ПО. В связи с этим для проведения клинических испытаний были изготовлены две экспе-

риментально-производственные серии вакцины против ГА с содержанием в одной прививочной дозе коммерческой вакцины 0,5 и 1,5 мг ПО, которые прошли контроль в ГИСК им. Л. А. Тарасевича, программа клинических испытаний была утверждена Комитетом МИБП МЗ РФ.

В задачи клинических испытаний указанных серий вакцин входило изучение иммуногенности и реактогенности препаратов с различным содержанием в них полиоксидония, по сравнению с вакциной без ПО.

Материалы и методы исследования

Вакцинации подлежали взрослые 18—20 лет, здоровые, не болевшие ГА, не имеющие противопоказаний к введению вакцины и серонегативные в отношении анти-ВГА.

У 427 человек, давших информированное согласие на участие в испытаниях, были исследованы сыворотки крови на наличие антител к ВГА. Для вакцинации было отобрано 206 человек, не имевших антител к вирусу ГА. Из них методом случайной выборки были сформированы три группы: I группа (69 человек) была привита коммерческой серией «ГЕП-А-ин-ВАК» без включения в нее ПО, II группа (69) получала вакцину с ПО в дозе 0,5 мг и III (68) — в дозе 1,5 мг.

Исследования проводились в условиях строго контролируемого опыта с использованием метода случайной выборки (единица выборки — человек), при этом серии вакцины были зашифрованы. Вакцины вводили двукратно в дельтовидную мышцу плеча шприцами одноразового пользования по схеме 0—6 мес. в объеме 1,0 мл.

Для оценки иммуногенности вакцин заборы венозной крови у добровольцев проводили через 1 мес. и 6 мес. после первой вакцинации и через 1 мес. после второй вакцинации. Полученные сыворотки крови шифровали и дешифровали после завершения серологических исследований. На каждого привитого была заведена карта ре-