

На правах рукописи

**Иозефович
Ольга Витальевна**

**КОКЛЮШНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РАНЕЕ ПРИВИТЫХ,
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ И БЕСКЛЕТОЧНОЙ КОКЛЮШНЫХ
ВАКЦИН**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Научные руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **ХАРИТ Сусанна Михайловна**

Официальные оппоненты:

ТИМЧЕНКО Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней, главный детский инфекционист Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга

КУРОВА Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2020 года в ___ на заседании Ученого совета Д.208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, корпус 44.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте <http://1spbgnu.ru/ru> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, Тел.: (812) 338 6078, (812) 338 6847).

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь совета
доктор медицинских наук,
профессор

АЛЕКСАНДРОВ Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Коклюш остается одной из актуальных инфекций, несмотря на иммунизацию, осуществляемую массово с середины 1950-х годов [Бабаченко И.В., 2014; Чуприна Р.П., 2014; Попова О.П., 2017; Moore A., 2017; Nguyen V.T.N., 2018; EUCDC, 2018]. С 2011 года после многолетнего снижения в мире отмечается подъем заболеваемости коклюшем [WHO, 2014; WHO, 2015]. Это объясняют внедрением ПЦР диагностики [Коерке R., 2014; van der Zee A., 2015; Faulkner A., 2016; Нестерова Ю.В., 2019], отличием свойств циркулирующего микроорганизма от антигенов, применяемых в вакцинах [Kilgore P.E., 2016], снижением уровня своевременной привитости, утратой иммунитета после первичного комплекса прививок [The Pink Book, 2015; WHO, 2015; Schwartz K.L., 2016; Nieves, D.J., 2016; Diavatopoulos D.A., 2017].

Исследования последнего десятилетия показали, что перенесенный коклюш не формирует пожизненного иммунитета, описаны случаи повторных инфекций через 5-20 лет, цельноклеточные вакцины создают защиту на 5-14 лет, а бесклеточные на 4-7 лет [Fulton, T.R., 2016; Zycinska, K. 2017]. Утрата поствакцинального и постинфекционного иммунитета определяет заболеваемость коклюшем у подростков и взрослых, которые, как считают, болеют атипично, диагноз часто не верифицируется; но они являются источником инфекции для непривитых или не полностью привитых детей раннего возраста [Wiley, K.E., 2013; WHO, 2015; CDC.MMWR, 2018; Михеева И.В. и соавт. 2018; Бабаченко И.В., 2019].

По мнению экспертов ВОЗ, одним из решений проблемы снижения заболеваемости коклюшем являются возрастные ревакцинации в странах, применяющих бесклеточные вакцины. Цельноклеточная вакцина считается более иммуногенной, в связи с чем, применяющие ее регионы должны решать вопрос о необходимости возрастных ревакцинаций на основании собственных данных [WHO 2015].

В Российской Федерации по официальным отчетам привитость детей первых двух лет жизни превышает 96% [Миндлина А.Я., 2016; Роспотребнадзор, 2018]. Однако в 2018 году число зарегистрированных случаев коклюша увеличилось в 1,9 раза по сравнению с 2017 годом и составило 10 423, показатель заболеваемости – 7,1 на 100 тыс. населения, при среднемноголетнем – 3,6 на 100 000. Наибольшая заболеваемость у детей до 1 года, показатель – 113,8 на 100 тыс. данного возраста (в 2017 г. – 66,7) [Государственный доклад, 2019]. В отечественном календаре прививок предусмотрена вакцинация против коклюша, как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами (для детей групп риска, в частности для детей с патологией нервной системы), возрастные ревакцинации отсутствуют. Для их внедрения необходимо обоснование - оценка частоты коклюша у ранее привитых детей, сравнение длительности сохранения иммунитета, безопасность и реактогенность отечественной цельноклеточной и зарегистрированных бесклеточных коклюшных

вакцин. Это определило цели и задачи исследования.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для диссертационной работы послужили исследования, проведенные в разных странах мира по изучению заболеваемости коклюшем подростков и взрослых. Важнейшим предрасполагающим фактором, как считают, является снижение специфического иммунитета, причем более выраженное после применения бесклеточных вакцин [The Pink Book, 2015; WHO, 2015; Fulton T.R., 2016; CDC. MMWR, 2018; Plotkin S.A. et al, 2018].

В Российской Федерации по официальным данным подростки и взрослые составляют менее 5% от числа заболевших, что не позволяет судить о необходимости возрастных ревакцинации [Государственный доклад, 2019].

В ходе настоящей работы установлено, что практически треть случаев заболеваний с затяжным кашлем у ранее привитых детей школьного возраста являются коклюшем, который более, чем в половине случаев протекает в среднетяжелой форме, что соответствует международным данным [Bolotin S. , 2015; F. Martínón-Torres et al. 2018; Saiki-Macedo S., 2019]. Тяжесть течения коклюша определяется давностью проведенной вакцинации.

Эффективность цельноклеточной (цК) и бесклеточных (бК) коклюшных вакцин по числу детей с защитными титрами антител идентична, через 3 года после законченной вакцинации 50,0% - 45,4% привитых утрачивают защитный уровень антител. Реактогенность вакцин существенно не различается, но после ревакцинирующего введения цельноклеточных вакцин, частота сильных местных реакций и миалгического синдрома достоверно выше. Полученные результаты обосновывают необходимость введения возрастных ревакцинаций против коклюша, как для привитых бесклеточными вакцинами, что предлагает ВОЗ, так и для привитых цельноклеточными вакцинами, и вакциной выбора является бесклеточная коклюшная вакцина.

Цель исследования: изучить распространенность коклюша у ранее привитых детей, оценить безопасность, реактогенность и иммуногенность коклюшных вакцин для изменения специфической профилактики коклюша - введения возрастных ревакцинаций.

Задачи исследования:

1. Определить частоту коклюша в структуре заболеваний с синдромом кашля более 2-х недель у детей, ранее привитых против коклюша.
2. Изучить особенности клинических проявлений коклюша в сравнении с другими заболеваниями с кашлем более 2-х недель у детей, ранее привитых против коклюша.
3. Сравнить реактогенность и безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по клиническим проявлениям поствакцинального периода у детей здоровых и с патологией нервной системы.
4. Разработать способ прогнозирования развития побочных проявлений после иммунизации в виде сильных местных реакций и судорожного синдрома.

5. Сравнить иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по длительности сохранения защитных титров специфических антител после законченной вакцинации у детей здоровых и с патологией нервной системы.

Научная новизна исследования

Установлено, что у детей старше 6 лет, ранее полностью привитых против коклюша, при кашле, сохраняющемся более 2-х недель, в 34,1% диагностируется коклюш, который не выявляется в рутинной практике, что приводит к недоучету данной патологии. В 69,8% случаев коклюш у ранее привитых характеризуется средней степенью тяжести заболевания, которая коррелирует со сроком, прошедшим после первичного комплекса прививок (через 4-7 лет в 56,0%, через 8-14 лет - в 88,9%, $rS=0,39$, $p<0,05$).

Доказано, что после 3-го и 4-го введения цельноклеточных вакцин достоверно чаще, по сравнению с бесклеточными, развиваются местные сильные реакции и миалгический синдром. Фактором риска развития сильных местных реакций являются аллергические проявления в анамнезе.

Показано, что в поствакцинальном периоде частота интеркуррентных заболеваний, в том числе с судорожным синдромом, у привитых цельноклеточными и бесклеточными вакцинами не различается. Фактором риска развития судорожного синдрома является не вакцинный препарат, а наличие в анамнезе судорог и перинатального поражения центральной нервной системы.

Выявлено, что эффективность бесклеточных (Пентаксим, Инфанрикс) коклюшных вакцин и отечественной цельноклеточной коклюшной вакцины (АКДС) по числу лиц с незащитными титрами не различается, как в течение первого года после ревакцинации, так и через 3 года после нее. У детей с патологией нервной системы утрата титров антител происходит быстрее и через 2 года после ревакцинации число лиц с незащитными титрами в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показано, что дети, ранее привитые против коклюша, при сохранении кашля более 2-х недель, должны быть обследованы методом ПЦР для исключения диагноза коклюш, что необходимо для оценки распространенности данной инфекции среди лиц старше 6 лет.

Выявлены преимущества бесклеточных коклюшных вакцин для возрастных ревакцинаций, так как они вызывают достоверно реже сильные местные реакции и миалгический синдром при ревакцинирующем введении.

Разработан способ прогнозирования с помощью математико-статистических моделей сильных местных реакций и судорожного синдрома, сопровождающего интеркуррентные заболевания привитых.

Доказана необходимость возрастных ревакцинаций против коклюша, поскольку через 3 года после первичного комплекса прививок происходит утрата специфических антител, и число лиц с незащитными титрами антител составляет 45,4% у привитых бесклеточными вакцинами и 50,0% -

цельноклеточными вакцинами.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне нерандомизированного открытого исследования с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность коклюшной инфекции у детей старше 6 лет ранее привитых, недооценена, поскольку в 34,1% случаев при заболевании с кашлем, сохраняющемся более 2-х недель, диагностируется коклюш.

2. Коклюш у ранее привитых протекает в 69,8% случаев в средней степени тяжести, что коррелирует со временем, прошедшим после первичного комплекса прививок (через 4-7 лет в 56,0%, через 8-14 лет - в 88,9%,).

3. Частота гладкого, в том числе бессимптомного течения вакцинального процесса, интеркуррентных заболеваний, в том числе, с судорожным синдромом, не различается при применении цельноклеточных и бесклеточных вакцин. Цельноклеточная вакцина вызывает достоверно чаще сильные местные вакцинальные реакции и миалгический синдром после ревакцинирующего введения. Риск развития местных сильных реакций и судорожного синдрома при интеркуррентных заболеваниях прогнозируется в математико-статистических моделях.

4. Увеличение числа детей с незащитными титрами антител через три года после первой ревакцинации до 45,4% для бесклеточных и до 50,0% для цельноклеточных вакцин, определяет риск развития коклюша в школьном возрасте и необходимость возрастных ревакцинаций для детей, привитых как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных адекватных разноплановых методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, работу врачей кабинетов иммунопрофилактики г. Санкт-Петербурга. Создана медицинская технология «Тактика клинико-лабораторной диагностики, терапии и профилактики коклюшной инфекции у детей».

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых

исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье 21.04.2014»; на Российской научно-практической конференции молодых ученых, «Фундаментальные и прикладные аспекты биотехнологии и иммунофармакологии. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика и иммунотерапия иммунозависимых и инфекционных болезней» 5.10.2018, на Итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» 19.03.2019. В ходе проведения работы был выявлен предмет изобретения - способ прогнозирования поствакцинальных сильных местных реакций у детей при вакцинации коклюшными вакцинами, подана заявка на изобретение.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ, 1 - пособие для практического врача и 1 - медицинская технология.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в ведении детей с длительным кашлем, лечении, заборе материала (мазки для обследования методом ПЦР), отборе детей на вакцинацию, осуществляла наблюдение и обследование в поствакцинальном периоде, в создании компьютерной базы данных, статистической обработке данных. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 5 рисунками. Список литературы включает 141 источник, из них 26 отечественных и 115 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных целей и задач на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА проведено клиническое наблюдение за 840 детьми:

Группа детей - 126 детей с синдромом кашля более 2-х недель. Девочек - 72 (57,1%), мальчиков - 54 (42,9%). Средний возраст обследуемых составил $9,0 \pm 2,6$ лет. Критерии включения: возраст от 6 до 17 лет, наличие в анамнезе 3 или 4 введений цельноклеточной коклюшной вакцины - АКДС, приступообразный кашель более 2-х недель с шумным вдохом в конце приступа и/или рвотой, без ринита, конъюнктивита, высокой лихорадки, признаков интоксикации [МУ, 2014]. За детьми этой группы проводилось клиническое наблюдение в течение 1-6 месяцев и лабораторное обследование - определение стандартным методом ПЦР в реальном времени с тест-системами «ИнтерЛабСервис» ДНК *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis* (по 126 исследований), *Mycoplasma pneumoniae* (10 детей) и *Chlamydia pneumoniae* (10 детей). Исследование проводилось в отделе

молекулярной микробиологии и эпидемиологии (руководитель д.м.н., профессор, С.В Сидоренко). У 15 из 126 (11,9%) детей при кашле более 1 месяца дополнительно проведено определение коклюшных антител в стандартной реакции микроагглютинации с тест-системами НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (отдел микроэкологии человека, руководитель д.м.н. проф. А.С. Кветная).

2 группа детей - 420 детей в возрасте 3-х мес. - 3-х лет 11 мес. 29 дней: 193 привитых АКДС вакциной (45,9%) и 227 человек (54,1%) бесклеточными коклюшными вакцинами (102 - вакциной Инфанрикс, 125 - Пентаксим), средний возраст $2,21 \pm 1,0$ год. За привитыми детьми проводили клиническое наблюдение с термометрией в течение 1 месяца после прививки ежедневно и далее периодически в течение 3 лет при обследовании на специфические антитела. По состоянию здоровья 296 детей имели резидуально-органическое поражение или последствия гипоксическо-ишемического поражения ЦНС (148 - привиты АКДС и 148 бесклеточными вакцинами- Инфанриksom -87 и Пентаксимом - 61 ребенок) и 125 детей были практически здоровы и составили группу сравнения (46 привиты АКДС и 79 бесклеточными вакцинами: 15 - Инфанрикс и 64 – Пентаксим).

Вакцинальный процесс оценивали в соответствии с МУ 3.3.1.1123-02. Выделяли нормальные реакции, поствакцинальные осложнения и интеркуррентные заболевания, не связанные с прививкой (осложненное течение). К нормальным общим реакциям относили повышение температуры и кратковременную интоксикацию (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита) в первые 1-3 дня после прививки. В зависимости от высоты температуры, нормальные общие реакции разделяли на: слабые (до $37,5^{\circ}\text{C}$), средней силы ($37,6-38,5^{\circ}\text{C}$), сильные (выше $38,6^{\circ}\text{C}$). К местным нормальным реакциям относили болезненность, уплотнение тканей, гиперемия, не более 8 см в месте введения вакцины. При диаметре более 8 см реакция расценивалась, как сильная местная. При отсутствии клинических проявлений и температуры вакцинальный процесс считали бессимптомным.

Уровень специфических коклюшных антител в динамике (после ревакцинации через 1, 2 и 3 года) определен у 147 детей (53 - с поражением НС и 94- из группы сравнения). В течение 1 года после ревакцинации обследовано 114 детей (58, привитых цК вакциной и 56, привитых бК вакциной), через 2 года – 61 ребенок (36 детей, привитых цельноклеточной вакциной и 25-бесклеточными) и через 3 года 25 детей (14- цК и 11-бК вакцинами). Антитела определяли с использованием методов, регламентированных СП 3.1.2.3162-14 в ФБУН НИИЭиМ им. Пастера [зав. д.м.н., проф. Г.Я. Ценева]. У 82 детей, привитых цельноклеточными вакцинами - стандартным методом микро РА (126 исследований), у 65 привитых бесклеточными коклюшными вакцинами -методом ИФА с тест-системой ELISA (102 исследования).

3 группа детей - 294 ребенка, в возрасте от 3 до 56 месяцев (в среднем $15,31 \pm 11,7$ месяцев), поступившие в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА в

поствакцинальном периоде с диагнозом «реакция на прививку». Из них - 222 (75,7%) были привиты цельноклеточными (АКДС-165 -56,1%, Бубо-Коком - 57-19,4%), и 72(24,5%) ребенка бесклеточными вакцинами (Пентаксимом 42 - 14,3%, Инфанриксом -30 -10,2%). Окончательный диагноз формировали в соответствии с МУ 3.3.1.1123-02. Обследование проводили с учетом соответствующей нозологии.

Введение, накопление, хранение и первичную сортировку материалов работы осуществляли с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007. Математико-статистическую обработку данных исследования проводили с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2007 (в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм») и пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica for Windows XP v.7.0. Математико-статистическое описание объекта исследования, оценку значимости различий средних значений и частоты проявления признаков в различных группах, а также изучение связей между признаками осуществляли с помощью традиционных методов вариационной статистики. Проводился расчет средних выборочных значений количественных признаков (возраст, лабораторные показатели), которые представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое, а m - стандартная ошибка. Для статистической обработки полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики, выбор которых был обусловлен характером распределения изучаемых признаков: для количественных признаков - критерий Стьюдента для оценки значимости различий количественных признаков в группах; оценка связи качественных признаков проводилась по χ^2 Пирсона, коэффициента Спирмана (заболевания и реакции поствакцинального периода). Проверяемые критериями нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$. Для создания математико-статистических моделей использовался дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота коклюша в структуре заболеваний у детей с кашлем более 2-х недель, ранее полностью привитых

Обследовано 126 человек в возрасте от 6 до 17 лет, поступивших с жалобами на кашель более 2-х недель: на 2-3 неделе -89 детей, более 3-х недель - 37 пациентов (из них 7 детей на 3-4 неделе и 30 – более 4-х недель кашля). Время после законченного курса противокклюшных прививок (вакцинация – 3-х - кратно и 1 ревакцинация) составило в среднем 7,0 лет \pm 2,6 года. При направлении в стационар 94 ребенка (74,6%) имели диагноз острый трахеит, 12 человек - острый бронхит (9,5%), 3 - пневмония (2,4%). У 17 из 126 (13,5%) предполагался диагноз коклюш, так как они контактировали с коклюшными больными (10 - в школе и 7 -в семье). У 62,7% (79 детей) не было сведений о контакте с коклюшными или кашляющими больными и у 30

детей (23,8%) отмечен контакт с кашляющими больными (у 2 - в школе и у 28 – в семье). Все дети обследованы методом ПЦР, коклюш подтвержден у 30 из 126 (23,9%) детей, у 3 выявлен паракоклюш. У 10 детей методом ПЦР выявлена другая нозология - у 3 - респираторный микоплазмоз, у 1 - респираторный хламидиоз. Частота выявления коклюша методом ПЦР зависела от времени забора материала. До 3 недели кашля частота подтверждения составила 93,3% (28 из 30), после 3 недели - 6,7% (2 из 30), ($p\chi^2 < 0,05$). Была установлена средней силы отрицательная корреляция между временем обследования от начала кашля и эффективностью ПЦР для подтверждения диагноза коклюш ($rS = -0,54$, $p < 0,05$).

Среди 126 детей, 43 получали антибиотик до обследования и 83 не получали. Коклюш подтвержден методом ПЦР у 13 из 43 детей, получавших антибиотик (30,2%) и у 17 из 83 не получавших антибиотик (20,5%). Следовательно, назначение антибиотикотерапии не влияет на частоту выделения *V.pertussis* методом ПЦР ($p\chi^2 > 0,05$).

На поздних сроках заболевания (после 3-й недели кашля) 15 детям с отрицательным ПЦР на коклюш и паракоклюш проведено однократное обследование методом микроРА (однократный положительный результат считали доказательным, учитывая данные полученные в ходе исследования об утрате защитных титров антител уже через 3 года после ревакцинации). У 13 из 15 детей подтвержден диагноз коклюш (из них у 7 монококлюшная инфекция, а у 6 - микстинфекция - коклюш+ паракоклюш); у 1 ребенка - паракоклюш; и у 1 – результаты были отрицательны. Таким образом, в совокупности методом ПЦР и микроРА у 43 из 126 детей (34,1%) диагностирован коклюш, из них у 35 (81,4%) - моноинфекция, у 8 - микстинфекция: у 6 пациентов коклюш + паракоклюш и у 2 – коклюш + микоплазменная инфекция.

Анализ привитости госпитализированных детей показал, что 118 из 126 (91,4%) - были привиты по календарю и имели 4 прививки (3 вакцинации и 1 ревакцинацию), а 8 детей (6,3%) - только 3 прививки против коклюша. В группе пациентов с подтвержденным диагнозом коклюш - у 5 из 43 в анамнезе имелось 3 прививки против коклюша, у остальных 38 детей - 4 прививки. Имела место тенденция к большей частоте заболевших среди привитых трехкратно (5 из 8 человек - 62,5%), по сравнению с привитыми полноценно (38 из 118 детей - 32,0%), однако различия недостоверны.

Особенности течения коклюшной инфекции у детей, ранее привитых, в сравнении с другими заболеваниями с кашлем более 2-х недель.

Анализ тяжести течения коклюша показал, что 69,8% (30 из 43 человек) переносят его в среднетяжелой степени тяжести, что достоверно ($rS = 0,23$, $p < 0,05$) отличалось от степени тяжести течения заболевания при других нозологических формах с коклюшеподобным кашлем более 2-х недель (у 39,8% - 33 из 83 детей). Характерные клинические симптомы, такие,

как: рвота после кашля отмечалась в 53,5% (у 23 из 43 детей) при коклюше и 16,9% (у 14 из 83) при других заболеваниях; частота приступов кашля более 10 в сутки (при коклюше -51,2%, при других заболеваниях -16,8%, $p\chi^2 < 0,05$). Частота случаев среднетяжелой степени тяжести течения коклюшной инфекции коррелировала с увеличением времени после ревакцинации (таблица 1). Через 8-14 лет после ревакцинации средняя степень тяжести коклюша отмечалась в 88,9% случаях, через 4-7 лет - в 56,0% ($rS=0,39$, $p < 0,05$).

Таблица 1. - Степень тяжести коклюша и время после ревакцинации

Время после ревакцинации, годы	Легкая		Средняя		Всего	Уровень значимости, р
	п	%	п	%		
4-7 лет	11	44,0	14*	56,0	25	<0,05
8-14 лет	2	11,1	16*	88,9	18	<0,05

* - статистически достоверные различия в группах

Таким образом, 34,1% детей старше 6 лет ранее полноценно привитых, переносят коклюш, причем в 69,8% случаев имеют типичную клинику. Однако отсутствие необходимого обследования приводит к недооценке заболеваемости детей старшего возраста, уровень которой является важнейшим обоснованием для введения возрастных ревакцинаций против коклюша.

Оценка реактогенности цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по клиническим проявлениям нормального вакцинального процесса.

Анализ течения поствакцинального периода у 420 детей с различным состоянием здоровья, привитых цельноклеточной и бесклеточными коклюшными вакцинами показал, что он протекал гладко у 381 привитого (90,7%): после АКДС вакцинации - в 90,8% (177 из 195 детей), после бесклеточных вакцин в 89,9% (204 из 227 привитых), различия не достоверны, также как между двумя бесклеточными вакцинами: гладкое течение после введения Инфанрикса в 92,8% (у 93 из 102 человек), после Пентаксима в 88,8% (у 111 из 125) (таблица 2).

Бессимптомный вариант при гладком течении отмечался в 88,9% (339 из 381 ребенка): в 93,2% при введении АКДС (165 из 177 с гладким течением) и в 85,3% при бесклеточных вакцинах (174 из 204), в том числе в 90,3% (84 из 93 детей) при введении Инфанрикса и в 81,0% (90 из 111) после Пентаксима, различия не достоверны ($p\chi^2 > 0,05$).

Наслоение инфекций (осложненное течение) наблюдалось у 39 (9,3%) детей: в 8,3% при АКДС (у 16 из 193 привитых) и 10,1% (23 из 227), привитых бесклеточными коклюшными вакцинами.

Местные сильные реакции - отек, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения вакцины развились у 12 из 420 (2,8%) привитых (у 6 детей более 10 см, и у 6 детей от 8 до 10 см). Местные сильные реакции достоверно чаще возникали ($p\chi^2 < 0,05$) после АКДС прививки (у 9 из 193 привитых - 4,7%), чем после Инфанрикса (у 1 из 102 детей - 0,98%) или после Пентаксима 2 из 125-1,6%. Местные сильные реакции развивались после 3 и 4 введения вакцин (у 7 детей из 169, получивших четыре прививки -4,1% и у 5 из 233 детей после третьей -2,1%) и ни в одном случае после 1 или 2 введения.

Учитывая существующие рекомендации по преимущественному использованию бесклеточных вакцин для детей с патологией нервной системы (дополнения, внесенные в национальный календарь прививок в 2019 году), были проанализированы особенности вакцинального процесса у детей с патологией НС и без таковой (группа сравнения) (таблицы 2,3).

Таблица 2. - Течение поствакцинального периода у детей с различным состоянием здоровья

Группы привитых		Гладкое течение		Осложненное течение		Уровень значимости, р
		п	%	п	%	
С патологией нервной системы	АКДС (148)	138	93,2*	10	6,8	<0,05
	Инфанрикс (87)	82	94,2 *	5	5,8**	<0,05
	Пентаксим (61)	51	83,6*	10	16,4	<0,05
	Всего (296)	271	91,5	25	8,6	
Группа сравнения	АКДС (45)	39	86,7	6	13,3	<0,05
	Инфанрикс (15)	11	73,3	4	26,7**	<0,05
	Пентаксим (64)	60	93,8	4	6,2	<0,05
	Всего (124)	110	90,4	14	9,6	
Всего (420)	381	90,7	39	9,3		

*, ** - статистически достоверные отличия при вакцинации АКДС, Пентаксимом, Инфанриksom в группе с патологией НС и достоверные различия при вакцинации Инфанриksom в группе с патологией НС и здоровых детей

В группе с патологией НС гладкое течение отмечалось в среднем у 91,5% детей (после АКДС в 93,2%, при введении Инфанрикса в 94,2% и Пентаксима - в 83,6%), осложненное (интеркуррентные заболевания) соответственно - в 8,6% (после АКДС у 6,8% Инфанрикса -5,8%, что реже, чем при использовании Пентаксима -16,4% и достоверно реже, чем в группе сравнения).

В группе сравнения гладкое течение в целом было у 90,4% привитых (при АКДС - в 86,7%, Инфанриксе – 73,3%, Пентаксиме-93,8%), а осложненное, как в группе с патологией нервной системы, за исключением привитых Инфанриksom.

Бессимптомный вариант гладкого течения (таблица 3) в группе с патологией нервной системы отмечался в 88,2% : после АКДС в 94,9% - достоверно чаще, чем после применения Пентаксима в 68,7% ($p\chi^2 < 0,05$) и не отличался существенно от Инфанрикса 89,0% . В группе здоровых бессимптомное течение имели 90,9% детей : после введения АКДС - 87,2% , после Инфанрикса - 100,0%. Бессимптомное течение после Пентаксима в группе здоровых было достоверно чаще, чем среди детей с патологией нервной системы (91,7% и 68,7% , $p\chi^2 < 0,05$) .

Таблица 3. - Характеристика гладкого течения поствакцинального периода у детей с различным состоянием здоровья

Число детей с гладким течением вакцинации при введении вакцин	Бессимптомное течение		Нормальные общие реакции		Сильные местные реакции	
	n	%	n	%		
С патологией НС						
АКДС -138	131	94,9	1	0,7*	6	4,3
Инфанрикс -82	73	89,0	8	9,7*	1	1,2
Пентаксим -51	35	68,7**	14	27,4	2	3,9
Всего -271	239	88,2	23	8,5	9	3,3
Группа сравнения						
АКДС -39	34	87,2	2	5,1	3	7,7
Инфанрикс -11	11	100,0	0	0	0	0
Пентаксим - 60	55	91,7**	5	8,3	0	0
Всего -110	100	90,9	7	6,4	3	2,7
Все привитые - 381	339	88,9	30	7,9	12	3,2

* $p < 0,001$ - достоверные отличия при вакцинации АКДС, Пентаксимом, Инфанриksom в группе с патологией НС, ** - достоверные отличия при вакцинации, Пентаксимом, в группе с патологией НС и здоровых

Общие нормальные вакцинальные реакции в группе здоровых детей развивались в 6,4 % , у детей с патологией НС в 8,5 % , различия не достоверны ($p\chi^2 > 0,05$, (таблица 3)). Однако у детей с патологией НС общие вакцинальные реакции после введения Пентаксима отмечались достоверно чаще - в 27,5%, чем при введении Инфанрикса – в 9,7%, ($p\chi^2 < 0,01$).

Частота местных реакций в группе сравнения была 2,4% (3 из 124 ребенка), что не отличалось от группы с патологией НС - 3,0% (у 9 из 296 детей), $p\chi^2 > 0,05$.

Таким образом, цельноклеточная и бесклеточные коклюшные вакцины не имеют существенных различий в общих проявлениях вакцинального процесса и частоте интеркуррентных инфекций, как у детей здоровых, так и с патологией НС, что свидетельствует об их сходной реактогенности. Увеличение частоты местных реакций после АКДС, которая зависит от кратности введения препарата, определяет нежелательность применения вакцины АКДС для дальнейших возрастных ревакцинаций.

Оценка безопасности цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по клиническим проявлениям нормального и осложненного вакцинального процесса

Анализ структуры окончательных диагнозов у 294 детей, поступивших в стационар с подозрением на поствакцинальное осложнение или необычную реакцию на прививку после введения коклюшных вакцин, показал, что 75,7% (222 ребенка) поступивших были после вакцинации цельноклеточными вакцинами (АКДС-165 и Бубо-Коком -57), и 24,5% (72 ребенка) бесклеточными вакцинами (Пентаксимом 42 ребенка и Инфанриксом -30 человек). Диагноз «поствакцинальное осложнение» подтвержден только у 3 детей (привитых цК вакцинами), у 291 ребенка (98,9%), диагноз был изменен на нормальные вакцинальные реакции (у 47 детей) и различные заболевания (т.е. осложненное течение вакцинации не связанное с введенной вакциной у 244 человек) (таблица 4). Таким образом, у 82,9% госпитализированных заболевание, с которым их госпитализировали, не имело отношения к введенной вакцине.

Таблица 4. - Структура заболеваний поствакцинального периода

Группы привитых	Число детей	ПВО	Нормальные общие и местные реакции	Осложненное течение (ИЗ)
Бубо-Кок	57	2/3,5	15/26,3	40/70,2
АКДС	165	1/0,6	27/16,4	137/83,0
Всего цК	224	3/1,4	42/18,7 *	179/79,9**
Инфанрикс	30	0	2/6,7	28/93,3
Пентаксим	42	0	3/7,1	39/92,9
Всего бК	72	0	5/6,9*	67/93,1**
Итого	294	3/1,2	47/15,9	244/82,9

* - $p < 0,05$ статистически достоверные отличия при вакцинации бК и цК вакцинами в частоте развития осложненного течения

** - $p < 0,05$ статистически достоверные отличия при вакцинации бК и цК вакцинами в частоте развития нормальных общих и сильных местных реакций

У 3 из 294 (1,2%) детей, у которых подтвержден диагноз поствакцинальное осложнение - в 2 случаях был диагностирован судорожный синдром, расцененный, как энцефалическая реакция после введения вакцины Бубо-Кок, у 1(0,3%) ребенка гипотензивно - гипореспансивный синдром после АКДС прививки.

Нормальные вакцинальные реакции, подтвержденные у 47(15,9%) детей после цК вакцины в 18,9% (42 из 222 детей) после бК вакцин - в 6,9% (5 из 72), ($p\chi^2 < 0,05$).

В структуре вакцинальных реакций 22 (46,8%) из 47 были общие нормальные вакцинальные реакции- все после цельноклеточных коклюшных вакцин (после Бубо-Кока - у 21,1 % - 12 из 57 детей, после АКДС - 6,0 % - 10 из 165 детей, $rS = 0,15$, $p < 0,05$).

У 25 из 47 (53,2%) детей имели место сильные местные реакции. Сильные местные реакции отмечались у 20 (в том числе 1 сочетанная с общей) детей после цК вакцин и 5 после бК вакцин. Частота местных реакций при цК составила 9,0% (20 из 222), что существенно не отличалось от таковой при бК - 6,9% (5 из 72). Необходимо отметить, что 21 из 25 местных реакций (84,0%) развились после ревакцинирующей прививки (16 из 20 у привитых цК и все 5 после бК).

Анализ зависимости местных реакций от кратности вакцинации показал, что только 2,5% возникло после первых трех прививок при применении цК (4 из 161 поступившего), что достоверно реже, чем у поступивших после ревакцинации (16 из 61 ребенка - 26,2%) ($p\chi^2 < 0,05$). Такая же картина наблюдалась у привитых бК вакцинами соответственно - у 5 из 30 детей (16,7%) после ревакцинации, и ни одного ребенка из 42 привитых, получивших от одной до трех прививок ($p\chi^2 < 0,05$). Таким образом, сильные местные реакции достоверно чаще развивались на ревакцинацию вне зависимости от типа вакцины, но на цК в 1,5 раза чаще, чем на бесклеточные коклюшные вакцины. Учитывая обсуждаемую в литературе роль аллергического механизма в развитии местных реакций при повторном введении адъювантов в составе неживых вакцин, был проанализирован анамнез детей на наличие аллергических проявлений до прививки. Среди госпитализированных 294 детей 37 имели аллергические проявления, из них у 12 развились местные реакции (32,0%), а у 257 без аллергических проявлений только у 13 детей (5,0%). Таким образом, сильные местные реакции развивались в 6 раз чаще у детей с аллергопатологией в анамнезе ($p\chi^2 < 0,05$).

Частота интеркуррентных заболеваний (осложненного течения) была одинаковой после применения различных бесклеточных вакцин (Пентаксим, Инфанрикс) и цельноклеточных (АКДС, Бубо-Кок), поэтому сравнивали в

совокупности обе цельноклеточные с двумя бесклеточными вакцинами.

Как представлено в таблице 4 интеркуррентные заболевания диагностированы у привитых цельноклеточными вакцинами (177 из 222 - 79,7%) достоверно реже ($p\chi^2 < 0,05$), чем у привитых бесклеточными (67 из 72 детей - 93,0%). В структуре интеркуррентных заболеваний (таблица 5) преобладали острые респираторные инфекции у 173 из 244 детей (70,9%), в том числе острые респираторные инфекции с фебрильными судорогами у 35 детей из 173 (20,2%). Острые кишечные инфекции диагностировали у 20 детей из 244 (8,2%), в том числе ОКИ с фебрильными судорогами - у 3 детей (15,0%). У 19 поступивших детей диагностирован миалгический синдром. Другие заболевания: инфекция мочевыводящих путей - у 12 детей; декомпенсация перинатального поражения ЦНС - у 11; эпилепсия у 5 детей, только у привитых цК вакциной; прочее - 4 (нейроинфекции, тонкокишечная непроходимость, аффективно-респираторный приступ).

Острые респираторные инфекции с фебрильными судорогами были у 26 (14,7%) детей после цК вакцин и у 9 (13,4%) после бК вакцин. Частота развития фебрильных судорог при ОРИ и ОКИ не зависела от типа коклюшной вакцины, что подтверждает идентичную безопасность отечественных цельноклеточных вакцин и бесклеточных, а также является аргументом за определяющую роль фоновой патологии для развития судорог, которые в настоящее время, рассматривают, как генетически детерминированные и для афебрильных, и для фебрильных припадков. Изучение анамнеза показало, что из 173 детей с ОРИ - 36 (20,8%) имели патологию НС и у 17 (47,2%) из них развились, ОРИ с фебрильными судорогами, при этом у 120 детей без известной предшествующей патологии нервной системы ОРИ с фебрильными судорогами возникло у 18 детей (15%), ($p\chi^2 < 0,05$) (таблица 5). У 4 детей из 26 (15,4%) с диагнозом ОРИ с фебрильными судорогами, были фебрильные судороги ранее, в анамнезе.

Таблица 5. - Интеркуррентные заболевания в поствакцинальном периоде

Диагнозы	Число детей с ИЗ, привитых цК		Число детей с ИЗ, привитых бК		Всего с ИЗ	
	n	%	n	%	n	%
ОРИ	92	51,9	46	68,6	138	56,5
ОРИ + ФС	26	14,7	9	13,4	35	14,3
Миалгический синдром	18	10,2*	1	1,5*	19	7,8
Оки	12	6,8	5	7,5	17	6,9
Оки + ФС	3	1,7	0	0	3	1,2
ИМВП	9	5,1	3	4,5	12	4,9
Декомпенсация ПЭП	9	5,1	2	2,9	11	4,5
Эпилепсия	5	2,8	0	0	5	2,0
Прочее	3	1,7	1	1,5	4	1,6

Всего ИЗ	177	67	244
----------	-----	----	-----

* $p < 0,05$, статистически достоверные различия между группами

Миалгический синдром был диагностирован достоверно чаще ($p\chi^2 < 0,05$) у привитых цельноклеточными вакцинами - у 18 из 177 (10,2%), по сравнению с 1 ребенком из 67 (1,5%) после бесклеточных коклюшных вакцин. Миалгический синдром не рассматривается в настоящее время, как поствакцинальная патология и входит в структуру интеркуррентных заболеваний. В тоже время миалгический синдром у 6 из 19 детей сопровождался местной реакцией, достоверно чаще развивался у привитых цК после ревакцинации – 12 из 61 госпитализированного (19,7%), по сравнению с 6 из 161 (3,7%) поступивших после 1-3 прививки, $p\chi^2 < 0,05$. Это свидетельствует о возможной связи данной патологии с вакцинами, по-видимому, как и для местных реакций- с реакцией на адьювант, формирующейся при повторном введении препаратов, что определяет необходимость его регистрации в структуре вакцинальной патологии.

Таким образом, анализ причин госпитализации детей в поствакцинальном периоде подтверждает, что ведущими являются заболевания, не связанные с вакцинами. Среди патологии, связанной с вакцинами обращает на себя внимание частота местных реакций и миалгического синдрома после ревакцинирующих введений, для цельноклеточных вакцин более значимая, чем для бесклеточных. В тоже время существенного различия в безопасности цельноклеточных и бесклеточных вакцин не выявлено, также как в их влиянии на развитие судорожного синдрома при интеркуррентных инфекциях. Однако учитывая достаточную частоту развития местных сильных реакций и судорожного синдрома у госпитализированных, был разработан способ прогнозирования этих состояний.

Прогнозирование развития сильных местных реакций и фебрильных судорог в поствакцинальном периоде с помощью математико-статистической модели

Признаки, включенные в модель для прогноза развития судорожного синдрома, представлены в таблице 6. Точность дискриминации для судорожного синдрома составляет 94,8%. Частичная лямбда Уилкса показывает, что переменная – «судороги в анамнезе» дает вклад больше всех, а «перинатальное поражение ЦНС» - вторая переменная по значению факторов для развития судорог при интеркуррентных заболеваниях в поствакцинальном периоде, третий фактор – «кратности вакцинации». Подставляя в полученное уравнение значение признаков конкретного ребенка, рассчитывается вероятность развития судорожного синдрома. Если рассчитанное $ЛДФ1 > ЛДФ2$, то у данного ребенка вероятность развития судорожного синдрома низкая, если значение $ЛДФ2 > ЛДФ1$, риск развития

судорожного синдрома в поствакцинальном периоде высок.

Модель имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -24,83 + 31,73 * X1 + 6,04 * X2 + 6,8 * X3;$$

$$\text{ЛДФ2} = -50,7 + 45,86 * X1 + 8,9 * X2 + 7,6 * X3$$

Таблица 6. - Модель для прогноза развития судорожного синдрома

Фактор		Код	Коэффициент модели		Уровень значимости, р
			G1	G2	
Судороги в анамнезе	Да - 1 Нет - 0	X1	31,73	45,86	<0,001
ППЦНС	Да - 1 Нет - 0	X2	6,04	8,9	<0,001
Вакцина по счету	(1-2) - 0 (3-4) - 1	X3	6,8	7,6	<0,01
Константа, B0			-24,83	-50,68	<0,001

Для прогноза развития сильных местных реакций в модель, включены признаки, представленные в таблице 7. Точность дискриминации для сильных местных реакций составляют 93,5%. Частичная лямбда Уилкса показывает, что переменная «возраст ребенка» дает вклад больше всех, «наличие аллергопатологии в анамнезе» - вторая по значению вклада, «кратность введения вакцины» третий фактор, «миалгический синдром ранее» - четвертый.

Таблица 7. - Модель для прогноза развития сильных местных реакций в поствакцинальном периоде

Фактор	Код	Коэффициент модели		Уровень значимости, р	
		G1	G2		
Возраст, месяцы		X1	-0,08	0,12	<0,001
Аллергопатология	Да - 1 Нет - 0	X2	11,9	16,5	<0,001
Вакцина по счету	(1-3)-0, (4)-1	X3	7,1	5,0	<0,01
Миалгический синдром	Да - 1 Нет - 0	X4	0,03	-0,11	<0,01
Константа, B0			-10,4	-19,9	<0,001

Модель имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -10,4 - 0,8 * X1 + 11,9 * X2 + 7,1 * X3 + 0,03 * X4;$$

$$\text{ЛДФ2} = -19,9 + 0,12 * X1 + 16,5 * X2 + 5,0 * X3 - 0,11 * X4$$

Подставляя в уравнение значение признаков, выявленных у конкретного ребенка, рассчитывается вероятность развития сильных местных

реакций у ребенка. Если рассчитанное ЛДФ1 > ЛДФ2, то у данного ребенка вероятность развития сильной местной реакции низка, если же значение ЛДФ2 > ЛДФ1, риск развития сильной местной реакции в поствакцинальном периоде высок.

Иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по длительности сохранения защитных титров специфических антител после законченной вакцинации

У 147 детей изучали уровень специфических коклюшных антител (82 - 55,8% - привиты цК и 65 - 44,2% привиты бК вакцинами). В течение 1 года после ревакцинации, обследовано 114 детей: 58, привитых цК вакциной и 56, привитых бК вакциной. В группе привитых цК вакцинами у 17 из 59 детей (28,9%) не выявлено защитных уровней антител, и у 15 из 56 (26,7%), привитых бК вакцинами ($p\chi^2 > 0,05$). После законченного комплекса вакцинации как цельноклеточной, так и бесклеточной вакциной защищено 71,1-73,3% детей, что соответствует данным литературы, однако различий в эффективности вакцин выявлено не было. Для оценки длительности сохранения специфических антител, проанализировано число детей с незащитными титрами через 2 и 3 года после ревакцинации. Через 2 года после ревакцинации обследовано 28 детей (привитых цК вакцинами-18 и бК вакцинами- 10 детей). Не имели защитных титров 7 из 18 (38,9%) привитых цК и 2 из 10 детей, привитых бК (20,0%). Через 3 года после ревакцинации было обследовано 25 детей, привитых цельноклеточными -14 и бесклеточными вакцинами-11. Среди привитых цК вакцинами - 7 из 14(50,0%) не имели защитных титров антител, после бК вакцин 5 из 11(45,4 % привитых).

Анализ антителообразования у детей с патологией НС показал, что они в 3 раза чаще, чем в группе сравнения не имели защитных титров антител уже через 1 год после курса вакцинации. После цК вакцин не имели защитных титров антител 12 из 24 обследованных (50,0%), а в группе сравнения- 16,2% (5 из 34). После бК вакцин не имели защитных титров антител 50,9% (8 из 16) и 17,5% (7 из 40) ($p\chi^2 < 0,05$).

Таким образом, цельноклеточная и бесклеточная вакцины имеют сходную иммуногенность и одинаковые темпы утраты защитных титров антител, что определяет необходимость возрастных ревакцинаций против коклюша для всех детей, вне зависимости от ранее полученной вакцины, особенно это необходимо детям с патологией нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Дети старше 6 лет, ранее полностью привитые против коклюша, в связи с утратой иммунитета, переносят коклюш, который подтверждается в 34,1% случаев заболеваний, характеризующихся кашлем более 2-х недель.
2. Коклюш у ранее привитых протекает со среднетяжелой степенью тяжести в

69,8% случаев, частота возникновения которой коррелирует со сроком, прошедшим после вакцинации: через 4-7 лет - в 56,0%, через 8-14 лет - в 88,9%. 3. Реагтогенность и безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин не различается по частоте общих вакцинальных реакций, и интеркуррентных заболеваний поствакцинального периода, в том числе сопровождающихся фебрильными судорогами. Местные сильные реакции (2,5% после первых 3 прививок и 26,2% после ревакцинации) и миалгический синдром (3,7% после первых 3 прививок и 19,7% после ревакцинации) достоверно чаще развиваются после ревакцинации, и достоверно чаще после применения цельноклеточной вакцины (после АКДС прививки у 4,7%, после Инфанрикса у 0,98% привитых, после Пентаксима у 1,6%). 4. Прогноз сильных местных реакций и судорожного синдрома в поствакцинальном периоде возможен с помощью математико-статистической модели, точность дискриминации для сильных местных реакций составляют 93,5%, для судорожного синдрома - 94,8%. 5. Иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по числу детей с незащитными титрами не различается (после законченного комплекса прививок не защищено 28,9% после бесклеточных и 26,7% после цельноклеточных вакцин, через 3 года - 45,4- 50,0% соответственно). У детей с патологией нервной системы утрата титров антител происходит быстрее и через 2 года после ревакцинации число лиц с незащитными титрами в 2 раза больше (44,4% и 20,0% в группе сравнения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети в возрасте 6 лет и старше, ранее привитые против коклюша, при наличии кашля более 2-х недель, должны быть обследованы для верификации диагноза коклюш методом ПЦР до 3 недели кашля, после 3-ей недели – серологически.

2. С целью оценки рисков развития сильных местных реакций и судорожного синдрома в поствакцинальном периоде может быть применена разработанная математико-статистическая модель. Признаки, используемые в модели для прогноза развития судорожного синдрома: наличие судорожного синдрома в анамнезе, перинатальное поражение ЦНС у ребенка, кратность вакцинации против коклюша. Признаки в модели прогноза развития сильных местных реакций: возраст ребенка, наличие аллергопатологии, кратность введения вакцины, наличие миалгического синдрома.

3. Детям, привитым как цельноклеточными, так и бесклеточными коклюшными вакцинами необходимы возрастные ревакцинации против коклюша в возрасте 6-7 лет, вместе с проводимой в настоящее время ревакцинацией против дифтерии и столбняка.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Каплина, С.П. Иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и коклюша у детей с патологией нервной системы (данные предварительных исследований) / С.П. Каплина, О.В. Иозефович // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. 2011. – Т.60,№5. - С. 33-38.
2. Иозефович О.В. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6-17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС- вакциной /О.В. Иозефович, С.М. Харит, С.П. Каплина, В.В. Гостев, С.В. Сидоренко, О.С., Калиногорская, А.С. Кветная, Е.В. Тимофеева, М.А Окунева // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. - 2012. – Т.66,№ 5. - С. 56-59.
3. Харит, С.М. Комбинированное применение пентаксима и тетраксима для безопасной и своевременной иммунизации детей против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В / С.М. Харит., О.В. Иозефович, С.П. Каплина, Е.В.Тимофеева // **Журнал инфектологии**. - 2012. - Т. 4, № 4. - С. 37.
4. Бабаченко, И.В. Тактика клинико-лабораторной диагностики, терапии и профилактики коклюшной инфекции у детей. **Медицинская технология** /И.В. Бабаченко, С.М. Харит, О.В. Иозефович//Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Научные труды. - Санкт-Петербург. - 2013. - С. 715-742.
5. Харит, С.М. Оценка безопасности и реактогенности комбинированной вакцины «Пентаксим» /С.М. Харит, О.В. Иозефович, А.А. Рулева, И.В.Фридман, Т.И. Крайнова // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы**. - 2017. - № 2. - С. 62-66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКДС - вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная
АТ - антитела
БК - бесклеточная коклюшная вакцина
Бубо-Кок - вакцина дифтерийная, столбнячная, коклюшная и рекомбинантная против гепатита в (абсорбированная)
ИЗ - интеркуррентные заболевания
ИМВП - инфекция мочевыводящих путей
ИПВ - инактивированная полиомиелитная вакцина
Инфанрикс - вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая
ИФА - иммуноферментный анализ
ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение
Микро РА- микро реакция агглютинации
НСГ - нейросонограмма
ОРИ - острые респираторные инфекции
ОКИ
ПВО - поствакцинальное осложнение
Пентаксим - вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная
ПП ЦНС - перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РА-реакция агглютинации
ФС - фебрильные судороги
ФУВ - факультет усовершенствования врачей
цК - цельноклеточная коклюшная вакцина
ЭЭГ - электроэнцефалограмма