

Е.А. Лакоткина, С.М. Харит, Т.В. Черняева, Н.К. Брусов

Поствакцинальные осложнения
(клиника, диагностика, лечение, профилактика)

Пособие для практического врача

Под редакцией чл-корр. РАМН д.м.н., проф.В.В. Ивановой

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Предисловие	
Введение	
Правовые и этические основы вакцинопрофилактики	
Календарь профилактических прививок	
Характеристика вакцинных препаратов	
Противопоказания к вакцинации	
Иммунный ответ на вакцинацию	
Причины развития поствакцинальных осложнений	
Классификация поствакцинальных осложнений	
Патогенез поствакцинальных осложнений	
Клиника обычных (нормальных) вакцинальных реакций	
Клинические проявления поствакцинальных осложнений	
1. Токсические (чрезмерно-сильные)	
2. Аллергические реакции	
3. Поражения нервной системы	
4. Редкие поствакцинальные осложнения	
Осложнения после введения вакцины БЦЖ	
Интеркуррентные заболевания в поствакцинальном периоде	
Дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений	
Терапия поствакцинальных осложнений	
Диспансеризация детей, перенесших поствакцинальные осложнения	
Профилактика поствакцинальных осложнений	
Регистрация поствакцинальных осложнений	

Принятые сокращения.

АГ	Антиген
АКДС	Адсорбированная коклюшно-дифтерийно- столбнячная вакцина
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АТ	Антитело
БАВ	Биологически активные вещества
ВАЗ	Вакциноассоциированные заболевания
ВАП	Вакциноассоциированный полиомиелит
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСД	Вегетососудистая дистония
ВУИ	Внутриутробная инфекция
ВЧГ	Внутричерепная гипертензия
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГИСК	Государственный институт стандартизации и контроля иммунобиологических препаратов им. Тарасевича
ИЗ	Интеркуррентные заболевания
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИК	Иммунные комплексы
ИПВ	Инактивированная полиовакцина
ИЛ	Интерлейкины
ИФН	Интерферон
КТ	Компьютерная томография
ЛПС	Липополисахарид
МИБП	Медицинские иммунобиологические препараты
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НИ	Нейроинфекции
НСГ	Нейросонография
ОКИ	Острые кишечные инфекции
ОПВ	Оральная полиомиелитная вакцина
ОРВИ	Острые респираторные вирусные инфекции
ПГЕ 2	Простагландин Е2
ПВО	Поствакцинальное осложнение
ПВП	Поствакцинальный период
ПВР	Патологическая вакцинальная реакция
ПИД	Первичный иммунодефицит
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РСК	Реакция связывания комплемента
РТГА	Реакция торможения гемагглютинации
СГБ	Синдром Гийена-Барре
ФНО	Фактор некроза опухоли
ЦИК	Циркулирующий иммунный комплекс
ЦНС	Центральная нервная система
ЭНМГ	Электронейромиография
ЭФ	Электрофорез
ЭЭГ	Электроэнцефалография

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вакцинопрофилактика является наиболее массовым медицинским профилактическим методом, позволившим искоренить натуральную оспу, разработать программы ликвидации полиомиелита, кори, столбняка новорожденных. К сожалению, у некоторых пациентов, их родителей, а иногда и у медицинских работников существует необоснованный страх перед проведением прививок из-за боязни осложнений. Это связано с тенденцией, расценивать любое нарушение здоровья, возникающее в ближайшее время после вакцинации, как ее осложнение. Однако в поствакцинальном периоде наиболее часто развиваются случайные заболевания, совпавшие с прививкой лишь по времени, и только, в очень редких случаях, возможны поствакцинальные осложнения (ПВО).

Слежение за ПВО осуществляют во всех странах мира. Комитет ВОЗ по надзору за побочным действием вакцин обобщает эти данные. Изучение влияния вакцин на человека является небольшим разделом общей проблемы биологической безопасности фармацевтических средств, так как объем используемых вакцин не превышает 2% от всех применяемых лекарственных препаратов в мире.

Практическому врачу важно определить является ли патология, развившаяся после прививки поствакцинальным осложнением. От умения правильно и своевременно поставить диагноз, понять причины возникновения заболевания зависит адекватность терапии, а также решение вопроса о тактике дальнейшей вакцинации и профилактике подобных состояний.

В данном пособии представлены сведения о вакцинах, обычном и осложненном вакцинальном процессе, профилактике поствакцинальных осложнений, а также правовые и этические аспекты вакцинопрофилактики.

Авторы надеются, что предлагаемое пособие будет полезно врачам общей практики, педиатрам, терапевтам и инфекционистам, среднему звену медицинских работников, эпидемиологам.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцины являются самым эффективным средством предупреждения инфекций, что доказала иммунизация населения, которая стала проводиться с середины 60-ых годов. За прошедшие годы в мире была реализована Расширенная Программа Иммунизации (RPI) ВОЗ, а в настоящее время сформирован Глобальный Альянс по Вакцинам и Иммунизации (GAVI). Основные положения, которые выдвигают и поддерживают международные программы в области вакцин:

- 1) профилактическая медицина, в том числе вакцинопрофилактика, более эффективна по результатам и требует меньше затрат, чем лечебные мероприятия;
- 2) каждый ребенок в мире имеет право получить своевременную, качественную и полноценную иммунизацию;
- 3) моральная обязанность правительства каждой страны обеспечить свое население возможностью такой иммунизации.

Однако, по данным GAVI, в мире до настоящего времени из 14 млн. смертей, связанных с инфекциями, около 3 млн. обусловлены заболеваниями, которые могли быть предупреждены вакцинацией. В то же время в странах с высоким уровнем привитости, в том числе в нашей стране, многие инфекции встречаются эпизодически и не только население, но и медики забыли об их опасности. В условиях массовой иммунизации возникает, казалось бы, парадоксальная ситуация: увеличивается объем и спектр используемых вакцинных препаратов, снижается заболеваемость управляемыми инфекциями, число осложнений и летальных исходов, вызванных ими, и, при этом, растет регистрация побочных эффектов после прививок. Это положение хорошо иллюстрируют данные Комитета по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC) в Атланте (табл.1, рис.1). Поэтому, для того, чтобы оценить соотношение пользы и риска применяемых вакцин, данные по частоте поствакцинальных осложнений анализируют в сопоставлении с частотой осложнений соответствующей инфекции (табл.2).

Во всем мире проводится мониторинг - регистрация и изучение поствакцинальных осложнений (как альтернативные используют термины – «неблагоприятные события» или «побочные эффекты вакцинации»). Регистрация осуществляется различными вариантами: методом получения «спонтанных сообщений» от пациентов, их родственников или медиков, а также официальным путем, как, например, в нашей стране, где регистрацию ПВО проводят также как и инфекционных заболеваний через систему эпид.надзора. Основная задача мониторинга – дальнейшее улучшение качества вакцин и системы организации вакцинопрофилактики. В связи с модернизацией иммунобиологических препаратов,

совершенствованием работы служб по реализации программ иммунизации, частота поствакцинальных осложнений в расчете на используемое число доз вакцин не увеличивается.

Таблица 1

Сравнение частоты заболеваний, предупреждаемых с помощью вакцин, и побочных эффектов вакцинации в США (данные СДС, Chen R.T, 2002)

Заболевание	Число случаев заболеваний в год в довакцинальную эру	% снижений заболеваний к 2001 г.	Число случаев ПВО в 2001г.
дифтерия	175 885	99,99	2
корь	503 282	99,98	108
эпидемический паротит	152 209	99,80	226
коклюш	147 271	96,30	5 420
паралитический полиомиелит	16 316	100,0	0
краснуха	47 745	99,95	20
синдром врожденной краснухи	823	99,8	2
столбняк	1 314	97,9	27
гемофильная инфекция тип В у детей до 5 лет	20 000	98,6	290
ВСЕГО случаев	1 064 854	99,43	6 095
ПВО (побочные эффекты вакцинации)	0		6 095

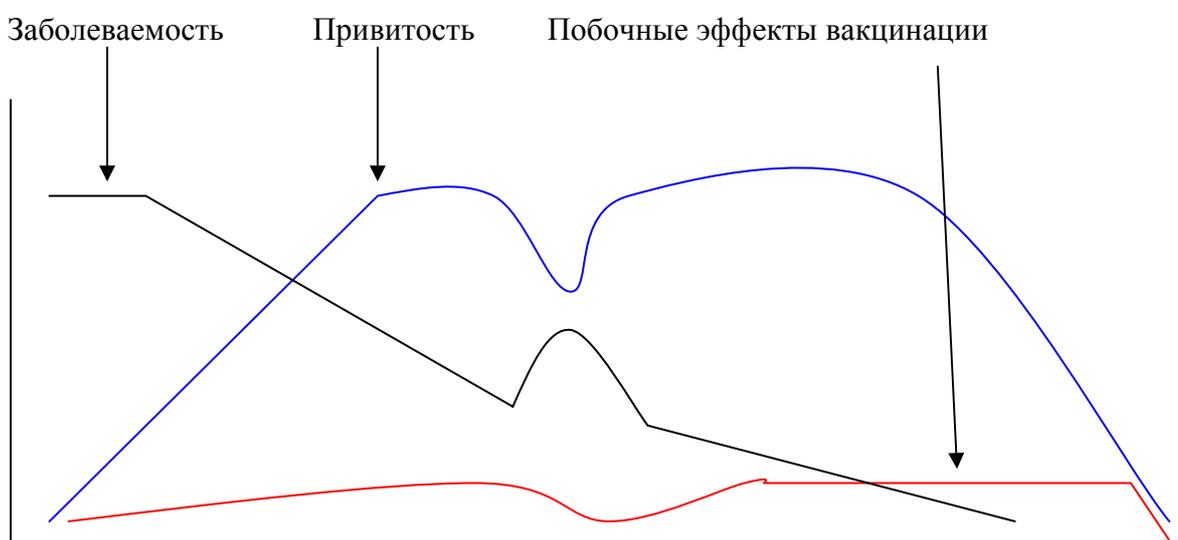


Рис 1 Соотношение заболеваемости, привитости и побочных эффектов вакцинации в разные периоды времени (до начала вакцинации, при высоком уровне привитости, при временном снижении уровня привитости, после ликвидации инфекции, после отмены вакцинации).

Таблица 2

Частота серьезных побочных эффектов вакцинации (данные ВОЗ,2001)

Вакцина	Клинические проявления	Частота
БЦЖ	Лимфаденит	1:1000-1:10 000
	Остеит	1:3000-1:100 000 000
	Диссеминированная БЦЖ инфекция	≈1:1 000 000
Гепатит В	Анафилаксия	1: 6-900 000
Корь, краснуха, паротит	Фебрильные судороги	1:3000
	Тромбоцитопения	1: 30 000
	Тяжелые аллергические реакции	1: 100 000
	Анафилаксия	≈1:1 000 000
	Энцефалопатия	<1:1 000 000
Живая полиомиелитная вакцина	Вакциноассоциированный полиомиелит для первой дозы и иммунодефицитных лиц	1:2,4-3,3 000 000
	для последующих доз	1: 750 000
		1:5,1 000 000
Столбняк	Неврит плечевого нерва	0,5-1:100 000
	Анафилаксия	1:100 000 –1:2,5 000 000
АКДС	Пронзительный крик	1:15-1:1000
	Судороги	1:1750-1: 12 500
	Гипотензивно-гипореспонсивный эпизод	1:1000-1:33 000
	Анафилаксия	1:50 000
	Энцефалопатия	0-1: 1 000 000

ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

В нашей стране до 1998г. проведение вакцинопрофилактики регламентировалось приказами Минздрава РФ. В 1998 г. (17.07.1998г.) был впервые принят Закон "Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний", который определил правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики инфекционных болезней в целях охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемического благополучия населения Российской Федерации. Статьи Закона отражают медицинские, социальные и этические аспекты вакцинопрофилактики. Предусмотрена бесплатная иммунизация вакцинами, включенными в национальный календарь прививок. В Законе указано, что прививки проводят на добровольной основе с согласия родителей. Возможен и отказ от вакцинации, который оформляется письменно. Медицинские работники обязаны проинформировать родителей об инфекции, против которой проводят вакцинацию, ее осложнениях, о том, что непроведение прививки нарушает Право ребенка на жизнь и здоровье, провозглашенное Венской Декларацией (1993 г.) и Всемирной медицинской ассоциацией (1998 г.). В Законе предусмотрена социальная защита граждан в случаях тяжелых поствакцинальных осложнений, что подтверждено последующим Постановлением Правительства РФ № 1013 от 27.12.2000г.

В разных странах сложились разные подходы к иммунизации против наиболее важных инфекционных болезней, угрожающих здоровью человека. Вакцинация может быть добровольной или обязательной. Решающим фактором, который определяет окончательное решение о добровольности или обязательности прививок является уровень охвата прививками или «коллективный» иммунитет к возбудителям заболеваний. Этические аспекты проблемы-оправданы ли попытки общества заставить индивидуума вакцинировать себя и своих детей, являются объектом горячих дискуссий. Лица, ответственные за вопросы общественного здравоохранения, рассматривают обязательную иммунизацию как единственное средство для достижения высокого уровня охвата прививками, способное обеспечить защиту от болезней в обществе. В то же время отдельные люди могут ставить под сомнение правомочность такой принудительной защиты или предпринимать шаги для того, чтобы «ускользнуть» от нее. Исследователи, занимающиеся вопросами биоэтики, указывают, что принуждение по отношению к индивидуумам – этично и правомочно, если оно способствует предупреждению нанесения вреда другим людям. (Согласно такой аргументации этично проводить вакцинацию, как принудительное мероприятие.) Однако мировой опыт продемонстрировал, что вакцинация на принципах добровольности может привести к такому же или даже

лучшему результату, чем принуждение. Правда, политика добровольной иммунизации должна проводиться с определенной методичностью, иначе она потерпит неудачу. При осуществлении добровольной иммунизации задача врача помочь пациенту понять необходимость вакцинации, почувствовать ответственность за здоровье и благосостояние не только свое и своих детей, но и других людей и принять обоснованное решение в пользу иммунизации. Исследования показывают, что наиболее частой мотивацией отказа от прививок являются:

- убеждение, что не существует риска заразиться инфекцией, против которой проводится прививка;
- уверенность в том, что есть другие способы защиты от инфекций;
- мнение, что лучше переболеть;
- боязнь осложнений после прививки;
- недоверие к официальной, «традиционной» медицине;
- отвращение к посягательствам на собственную автономию со стороны общества;
- религиозные взгляды.

Для того, чтобы пациенты убедились в необходимости вакцинации, они должны иметь полную непротиворечивую фактическую информацию о заболеваниях, против которых проводится прививка, и о вакцине. Влияние медицинского работника будет более успешным, если он признает существование риска, прислушается к опасениям пациента. Считают, что при принятии решения пациент проходит этапы от информированности к осознанию необходимости вакцинации и проведению полного комплекса прививок. Помочь пациенту разрешить свои сомнения, уменьшить неоправданный страх перед вакцинацией, придти к совместному, положительному решению помогает доверительное отношение пациента (его родителей) к медицинскому персоналу.

КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК.

Вакцинопрофилактику проводят в рамках Национального календаря профилактических прививок. Календарь профилактических прививок - основной механизм реализации программ иммунизации, рациональная схема, определяющая число доз и сроки введения каждой вакцины, совместимость различных препаратов. Общие рекомендации в отношении иммунизационных программ разрабатываются совещательной группой ВОЗ по Расширенной Программе иммунизации. Необходимость включения отдельных вакцин в календарь прививок, сроки и схемы вакцинации зависят от многих факторов:

- 1) Эпидемической ситуации в стране.

- 2) Возрастного распределения и тяжести тех или иных инфекционных заболеваний.
- 3) Наличия безопасных вакцинных препаратов и их экономической доступности.
- 4) Эффективности существующих вакцин, продолжительности поствакцинального иммунитета и необходимости ревакцинаций в определенных интервалах.
- 5) Возрастной иммунологической характеристики, т. е. способности детей определенного возраста к активной выработке антител.
- 6) Уровня организации здравоохранения.

С 01.01.2002г. в России действует новый календарь прививок (приказ Минздрава РФ № 229 от 27.06.2001г., табл.3), вместо предшествующего (приказ Минздрава РФ № 375 от 18.12.1997г.). Основными отличиями современного календаря прививок в нашей стране от предыдущего является внесение в него следующих изменений:

- 1) Иммунизация всех детей против гепатита В, начиная с периода новорожденности.
- 2) Введение в число обязательных прививок вакцин против гепатита В и краснухи подросткам.
- 3) Изменение графика АКДС, АДС-М, полиомиелитных прививок.
- 4) Совмещение всех положенных по возрасту вакцин (использование комбинированных препаратов или одномоментное введение монопрепаратов в разные участки тела).
- 5) Проведение прививок как отечественными, так и зарегистрированными и разрешенными к применению зарубежными препаратами.

При реализации национального календаря используют преимущественно отечественные вакцины, исключением является вакцина против краснухи, которую, в настоящее время, не производят в России. Альтернативой для отечественных вакцин могут служить моно и комбинированные зарубежные препараты, которые применяют по схемам национального календаря прививок, а приобретаются на коммерческой основе.

Комбинированные вакцины имеют ряд преимуществ. Они позволяют путем одной инъекции проводить вакцинацию сразу против нескольких инфекций. Их использование уменьшает количество балластных веществ, которые ребенок получает с каждой дозой вакцины, при сбалансированном количестве антигенов, что определяет оптимальный иммунный ответ ко всем ее компонентам. Однако создание некоторых комбинированных вакцин затруднено, например, из живых вирусов, так как один из компонентов вакцины может подавлять специфический иммунный ответ на другой за счет конкуренции к рецепторам-носителям эпитопа или стимуляции избыточного интерферонообразования, препятствующего

размножению другого вакцинного вируса. Препаратов сочетающих живые и инактивированные компоненты вообще не существует. Применение же некоторых многокомпонентных инактивированных вакцин затруднено в ряде стран из-за их высокой стоимости. Поэтому для практического использования часто используется метод одновременного введения нескольких вакцин, при обязательном соблюдении правила: инъекции проводят разными шприцами в разные участки тела. Такой метод вакцинации удобен, т. к. сокращает число посещений поликлиники для проведения прививок, что, несомненно, способствует увеличению своевременного охвата детей прививками и облегчает проведение иммунизации каждому конкретному ребенку. Многочисленные данные литературы и наши собственные исследования свидетельствуют, что одномоментное введение вакцин не увеличивает частоту ПВО, а специфический иммунитет вырабатывается с той же интенсивностью, что и при их раздельном введении.

Несмотря на изменения в современном календаре прививок в России, он все же отличается от календаря прививок других развитых стран, так как в нем отсутствует вакцинация против гемофильной инфекции типа В и ветряной оспы.

Таблица 3. Национальный календарь профилактических прививок.

Возраст	Наименование прививки
Новорожденные (первые 12 часов жизни)	Первая вакцинация против вирусного гепатита В ²
Новорожденные (3-7 дней)	Вакцинация против туберкулеза
1 месяц	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В
3 месяца	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
4.5 месяца	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
6 месяцев	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита Третья вакцинация против вирусного гепатита В.
12 месяцев	Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита
18 месяцев	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
20 месяцев	Вторая ревакцинация против полиомиелита
6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита
7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии и столбняка Первая ревакцинация против туберкулеза
13 лет	Вакцинация против краснухи (девочки) ⁴ Вакцинация против вирусного гепатита В ³
14 лет	Третья ревакцинация против полиомиелита, дифтерии, столбняка. Ревакцинация против туберкулеза ⁵
Взрослые	Ревакцинация против дифтерии, столбняка - каждые 10 лет от момента последней ревакцинации

Примечания.

- 1) Иммунизация в рамках национального календаря профилактических прививок проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению. Вместо вакцины АКДС может быть применена французская вакцина Тетракок, которая отличается от АКДС содержанием в ней инактивированной полиомиелитной вакцины. Для одновременного введения трех живых вакцин - против кори, эпидемического паротита и краснухи - используют комбинированные препараты Приорикс (ГлаксоСмитКляйн) и ММР II (Мерк Шарп Доум) и а также индийскую комбинированную вакцину. Для прививки моновакциной против краснухи используют живую краснушную вакцину (Индия), вакцину Рудивакс (Авентис Пастер), Эрвевакс (ГлаксоСмитКляйн), отечественной вакцины пока не имеется. В случаях противопоказаний к введению оральной, живой полиомиелитной вакцины (ОПВ), можно заменить ее инактивированной - Имовакс Полио (Авентис Пастер).
- 2) Детям, родившимся от матерей, носителей вируса гепатита В или больных гепатитом В вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0-1-2-12.
- 3) Вакцинация против гепатита В в 13 лет проводится ранее не привитым по схеме 0-1-6 месяцев.
- 4) Вакцинация против краснухи проводится девочкам 13 лет ранее не привитым или получившим одну прививку.
- 5) Ревакцинация против туберкулеза проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям. Ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.
- 6) При нарушении срока начала прививок, последние проводят по схемам, предусмотренным календарем и наставлениями по применению препаратов

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вакцинные препараты, используемые в настоящее время в практическом здравоохранении можно условно разделить на две группы: живые и неживые (таблица 4).

Живые вакцины состоят из микроорганизмов авирулентных аттенуированных штаммов или близкородственных возбудителей не патогенных для человека. Живые вакцины термолабильны, не включают адьювантов, но содержат незначительное количество антибиотиков и белков среды, на которой выращивался субстрат. Микроорганизмы живых вакцин индуцируют специфический клеточный, гуморальный и секреторный иммунитет. Результатом реакций клеточного иммунитета является формирование специфических цитотоксических лимфоцитов, которые наиболее важны для защиты против вирусных возбудителей. Гуморальный иммунитет характеризуется синтезом нейтрализующих антител или антител, участвующих в реакции комплемент зависимой цитотоксичности. Секреторный - определяется синтезом специфических sIgA на слизистых, которые являются первым барьером защиты в местах внедрения возбудителя. Отрицательным свойством живых вакцин является способность вызывать вакциноассоциированные заболевания при реверсии вакцинного штамма или при дефектах иммунитета у привитого.

Таблица 4.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖИВЫХ И ЖИВЫХ ВАКЦИН

Свойства	Неживые (убитые) вакцины	Живые вакцины
Природа антигена	Убитые возбудители (бактерии, вирусы) Компоненты клеточных стенок Анатоксины Рекомбинантный антиген	Аттенуированные и близкородственные возбудители (вирусы, бактерии)
Температурный режим	Инактивация при замораживании	Инактивация при нагревании
Иммунитет	Гуморальный (клеточный?)	Клеточный, гуморальный, секреторный
Кратность введений	Множественно	Одно- или двукратно
Адьювант (гидроокись алюминия)	+	-
Консерванты	+	+/-
Антибиотики и гетерологичные белки	+/-	+

Состав антигенов неживых вакцин разнообразен. Это – инактивированные цельноклеточные и цельновирсионные, химические, полисахаридные, рекомбинантные, расщепленные, субъединичные вакцины и анатоксины. Несмотря на различия в методах получения, реактогенности, иммуногенности, их объединяет отсутствие живого микроорганизма, наличие стабилизатора и адъюванта, оказывающего иммуностимулирующий эффект на специфическое антителообразование. Общим свойством является снижение иммуногенности и повышение реактогенности при замораживании. Введение неживых вакцин рассчитано преимущественно на формирование специфических антител (стимуляцию гуморального, Th2 типа иммунного ответа). Однако исследованиями последних лет показано, что, например, цельноклеточная и бесклеточная коклюшные вакцины, анатоксины формируют специфический клеточный иммунитет, который сохраняется более длительно, чем антитела. Способность инактивированных вакцин индуцировать Th-1-подобный профиль цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- γ) связывают как с антигеном микроорганизма, так и с адъювантом. Считают, что адъювант, который вызывает местную воспалительную реакцию, активацию макрофагов, дендритных клеток влияет и на изменение профиля цитокинов (переключение синтеза цитокинов гуморального паттерна на клеточный). Активированные макрофаги экспрессируют и секретируют цитокины разного профиля - ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИФН- γ , запускающие реакции гуморального и клеточного иммунитета. В дальнейшем, комплекс синтезируемых цитокинов меняется в зависимости от соотношения антиген / антитело. По мере накопления антител и связывания антигена в иммунные комплексы, наблюдается снижение синтеза ИЛ-2 и ИФН- γ , и значительный прирост цитокинов, усиливающих пролиферацию В-клеток (ИЛ-6, ИЛ-10 и других).

Большинство неживых вакцин вызывают менее напряженный и длительный иммунный ответ, чем живые, поэтому требуют повторных введений. При этом, чрезвычайно важным положительным их качеством, является отсутствие возможности развития вакциноассоциированных заболеваний и поэтому они могут быть использованы лицам с иммунодефицитами.

Таблица 5

СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ВАКЦИН

Вакцины	Доза	Компоненты	Другие вещества
ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ			
АКДС	0,5	Коклюшная цельноклеточная убитая вакцина 4 МЗЕ (10млрд микр.клеток) Дифтерийный анатоксин 30 МИЕ Столбнячный анатоксин 60 МИЕ	Гидроксид алюминия Мертиолят 50 мкг
Тетракок (Авентис Пастер)	0,5	Коклюшная цельноклеточная убитая вакцина 4 МЗ Е Дифтерийный анатоксин 30 МЕ Столбнячный анатоксин 60 МЕ Имовакс-Полио	Гидроокись алюминия до 1,25мг 2-фенолэтанол до 0,005мл формальдегид до 0,1мг
Клещевого энцефалита культуральная	1,0	Инактивированный вирус клещевого энцефалита штамм «Софьин» или «20S»	Гидроксид алюминия Куриный белок, альбумин человека не более 30- 65 мкг Канамицин 75 мкг
ЭнцеВир	0,5	Антиген вируса клещевого энцефалита	Не содержит консервантов Гидроксид алюминия 0,3-0,5 мг Куриный белок 0,5 мкг, альбумин – 250мкг
Энцепур (Кайрон Беринг) взрослый детский	0,5 0,25	Инактивированный вирус клещевого энцефалита, штамм К23 (взрослый - 1,5мкг, детский – 0,75мкг)	Гидроксид алюминия 1 мг Куриный белок 1,5 мкг Формальдегид < 0,005 мг Следы антибиотиков
ФСМЕ-ИММУН Инжект (Бакстер АГ)	0,5	Антиген вируса клещевого энцефалита штамм Neudorfl- 2,0-3,5 мг	Гидроксид алюминия
Имовакс Полио (Авентис Пастер)	0,5	Инактивированные вирусы полиомиелита 1,2,3 типов	2-феноксиэтанол
Вакцины против гепатита А ГЕП-А-ин-ВАК Хаврикс–720 (с 2-х до 18 лет) Хаврикс-1440 (с 18 лет)(ГлаксоСмитКляйн) Аваксим (с 2-х лет) (Авентис Пастер) Вакта 0,5 и 1,0 (Мерк Шарп и Доум)		Инактивированный вирус гепатита А	Гидроксид алюминия Тиомерсал (кроме Хаврикса и ГЕП-А-ин-ВАК) Вакта не содержит консервантов
РАСЩЕПЛЕННЫЕ (СПЛИТ) ВАКЦИНЫ			
Противогриппозные Флюарикс (ГлаксоСмитКляйн) Ваксинрипп (Авентис Пастер) Бегривак (Кайрон Беринг)		Вирусы гриппа А1, А2, В (меняются в соответствии с прогнозом ВОЗ), сейчас А/Н1N1, А/Н3N2, В по 15 мкг в 0,5 мл	Следовые количества формальдегида, неомицина, куриного белка. Не содержат консерванта
СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ			
Противогриппозные Гриппол Инфлювак (Солвей Фарма) Агриппал S-1 (Кайрон Беринг)		Поверхностные антигены-гемагглютинин и нейраминидаза вирусов гриппа А и В по 15 мкг в 0,5 мл (в Грипполе по 5 мкг)	Куриный белок, тиомерсал, остаточное количество антибиотиков В грипполе - полиоксидоний (иммуномодулятор)
АНАТОКСИНЫ			
АДС	0,5	Дифтерийный анатоксин 30 МИЕ Столбнячный анатоксин 40 МИЕ	Гидроксид алюминия Мертиолят

АДС-М	0,5	Дифтерийный анатоксин 5 Lf Столбнячный анатоксин 5 ЕС	Гидроксид алюминия Мертиолят
Д.Т.Вакс (Авентис Пастер)	0,5	Дифтерийный анатоксин 30 МИЕ Столбнячный анатоксин 40 МИЕ	Гидроксид алюминия Мертиолят
Имовакс Д.Т. Адюльт (Авентис Пастер)	0,5	Дифтерийный анатоксин 2 Lf Столбнячный анатоксин 40 МЕ	Гидроксид алюминия Мертиолят
РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВАКЦИНЫ			
Вакцины против гепатита В: ДНК рекомбинантная 10 и 20 мкг (Вирион. Россия) Комбиотех 10 и 20 мкг (Россия) Энджерикс В 10 и 20 мкг (Глаксо Смит Клайн) Энджерикс В (Смит Клайн Бичем Бомед) Эувакс В 10 и 20 мкг (LG Кемикал ЛТД - Авентис Пастер) Н-В-Вах-II 2,5, 5 и 10 мкг (Мерк Шарп и Доум)		Рекомбинантный поверхностный антиген гепатита В –HbsAg	Тиомерсал (мертиолят) Гидроксид алюминия Следы белка дрожжей Saccharomyces cerevisiae
ПОЛИСАХАРИДНЫЕ И КОНЬЮГИРОВАННЫЕ ПОЛИСАХАРИДНЫЕ ВАКЦИНЫ			
Для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А+С (Россия) Менинго А+С (Авентис Пастер)	0,5	Полисахариды: Neisseria meningitidis группы А 50 мкг Neisseria meningitidis группы С 50 мкг	Лактоза
Акт-ХИБ (Авентис Пастер)	0,5	Полисахарид Haemophilus influenzae тип b, конъюгированный со столбнячным протеином 10 мкг	Трометамол Сахароза
ТИФИМ Ви (для профилактики брюшного тифа)	0,5	Капсулярный Vi –полисахарид Salmonella typhi 0.025 мг	Фенол
ПНЕВМО 23 (Авентис Пастер)	0,5	Очищенные капсульные полисахариды Streptococcus pneumoniae серотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F по 0,025мкг каждого	Фенольный раствор
ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ			
Вакцина туберкулезная БЦЖ и БЦЖ-М	0,05 0,025	Живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1	1,5%р-р глютамата натрия
Вакцина полиомиелитная пероральная 1,2,3типов	0,2	Аттенуированные живые вирусы полиомиелита не менее: тип 1 – 1000000 инфекционных единиц, тип 2 – 100000, тип 3 - 300000	Магния хлорид 0,018г Канамицин – не более 30 мкг
Полио Сэбин Веро (Авентис Пастер)	0,2	Аттенуированные вирусы полиомиелита 1,2,3 типов	
Коревая	0,5	Аттенуированный вирус кори штамм Л-16 (1000 TCID)	Гентамицин сульфат –25 мкг Белок клеток эмбрионов японских перепелов
Рувакс (Авентис Пастер)	0,5	Гиператтенуированный вирус кори штамм Schwarz (1000 TCID)	Белок куриных яиц Аминогликозиды

Паротитная	0,5	Аттенуированный вирус паротита штамм Л-3 –не менее 20000 ТЦД-50	Гентамицин сульфат –25 мкг Белок клеток эмбрионов японских перепелов
Паротитно-коревая культуральная живая сухая	0,5	Аттенуированный вирус кори штамм Л-16-1000 ТЦД-50 Аттенуированный вирус паротита штамм Л-3 –не менее 20000 ТЦД-50	Гентамицин сульфат –25 мкг Белок клеток эмбрионов японских перепелов
Приорикс (Глаксо Смит Кляйн)	0,5	Аттенуированный вирус кори штамм Шварц (1000 ТЦД-50) Аттенуированный вирус паротита RIT43/85, производный штамма Jeryl Lynn (1700 ТЦД-50) Аттенуированный вирус краснухи штамм Wistar RA 27/3 М (1000 ТЦД-50)	Неомицин В сульфат 25 мкг Белок куриных яиц
MMR-II (Мерк Шарп и Доум)	0,5	Аттенуированный вирус кори штамм Edmonston (1000 ТЦД-50) Аттенуированный вирус паротита штамм Jeryl Lynn (2000 ТЦД-50) Аттенуированный вирус краснухи штамм Wistar RA 27/3 М (1000 ТЦД-50)	Неомицин В сульфат 25 мкг Белок куриных яиц Гидролизированный желатин
Вакцина против кори, паротита, краснухи живая аттенуированная лиофилизированная <u>Термостабильная</u> (Индия)	0,5	Аттенуированный вирус кори штамм Эдмонстон-Загреб (1000 ТЦД-50) Аттенуированный вирус паротита штамм Л-Загреб (5000 ТЦД-50) Аттенуированный вирус краснухи штамм Wistar RA 27/3 М (1000 ТЦД-50)	Неомицин 10 мкг Желатин 2,5% Сорбитол 5,0% Неомицин 10 мкг
Эрвевакс (Глаксо СмитКляйн)	0,5	Аттенуированный вирус краснухи штамм Wistar RA 27/3 М (1000 ЦПД-50)	Неомицин В сульфат 25 мкг
Рудивакс (Авентис Пастер)	0,5	Аттенуированный вирус краснухи штамм Wistar RA 27/3 М (1000 ЦПД-50)	Неомицин 25 мкг
Вакцина против краснухи живая аттенуированная лиофилизированная (Индия)	0,5	Аттенуированный вирус краснухи штамм Wistar RA 27/3 М (1000 ЦПД-50)	
Противогриппозная живая аллантоисная интраназальная (с 3-х лет)	0,5		

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ

За последние годы количество противопоказаний к введению вакцин заметно сократилось. Это связано с улучшением качества вакцин, а также со значительным расширением и углублением знаний об этиопатогенезе ПВО. После обобщения научных данных и практических результатов, в том числе полученных нами, было доказано, что дети с хроническими заболеваниями в основном хорошо вырабатывают специфический иммунитет, при этом утяжеления заболевания у них не наблюдается. Пересмотрено отношение к проведению прививок детям с иммунодефицитными состояниями, а также с заболеваниями, обусловленными иммунопатологическими механизмами. Обязательно следует вакцинировать детей-инвалидов с разнообразными поражениями нервной, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата и др.

В то же время ряд состояний и заболеваний, часто трактуемых практическими врачами как противопоказание к вакцинации, ими не являются (табл. 6).

Таблица 6.

Ложные противопоказания

Состояния у ребенка	Данные анамнеза
Перинатальная энцефалопатия. Заболевания нервной системы в стабильном состоянии. Анемия, нетяжелая форма. Рахит. Увеличение тени тимуса. Аллергия пищевая, бронхиальная астма, аллергодерматозы. Дисбактериоз Врожденные пороки в стадии компенсации. Поддерживающая лекарственная терапия. Местное использование кортикостероидов	Недоношенность. Гемолитическая болезнь новорожденных. Болезнь гиалиновых мембран. Осложнение после вакцинации у членов семьи. Аллергия у родственников. Эпилепсия у родственников. Внезапная смерть ребенка в семье.

Временным противопоказанием при плановой вакцинации любым препаратом является острое заболевание или обострение хронического процесса. В таких случаях иммунизацию следует осуществлять не ранее, чем через 1 месяц по выздоровлении или выходе в ремиссию. При возникновении эпидемической ситуации, т.е. при непосредственном контакте с инфекцией временные противопоказания игнорируются.

Однако имеются и постоянные противопоказания (табл.7). Их следует тщательно соблюдать, т.к. в случаях проведения вакцинации ребенку, имеющему противопоказания, потенциальный риск развития поствакцинальных осложнений значительно возрастает.

Постоянные противопоказания к проведению профилактических прививок.

Вакцины	Противопоказания
Вакцина против гепатита В	Аллергическая реакция на пекарские дрожжи
БЦЖ	Масса тела при рождении менее 2000 г. Келоидный рубец
АКДС	Прогрессирующие заболевания нервной системы. Афебрильные судороги в анамнезе.
Живые вакцины: коровая, паротитная, краснушная, комбинированные ди- и три-вакцины (коровая-паротитная, коревая- паротитная-краснушная)	Тяжелые формы аллергических реакций на аминокликозиды. Для вакцин зарубежного производства, приготовленных на куриных эмбрионах: анафилактическая реакция на белок куриного яйца
Все живые вакцины	Первичное иммунодефицитное состояние. Иммуносупрессивные состояния. Злокачественные новообразования. Беременность
Все вакцины	Чрезмерно сильная реакция или осложнение на предыдущее введение вакцины

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ

В настоящее время установлено, что развитие гуморальных и клеточных иммунных реакций связано с двумя различными субпопуляциями (CD4+)Т-клеток хелперов, обозначаемых как Th1, Th2. В ответ на антигенную стимуляцию Th1 и Th2 клетки секретируют различный спектр цитокинов, осуществляющих регуляцию иммунного ответа. Т-хелперы 1-типа продуцируют ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- β и др. и обеспечивают клеточный иммунитет, а Т-хелперы 2-типа синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, и участвуют совместно с В-клетками в процессе антителообразования. Существует представление, что Th1 и Th2 субпопуляции происходят из общего предшественника Th0. В большинстве случаев, иммунная система развивает именно тот ответ, который наиболее эффективен для элиминации антигена или патогена: клеточно-опосредованный, гуморальный, сочетанный.

Как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ на введение любого антигена протекает в несколько этапов. На первом этапе происходит активация иммунокомпетентных клеток при взаимодействии с антигеном, затем клональная пролиферация Т- и В-лимфоцитов, и на заключительном этапе - превращение значительной части супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в эффекторные клетки, а В-клеток - в антителообразующие.

Одновременно формируются клетки памяти, обеспечивающие иммунный ответ при повторной встрече с антигеном (вакциной или возбудителем заболевания).

После парентерального введения вакцина через афферентные лимфатические сосуды поступает в регионарные лимфоузлы, где фагоцитируется и в Т- и В-зонах представляется дендритными клетками и макрофагами/моноцитами в виде комплекса, состоящего из антигена вакцины и антигенов HLA II или I класса, а так же С3-компонента комплемента наивным Т-лимфоцитам-хелперам. Для активации Т-клеток необходим цитокиновый сигнал (ИЛ-1 β) от антигенпредставляющих клеток. Первыми начинают делиться Т-хелперы (CD4+), на поверхности которых экспрессируются рецепторы к ИЛ-2 (CD25+). Активированные Т-лимфоциты превращаются в лимфобласты и продуцируют цитокины, влияющие на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов, цитотоксических клеток, макрофагов и др. Эти события сопровождаются образованием активного зародышевого центра и появлением плазматических клеток в мозговом веществе лимфоузла. Пролиферация В-клеток начинается под влиянием ИЛ-4, а дальнейшая дифференцировка и трансформация в антителопродуценты - плазмоциты под действием ИЛ-5, ИЛ-6, которые переключают также синтез иммуноглобулинов с одного класса на другой. Иммунизация, как и естественная инфекция, индуцирует выработку антител классов IgG, IgM, IgA, IgE. Иммуноглобулины формируют разнообразные антитела, позволяющие распознать до 100 триллионов антигенов. Антителообразование при первичном введении вакцины (первичном иммунном ответе) характеризуется появлением сначала антител класса IgM с переключением, в дальнейшем, на IgG. Синтезированные антитела соединяются с антигеном вакцины, формируя иммунные комплексы. Дендритные клетки вторичных фолликулов прочно связывают иммунные комплексы и участвуют в генерации В-клеток памяти. Считают, что можно выделить 3 фазы антителообразования: латентную - (период между введением антигена и появлением антител в крови), фазу роста (накопления антител с формированием выраженного плато) и фазу снижения специфического иммунитета. Чем быстрее снижается иммунитет, тем быстрее необходимо вводить бустерную дозу вакцины. Вторичный иммунный ответ характеризуется отсутствием латентной фазы и быстрым приростом антител класса IgG (бустер эффект) за счет активации пула В-клеток памяти и трансформации их в антителопродуценты под воздействием ИЛ-2 и ИЛ-10. Повторное введение вакцины на фоне сохранения высокого уровня антител не всегда вызывает бустер эффект. В таких случаях уровень специфических антител не увеличивается и, даже, может уменьшиться. Повторное введение живой, вирусной вакцины стимулирует также и клеточный иммунитет. Существенная роль в этом процессе принадлежит дендритным клеткам периферических лимфоузлов.

В норме образование специфических цитотоксических клеток и антител ограничено. Их избыточное количество может спровоцировать иммунопатологическое (аутоиммунное) заболевание. В контроле интенсивности иммунных реакций участвуют гены иммунного ответа главного комплекса гистосовместимости, субклассы иммуноглобулинов, антиидиотипические антитела, иммунные комплексы, а также сами цитокины, путем торможения продукции цитокинов реципрокной субпопуляции.

Цитокины (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, хемокины) - растворимые медиаторы гликопротеидной природы, вырабатываются практически всеми клетками организма (преимущественно Т-хелперами и макрофагами). Они не обладают антигенспецифичностью, но способны осуществлять активирующие или ингибирующие функции в иммунной системе, передавая сигнал от клетки к клетке. В организме цитокины образуют единую систему – цитокиновую сеть. В покое иммунной системе их продукция незначительна, синтез цитокинов стимулируют антигенспецифические иммунные процессы. Существует определенная последовательность в их выработке под воздействием антигена. Первым появляется ИЛ-2, затем ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-9 и ИФН- γ , что обусловлено различием клеток-продуцентов (моноциты, макрофаги, дендритные клетки или лимфоциты). Синтез цитокинов в регионарном лимфатическом узле в силу не одновременности вовлечения в реакцию различных клеток продолжается до 3-5 суток. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе поступают в кровоток в количестве недостаточном для проявления системных общетоксических реакций.

Микробные антигены и анатоксины, являясь сильными иммуногенами и, выступая в роли модуляторов иммунного ответа, могут вызывать неспецифическую иммуностимуляцию или угнетать иммунологическую реактивность, воздействуя на количество лимфоцитов, их функциональную активность и метаболизм. Факторы, участвующие в иммунных реакциях (Т-хелперы, Т-супрессорно-цитотоксические клетки, цитокины), также как сами антигены вакцин, помимо основного воздействия (создания специфического иммунитета), оказывают неспецифическое влияние на организм. Белковые и полисахаридные вакцины при повторном введении больших доз антигена в раннем возрасте, когда существует функциональная незрелость лимфоцитов основных классов, могут индуцировать иммунологическую толерантность. Возникновение толерантности зависит от дозы антигена, способа его введения, физиологического состояния организма. Механизмы этого процесса разнообразны: блокада конечной дифференцировки клеток, клеточных рецепторов, усиление синтеза антиидиотипических антител.

Вакцины и их компоненты (адьюванты) способны вызывать аутоиммунные реакции, специфическую и неспецифическую сенсибилизацию. Развитие аллергических проявлений связано с антителами класса IgE, циркулирующими иммунными комплексами, содержащими антитела класса IgM или IgG с привлечением комплемента, а также с реакциями гиперчувствительности замедленного типа.

При генерализованной активации клеток иммунной системы происходит накопление цитокинов с развитием системных реакций. Наиболее широкий спектр активностей демонстрируют ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ6. Действуя в качестве эндогенных дифференцировочных или активационных факторов иммунной системы и/или в роли провоспалительных медиаторов, они определяют уровень и интенсивность иммунных реакций, а также появление интоксикации, лихорадки и других клинических симптомов. Известно, что увеличение количества провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) может приводить к возникновению различных патологических состояний организма, таких как кахексия, сепсис, церебральные нарушения, аутоиммунитет и др.

Таким образом, в формировании специфического иммунного ответа на вакцинацию участвуют многочисленные факторы клеточного и гуморального иммунитета, что определяет важность их адекватного функционирования у привитых. В то же время, вакцина и факторы иммунитета, стимулируемые ее введением, могут «запустить» серьезные нарушения в иммунной системе и организме привитого и вызвать развитие поствакцинальных осложнений

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Большинство специалистов выделяют следующие причины появления ПВО: реактогенность вакцинных препаратов, индивидуальные особенности человека, различные программные ошибки (технические погрешности при проведении иммунизации).

Реактогенность вакцин определяется:

- прямым токсическим эффектом компонентов,
- фармакодинамической и иммунологической активностью вакцины,
- тропностью живых вакцин к определенным тканям и органам организма,
- возможной реверсией вакцинного штамма - приобретением им свойств дикого,
- не исключается редкая возможность контаминации вакцин токсичными веществами.

По реактогенности вакцины существенно различаются. Об этом свидетельствует частота регистрируемых поствакцинальных осложнений по СПб, а также данные НИИДИ по анализу структуры госпитализированных с ПВО детей (рис.2-6)

К индивидуальным особенностям относятся;

- наличие фоновой патологии, которая может обостряться в поствакцинальном периоде,
- сенсбилизация, изменение иммунных реакций, извращение эндогенных суточных биоритмов в поствакцинальном периоде,
- врожденные или приобретенные дефекты иммунитета, при которых живые вакцины способны вызвать вакциноассоциированное заболевание,
- генетическая предрасположенность ребенка к соответствующей патологии (поражениям нервной системы, аллергическим, аутоиммунным заболеваниям), которая может реализоваться при воздействии любого провоцирующего фактора и вакцина, как триггер, оказывается равноценна любому другому внешнему воздействию, например острой вирусной инфекции. Изучение иммуногенетических маркеров выявило ассоциацию антигенов HLA B7 с аллергическими проявлениями и реакциями, HLA B12 – с судорожными состояниями.

Одной из частых причин развития поствакцинальных осложнений являются программные ошибки:

- нарушение техники иммунизации, когда вакцины вводятся неправильно. Например, вакцину против туберкулеза вводят подкожно вместо внутрикожного введения, и, наоборот, вакцины, содержащие гидроксид алюминия, попадают внутрикожно (обе эти ситуации чреваты появлением местных патологических реакций);
- случайное использование вместо растворителей для лиофилизированных вакцин различных лекарственных препаратов;
- нарушение стерильности при инъекции вакцины, что может вызвать возникновение абсцесса в месте введения любой вакцины;
- ошибочное применение вместо одних вакцинных препаратов – других, в непредусмотренной дозировке, лицам, которые по возрасту еще не могут быть привиты данными препаратами.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Патологические процессы, возникающие после прививки (по терминологии ВОЗ – «неблагоприятные события», или «побочные эффекты») не следует считать ПВО до тех пор, пока не будет установлена их возможная причинно-следственная, а не только временная связь с вакцинацией. Заболевание может рассматриваться как поствакцинальное осложнение, если подтверждены следующие положения:

- доказана временная связь развития с разгаром вакцинального процесса,
- имеется дозозависимая взаимосвязь,
- раскрыты биологические механизмы развития ПВО,
- данное состояние может быть воспроизведено в эксперименте,
- произведен учет альтернативных причин и доказана статистически их несостоятельность,
- рассчитана сила ассоциации заболевания с прививкой методом определения относительного риска,
- при прекращении использования вакцины, ПВО не регистрируется.

Обязательным является сопоставление результатов, полученных одними исследователями с материалами других, при этом сравнение данных разных стран возможно только при наличии единого подхода к перечню регистрируемых заболеваний.

По рекомендации ВОЗ (1991) регистрации, как подозрительные на поствакцинальные осложнения, подлежат следующие состояния, развивающиеся в течение месяца после прививки (в некоторых случаях и позже):

- все тяжелые или необычные заболевания,
- все случаи госпитализации,
- все летальные исходы,
- все абсцессы в месте введения вакцины;
- все случаи лимфаденитов после введения БЦЖ вакцины (до 1,5 лет после прививки)

ВОЗ рекомендует разделять «неблагоприятные события» после прививки по степени взаимосвязи (причинности), которая оценивается на основании статистических критериев, наличия биологических зависимостей между антигеном вакцины и развивающейся патологией, воспроизводимостью данного патологического состояния в эксперименте. В зависимости от имеющихся подтверждений причинно-следственной связи с проведенной вакцинацией «неблагоприятные события» классифицируют как:

1. Имеющие **ОПРЕДЕЛЕННУЮ** причинную связь с проведенной прививкой (существуют статистические и биологические данные, подтверждающие такую связь);
2. Имеющие **ВОЗМОЖНУЮ** связь с прививкой (существующие данные не противоречат наличию причинной связи, но недостаточны)
3. Связь с прививкой **НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ** (недостаточно свидетельств в пользу причинной связи или ее отсутствия, или такие определения не проводились);

4. НЕ СВЯЗАННЫЕ с проведенной вакцинацией (имеющиеся данные, подтверждают отсутствие связи заболевания с прививкой).

Другим вариантом классификации «неблагоприятных событий», принятой в разных странах, является их разделение на: «серьезные» и «легкие»; «предвиденные или ожидаемые» и «непредвиденные» (табл.8).

Таблица 8.

«предвиденные легкие»	«предвиденные тяжелые»
<ul style="list-style-type: none"> - температуру выше 40,0°С, - сильную боль или отек, уплотнение в месте инъекции, занимающие более ½ региона, в который проводили прививку и сохраняющиеся 4 дня и более, - «стерильный» абсцесс 	<ul style="list-style-type: none"> - поражение сустава - отек области лица - затруднение дыхания - судороги - пронзительный крик более 3- часов - паралич - анафилаксию - коллаптоидное состояние

В «непредвиденные, легкие» включают различные нетяжелые заболевания у привитого (респираторные, кишечные и т.д.)

К «непредвиденным, тяжелым» относят следующие ситуации:

- летальный исход;
- заболевание, угрожающее жизни;
- заболевание, потребовавшее срочной или длительной госпитализации;
- длительное или выраженное нарушение здоровья;
- внутриутробная аномалия или пороки развития ребенка, родившегося у матери, получившей вакцинацию во время беременности.

Таким образом, «неблагоприятные события» после вакцинации включают 2 вида заболеваний:

- 1) Поствакцинальные осложнения, имеющие причинно-следственную связь с введением вакцины («предвиденные легкие и тяжелые», имеющие определенную или возможную связь с вакцинацией);
- 2) Случайные разнообразные, интеркуррентные заболевания или обострение хронических заболеваний, развившиеся в разные сроки после прививки и связанные с введенной вакциной только временным фактором («непредвиденные легкие и тяжелые», с отсутствием причинной связи с прививкой или отсутствием доказательств такой связи).

В нашей стране поствакцинальные осложнения изучаются почти сорок лет и на основании многолетних клинических и эпидемиологических наблюдений были разработаны клинические классификации, основанные на клинко-патогенетических принципах. Самой распространенной и используемой в практическом здравоохранении является классификация,

разработанная НИИ детских инфекций и утвержденная Минздравом РФ в 1991 году. Согласно этой классификации все заболевания в поствакцинальном периоде разделяются на:

1. Поствакцинальные осложнения (состояния, которые возникают вследствие проведения прививки, имеют очевидную или доказанную связь с прививкой, но не свойственны обычному течению вакцинального процесса):

- токсические (чрезмерно сильные);
- аллергические (местные и общие);
- осложнения с вовлечением нервной системы;
- редкие формы.

2. Осложненное течение поствакцинального периода (различные заболевания, совпавшие с прививкой по времени, но не имеющие с ней этиопатогенетической связи).

В указанную классификацию не включены осложнения, развивающиеся после введения вакцины БЦЖ. Классификация этих осложнений, предложенная ВОЗ еще в 1984г. изложена в отдельном разделе, посвященном этому вопросу.

Для поствакцинальных осложнений характерны:

- типичные клинические симптомы, укладывающиеся в понятие «стандартный случай»;
- стереотипные сроки развития.

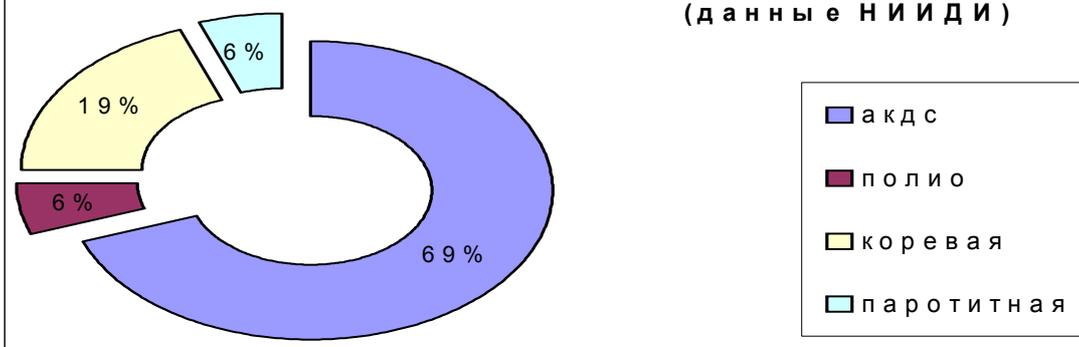
По реактогенности вакцины существенно различаются. Об этом свидетельствует частота регистрируемых поствакцинальных осложнений по СПб (табл.9), а также данные НИИДИ по анализу структуры госпитализированных с ПВО детей (рис.2-6)

Таблица 9.

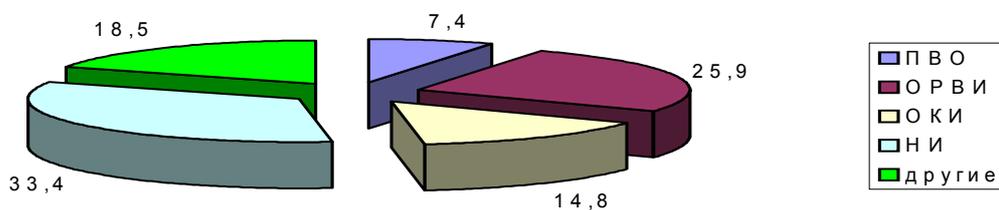
Частота патологических реакций (Санкт-Петербург, данные ЦСЭН)

Вакцины	Частота (энцефалические/ всего)					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
АКДС	$\frac{1:21890}{1:10945}$	$\frac{1:110019}{1:18336}$	$\frac{1:14740}{1:7861}$	$\frac{1:19331}{1:12887}$	$\frac{1:37489}{1:14058}$	$\frac{1:58582}{1:7323}$
АДС/АДС-М	$\frac{1:296208}{1:98736}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{1:69040}$	$\frac{0}{0}$	-	-
Коревая	$\frac{0}{1:21861}$	$\frac{1:18972}{1:18972}$	$\frac{0}{1:17922}$	$\frac{1:35302}{1:35302}$	-	-
Паротитная	$\frac{0}{0}$	$\frac{1:77934}{1:77934}$	$\frac{0}{1:27384}$	$\frac{0}{1:33745}$	-	-
Полиомиелитная	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	-	-

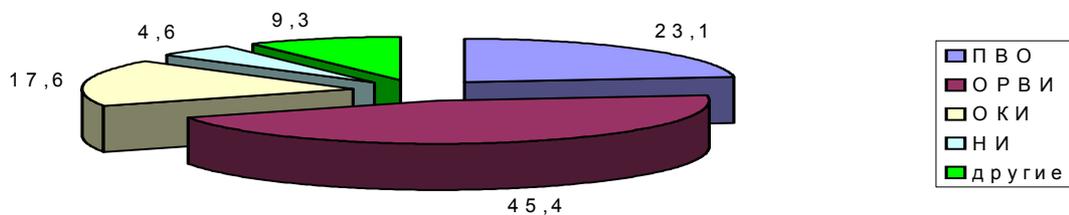
Этиологическая структура ПВО (данные НИИДИ)



Структура заболеваний у привитых против свинки (данные НИИДИ)



Структура заболеваний у привитых АКДС (данные НИИДИ)



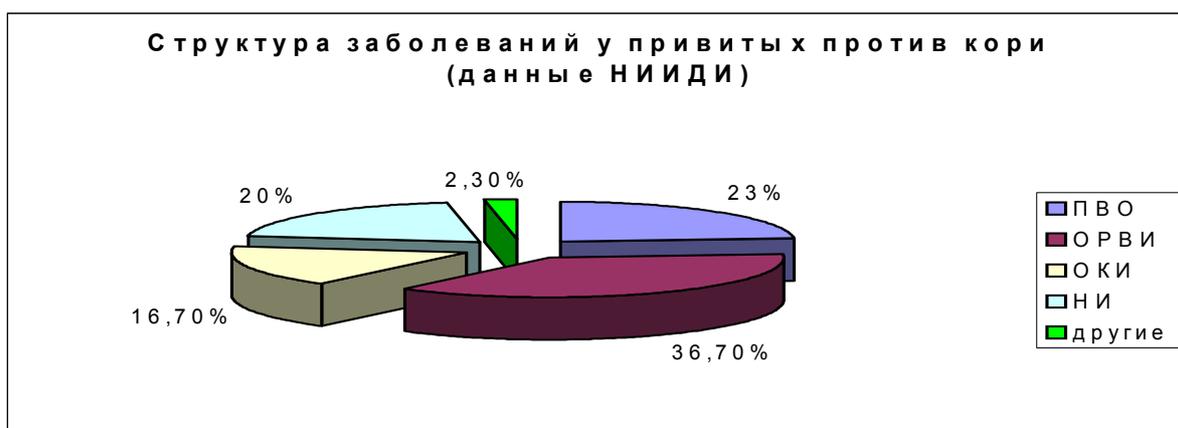
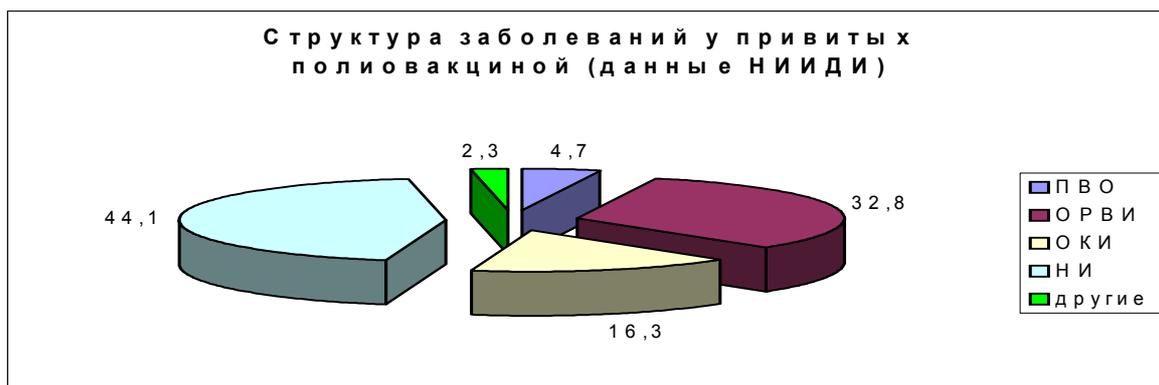


Рис.2-6 Структура поствакцинальных осложнений и заболеваний детей в поствакцинальном периоде (по данным НИИДИ)

В настоящее время, в нашей стране впервые утвержден перечень заболеваний и состояний в поствакцинальном периоде, подлежащих обязательной регистрации (постановление Правительства Российской Федерации № 885 от 2 августа 1999 г., табл.10). В него включены все тяжелые заболевания и состояния, развившиеся в поствакцинальном периоде, (как являющиеся поствакцинальными осложнениями, так и связанные с иммунизацией лишь временным фактором). Это позволяет улучшить контроль безопасности иммунизации и делает мониторинг ПВО идентичным международным требованиям.

Таблица 10.

Перечень основных заболеваний в поствакцинальном периоде, подлежащих регистрации и расследованию

(Постановление правительства РФ №885 от 2.08.1999г).

Клинические формы	Вакцина	Сроки появления
Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	Первые 12 часов
Тяжелые, генерализованные аллергические реакции (с-м Стивенса-Джонсона, Лайела,	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 3 суток

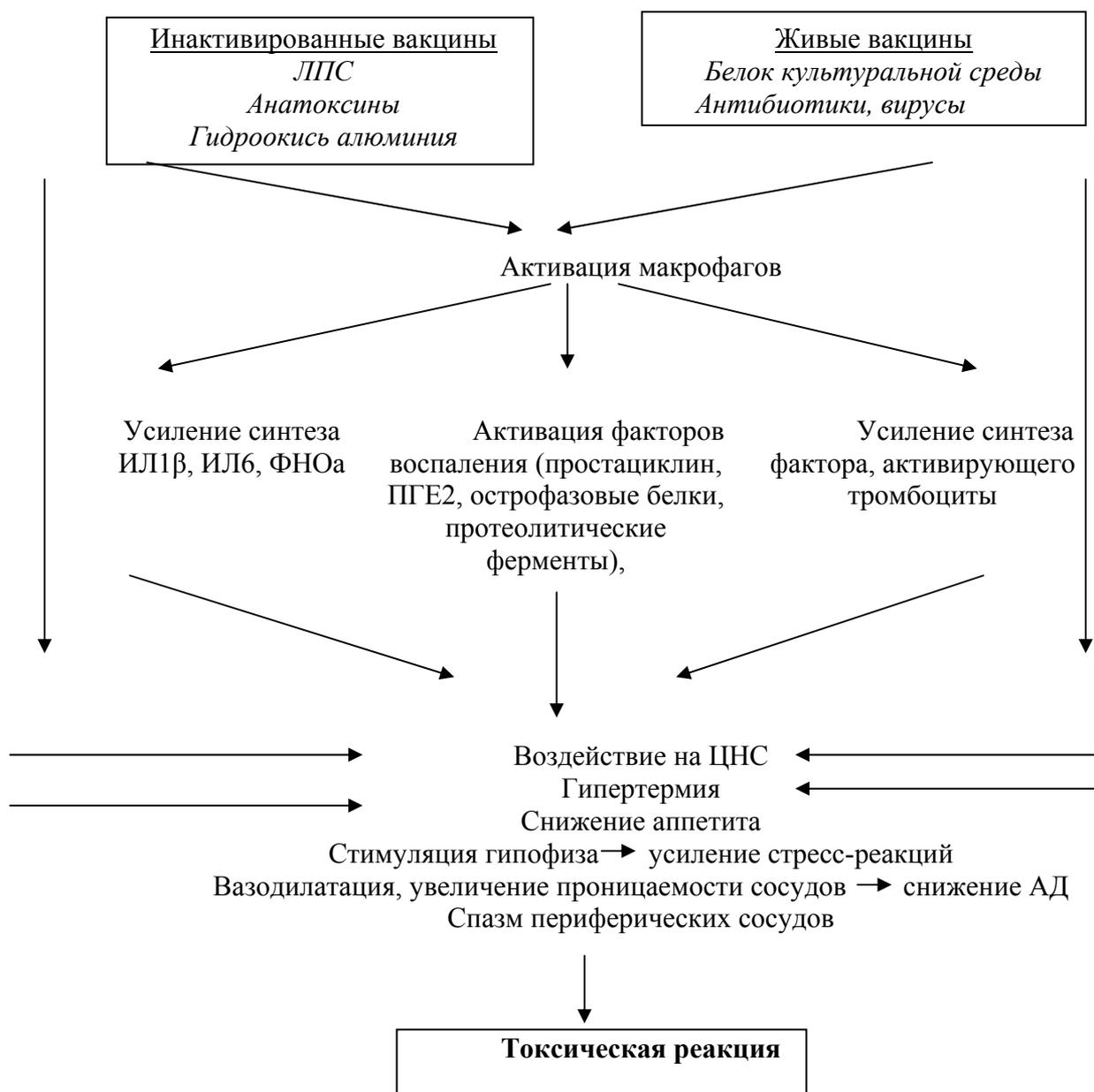
рецидивирующие отеки Квинке, сыпи и др.)		
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 15 суток
Энцефалит, энцефалопатия, энцефаломиелит, миелит, неврит, полирадикулоневрит, синдром Гийена-Барре	Инактивированные Живые вакцины	До 10 суток 5-30 суток
Серозный менингит	Живые вакцины	10-30 суток
Афебрильные судороги	Инактивированные Живые вакцины	До 7 суток До 15 суток
Острый миокардит, нефрит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гипопластическая анемия, коллагенозы	Все	До 30 суток
Хронический артрит	Краснушная вакцина	До 30 суток
Вакциноассоциированный полиомиелит	У привитых У контактных	До 30 суток До 60 суток
Осложнения после БЦЖ прививки: Лимфаденит, келлоидный рубец, остеоит и др. Генерализованная БЦЖ-инфекция		В течение 1,5 лет после прививки
Абсцесс в месте введения	Все вакцины	До 7 суток
Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививкой	Все вакцины	До 30 суток

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Токсические (чрезмерно сильные) поствакцинальные осложнения обусловлены остаточной токсичностью инактивированных препаратов, содержащих компоненты микробов (липополисахариды, эндотоксины, токсины), вирулентностью живых вакцинных штаммов, индивидуальной чувствительностью привитого. В патогенезе токсических реакций важную роль играют медиаторы воспаления, синтезируемые клетками иммунных реакций, в частности макрофагами (дендритными клетками). Макрофаги дезинтегрируют вакцину, что сопровождается усилением синтеза ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , фактора, активирующего тромбоциты. Эти цитокины стимулируют клетки воспаления, а также синтез простаглицина, ПГЕ2, арахидоновой кислоты, острофазовых белков, протеолитических ферментов. Это может приводить к усилению вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, снижению артериального давления, токсическому шоку, гипертермии. Провоспалительные цитокины и другие факторы воспаления (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ПГЕ2, арахидоновая кислота), воздействуют на ЦНС, вызывая гипертермию, а также стимулируют гипоталамус, вызывая выброс АКТГ, активизируют гипоталамо-надпочечниковую систему и усиливают стресс-реакцию. Воздействие цитокинов, в частности ФНО α , обуславливает и нарушение усвоения жирных кислот и протеинов, что приводит к снижению аппетита, блоку фермента липопротеинлипазы и

снижению массы тела у маленьких детей. Схему патогенеза токсических реакций можно представить следующим образом:

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ



Аллергические реакции, местные и общие, развиваются, как правило, при повторном введении вакцин. Они обусловлены повышенной чувствительностью организма привитого к компонентам вакцин, преимущественно к балластным веществам (консервантам-формальдегид, мертиолят, феноксиэтанол, сорбенту - гидроокись алюминия, гетерологичным белкам - альбумину и яичному белку, антибиотикам), которые включены в состав вакцин.

Механизмы развития местных (локальных) и общих реакций отличаются. Общие возникают, как реакции 1 типа, местные (локальные) - в соответствии с 3 и 4 типом аллергических реакций (по А.Д. Адо). Общие аллергические реакции (анафилактический шок, крапивница) развиваются по механизму реакций I типа - гиперчувствительности немедленного типа. Антиген вакцины взаимодействует со специфическими антителами класса ИГЕ, с привлечением комплемента. Антитела класса ИГЕ связываются с С- рецепторами тучных клеток и базофилов и при повторной встрече с антигеном развивается реакция с участием комплемента, результатом которой являются изменения в мембране тучных клеток и базофилов (нарушение Ca^{++} насоса, синтеза цАМФ), разрушение тучных клеток и базофилов с выделением биологически активных веществ: гистамина, брадикинина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов. В результате этих процессов возникает спазм гладкой мускулатуры, увеличивается проницаемость капилляров, что и определяет клиническую картину аллергии. В некоторых случаях в развитии шока могут принимать участие неиммунные механизмы (псевдоаллергические) В этом случае его называют анафилактоидным и в его развитии участвуют гистаминолибераторы (без участия ИГЕ антител), активация комплемента по альтернативному пути, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

Реакция 3 типа - иммунокомплексная реакция АГ с АТ класса ИГМ или ИГГ, развивающаяся в зоне избытка АГ с участием комплемента и нейтрофилов, которая протекает с формированием локального васкулита и деструкцией базальной мембраны стенки сосудов. Вакцинация приводит к синтезу обычных АТ (класса ИГМ или ИГГ), однако, в условиях избытка антигена (например, адьюванта в месте первичного или повторного введения вакцины) образуются растворимые ИК, которые проникают через эндотелий сосудов и оседают на их базальной мембране. Происходит активация классического пути комплемента с образованием факторов $C5a$ и $C5b$, хемотаксических для нейтрофилов, которые инфильтрируют область отложения ИК, секретируют лизосомные ферменты, разрушающие базальную мембрану эндотелия сосудов, что приводит к развитию локального васкулита. Аллергическая реакция 4 типа - гиперчувствительность замедленного типа. Компоненты вакцины праймируют СД8 клетки, которые в дальнейшем реагируют с антигеном вакцины, в

результате активации лимфоцитов усиливается продукция лимфокинов, приводящих к локальной мононуклеарной инфильтрации и увеличению проницаемости сосудов.

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ



Осложнения со стороны нервной системы клинически более разнообразны и в их развитии участвуют различные механизмы (метаболические нарушения, гипоксия, пирогенный, а для вакциноассоциированных заболеваний - реверсия свойств вируса вакцины, иммунодефицит у привитого).

- 1) Пирогенный эффект на ЦНС оказывают провоспалительные цитокины - ИЛ1 β , ФНО- α , синтезирующиеся в поствакцинальном периоде и являющиеся эндогенными пирогенами. Лихорадка у детей раннего возраста провоцирует судорожные состояния.
- 2) Метаболические нарушения развиваются под влиянием эндотоксинов, вирусов и других компонентов вакцин; нарушается синтез фактора торможения ЦНС – гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), а у некоторых детей изменяется обмен триптофана, что ведет к снижению синтеза серотонина и увеличению уровня кинуренинов. Оба механизма приводят к снижению порога судорожной готовности и способствуют возникновению судорог;

В результате нарушения микроциркуляции токсико-аллергического генеза развивается гипоксия и отек мозга (известна гидрофильность мозга детей младшего возраста), что является также патогенетическим звеном в развитии судорожных состояний.

Вакциноассоциированные заболевания могут возникать только при введении живых вакцин в двух случаях: при наличии выраженного иммунодефицитного состояния у привитого (первичный иммунодефицит или вторичный, например, СПИД, тимэктомия); и/или при реверсии вакцинного штамма (возврат патогенных вирулентных свойств).

КЛИНИКА ОБЫЧНЫХ (НОРМАЛЬНЫХ) ВАКЦИНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Введение любой вакцины вызывает ответную реакцию организма, которая иногда имеет клиническую манифестацию. Это обычные или нормальные вакцинальные реакции, под которыми понимают клинические и лабораторные изменения, развивающиеся с определенным постоянством после введения той или иной вакцины. Обычные вакцинальные реакции могут быть местные и общие. Местная реакция - уплотнение тканей, гиперемия, не превышающая 8 см в диаметре, иногда легкая болезненность в месте введения вакцины. Эти явления развиваются сразу после введения препарата, как при использовании живых, так и неживых вакцин, обусловлены, в основном балластными веществами вакцин, проходят в течение несколько дней (1-4 дня).

Общие реакции проявляются повышением температуры, кратковременной интоксикацией (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). Общие вакцинальные реакции разделяют на:

- слабые - появление субфебрильной температуры до 37,5°C, при отсутствии симптомов интоксикации;
- средней силы - подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, умеренно выраженная интоксикация;
- сильные – лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации.

У детей, привитых живыми вакцинами, к нормальному вакцинальному процессу относят также симптомы со стороны органов и систем, к которым имеется тропность возбудителя. Например, для коревой вакцинации, помимо температуры и интоксикации, характерны катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (кашель, насморк, конъюнктивит, гиперемия зева), для паротитной – катаральные проявления в носоглотке и увеличение околоушных слюнных желез, при вакцинации против краснухи – катаральный синдром, сыпь, а у лиц старшего возраста – артралгии. Все проявления обычного вакцинального процесса кратковременны и при введении неживых вакцин длятся не более 3-х дней, а при использовании живых - в среднем 3-5 дней. Характерны сроки появления общих обычных вакцинальных реакций: для неживых вакцин это 1-3 дни после иммунизации, в 80-90% случаев первые сутки, а для живых вакцин - с 5-6 по 12-14 дни, с пиком проявлений с 8 по 11 дни после прививки.

Частота развития выраженных клинических проявлений нормального вакцинального процесса зависит от применяемой вакцины (табл. 11). При отсутствии температуры и других клинических проявлений нормальный вакцинальный процесс считают бессимптомным.

Таблица 11

Частота развития нормальных вакцинальных реакций

Вакцина	Местные реакции (отек, гиперемия, боль)	Общие проявления	
		T > 38,0°C	Головная боль, нарушение самочувствия
БЦЖ	90,0-95,0%		
АКТ-Хиб	5,0-15,0%	2,0-10,0%	
против гепатита В	Дети –5,0%, взрослые-15,0%		1,0-6,0%
ММР	10,0%	5,0-10,0%	5,0% (+ сыпь)
ОПВ		<1,0%	<1,0%
против столбняка	10,0%*	10,0%	25,0%
ДТР	до 50,0%	до 50,0%	до 55,0%

* с увеличением кратности использования увеличивается до 50,0-85,0%

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

I. ТОКСИЧЕСКИЕ (ЧРЕЗМЕРНО-СИЛЬНЫЕ)

Токсические реакции чаще наблюдаются после иммунизации убитыми вакцинами, в частности - АКДС и Тетракока, значительно реже — после введения анатоксинов, полисахаридных и рекомбинантных вакцин. При вакцинации живыми вакцинами токсические реакции регистрируются преимущественно после введения коревой вакцины. Сроки развития токсических реакций соответствуют срокам возникновения обычных реакций. После введения неживых вакцин (АКДС, Тетракока, полисахаридных, рекомбинантных вакцин и анатоксинов) токсические реакции развиваются в первые трое суток после вакцинации, и, наиболее часто, в 95% случаев - в первые сутки. Они характеризуются появлением выраженного нарушения общего состояния, интоксикацией: отмечается вялость или беспокойство, потеря аппетита, нарушение сна, может быть рвота; наиболее частым симптомом является подъем температуры выше 39,5°C. Клинические проявления сохраняются 1-3 дня. При введении вакцин против гепатита В, противогриппозных сплитвакцин токсические реакции могут сопровождаться миалгией.

При токсических реакциях, вызванных коревой, краснушной, паротитной вакцинами, отмечают также проявления интоксикации, лихорадку, кроме того развиваются катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей, и другие характерные для этих вакцин проявления вакцинального процесса, иногда возможны носовые кровотечения. Сроки возникновения реакций - с 4-6 по 12-14 дни, т.е. их развитие соответствует разгару вакцинального процесса. Симптомы токсической реакции сохраняются несколько дней и ликвидируются к окончанию разгара вакцинального периода.

Дифференциальный диагноз токсических реакций проводят, с любым острым заболеванием, которое могло развиваться в поствакцинальном периоде, а также с обострением хронического процесса возникшего после прививки. При заболеваниях, в отличие от реакций на прививку, кроме интоксикации и гипертермии появляется разнообразная клиническая симптоматика, а также изменения в лабораторных анализах (крови, мочи, др.). Наличие только интоксикации и гипертермии, при отсутствии других клинических симптомов и лабораторных изменений, а также характерные сроки возникновения свидетельствуют в пользу токсической реакции. Установление правильного диагноза определяет тактику дальнейшей иммунизации. Критерии дифференциального диагноза токсических реакций и интеркуррентных заболеваний:

- сроки возникновения - интеркуррентные заболевания развиваются в любой период времени после прививки, а не только в разгар вакцинального процесса;
- симптомы заболевания сохраняются дольше, чем длительность вакцинального периода;
- клиническая симптоматика заболеваний разнообразна, в отличие от токсической реакции;
- при интеркуррентном заболевании выявляются патологические изменения в анализах крови, мочи, кала и т.д., которые отсутствуют при токсических реакциях;
- эпидемиологический анамнез (наличие острых больных в окружении привитого)

При наблюдении в катамнезе, проводившемся в НИИ детских инфекций на протяжении нескольких лет за детьми, перенесшими токсические реакции, никаких изменений в состоянии их здоровья не выявлено.

2. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Местные аллергические реакции

Наиболее часто местные аллергические реакции регистрируются после введения неживых вакцин, содержащих в качестве сорбента гидроксид алюминия: АКДС, Тетракока, анатоксинов и других. При использовании живых вакцин местные аллергические реакции наблюдаются реже и также связаны с дополнительными веществами, входящими в препарат.

Местные аллергические реакции характеризуются появлением *гиперемии и припухлости* более 8 см в диаметре в месте введения вакцинного препарата. По классификации ВОЗ местной реакцией считают отек и гиперемию, распространяющиеся за пределы близлежащего сустава или занимающие более половины участка тела в области проведения прививки, а также болезненность, гиперемия, отек (вне зависимости от размеров), сохраняющиеся более 3-х дней. В редких случаях при использовании вакцин, содержащих гидроксид алюминия, возможно формирование асептического абсцесса.

Срок появления местных аллергических реакций, как при использовании неживых вакцин, так и живых приходится на первые 1-3 дня после иммунизации.

Общие аллергические реакции

К крайне редким общим аллергическим реакциям относится анафилактический шок и анафилактоидная реакция.

Анафилактический шок (острая реакция гиперчувствительности немедленного типа, опосредованная ИГ Е). Типичная, генерализованная форма шока имеет период предвестников, разгара и выхода из шока. Шок обычно развивается в течение 3-30 мин и до 2 часов, при

молниеносной форме возникает сразу (или через несколько минут) после введения любой вакцины.

В периоде предвестников отмечают внутренний дискомфорт, тревогу, озноб, слабость, головокружение, шум в ушах, головокружение, ухудшение зрения, онемение конечностей, языка, иногда отеки Квинке или крапивницу. При молниеносной форме шока этот период отсутствует.

Период разгара характеризуется:

- сосудистой недостаточностью (снижение артериального давления менее 90/60 мм рт. ст. при легкой форме, до отсутствия АД, слабость или отсутствие пульса на периферических сосудах, холодные конечности, бледность кожных покровов, повышенное потоотделение, уменьшение выделения мочи до 20 мл/мин и менее);
- дыхательной недостаточностью (бронхоспазм и/или ларингоспазм, отек гортани);
- нарушением сознания (при легкой форме в течение нескольких минут, при тяжелой – час и более). Возможно развитие судорог.

Период выхода из шока иногда длится до 3-4 недель. В это время могут развиваться острый инфаркт миокарда, аллергический миокардит, гломерулонефрит, гепатит, сывороточная болезнь, нарушения мозгового кровообращения, поражения нервной системы.

Анафилактикоидная реакция (острая реакция гиперчувствительности). Развивается остро, но более отсрочено по времени, чем анафилактический шок, в течение первых двух часов после введения вакцин и проявляется острой декомпенсацией кровообращения, острой дыхательной недостаточностью в результате обструкции. Дополнительные клинические проявления анафилактикоидной реакции - поражение кожи (распространенная крапивница, отек Квинке или генерализованный ангионевротический отек) и желудочно-кишечного тракта (колика, рвота, диарея).

Наиболее частыми проявлениями общих аллергических реакций являются высыпания на коже - *крапивница, различные сыпи, отек Квинке*, которые появляются при введении неживых вакцин в первые 1-3 дня после прививки, при введении живых вакцин – с 4 -5 по 14 дни (в периоде разгара вакцинации) и развиваются наиболее часто по ИГ Е зависимому типу. Крапивница - это отек эпидермиса и сосочкового слоя дермы, расширение капилляров и артериол; отек Квинке (гигантская крапивница, ангионевротический отек) – это отек глубоких слоев дермы и подкожно-жировой клетчатки. Примерно у половины пациентов крапивница сочетается с отеком Квинке. Отеки Квинке могут локализоваться на лице, в полости рта, поражать дыхательную систему, что проявляется осиплостью голоса, лающим кашлем, приступами кашля, удушья, вплоть до асфиксии. В 30% случаев возможны отеки в

желудочно-кишечном тракте, что реализуется клинически в виде тошноты, рвоты, метеоризма, непроходимости. При поражении нервной системы возможны головная боль, головокружение, тошнота, рвота, менингеальные явления.

Редкими, но тяжелыми вариантами общей аллергической реакции являются - токсико-аллергические дерматиты (*синдромы Стивенса-Джонсона, Лайела*), сроки их появления совпадают с разгаром вакцинального процесса.

Дифференциальный диагноз аллергических реакций проводят с обострением аллергического процесса, предшествующего вакцинации или совпавшего по времени с вакцинацией, но вызванного другим этиологическим фактором (пищевые, пыльцевые, лекарственные и др. аллергены). Анафилактический шок необходимо дифференцировать с вазовагальными обмороками, другими причинами коллапса, истерией. Висцеральные проявления отеков Квинке - с инфекционными заболеваниями, которые встречаются значительно чаще и совпадают по времени с проведенной прививкой.

Дифференциальному диагнозу помогает уточнение анамнеза:

- указания на проявления пищевой, лекарственной и др. аллергии ранее, и наличие контакта со значимым аллергеном до прививки или в поствакцинальном периоде,
- сведения о контакте с новым аллергеном в до- или поствакцинальном периоде у ребенка с атопической настроенностью, о которой известно по данным анамнеза, обследованию на уровень ИГ Е , аллергопробам
- измерение артериального давления и частоты пульса при дифференциальном диагнозе шока и коллапса (при шоке – падение давления и тахикардия, при коллапсе – нормальное АД и брадикардия)
- наличие признаков интеркуррентного заболевания, изменения воспалительного характера в анализах при лабораторных исследованиях.

3. ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

Наиболее частым проявлением поствакцинальных осложнений со стороны нервной системы являются судорожные (энцефалические) реакции в виде фебрильных (при $T > 38,0^{\circ}C$) или афебрильных приступов (при $T < 38,0^{\circ}C$).

Судорожный синдром на фоне гипертермии (фебрильные судороги) протекает в виде: генерализованных тонических, клонико-тонических, клонических приступов, однократных или повторных, обычно кратковременных. Фебрильные судороги могут развиваться после применения всех вакцин, чаще при введении АКДС (Тетракока), на втором месте – коревая вакцина в виде моно- или в составе комбинированного трехвалентного

препарата. Срок возникновения при использовании неживых вакцин - первый, реже – второй – третий дни после прививки, при вакцинации живыми вакцинами - в разгаре вакцинальной реакции - 5-12 дни поствакцинального периода. В настоящее время некоторые авторы не считают фебрильные судороги поствакцинальным осложнением. Поскольку у детей первых трех лет жизни существует предрасположенность к судорожным состояниям при лихорадке, вызванной различными причинами, эти исследователи рассматривают фебрильные судороги после вакцинации как реакцию таких детей на подъем температуры. У детей старшего возраста эквивалентом судорожной реакции является галлюцинаторный синдром, развивающийся на фоне высокой температуры.

Судорожный синдром на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела,

с нарушением сознания и поведения. *Афебрильные судорожные приступы* отличаются полиморфностью проявлений от генерализованных до малых припадков ("абсансов", "кивков", "клевков", «замираний», подергиваний отдельных мышечных групп). Малые припадки обычно повторные, серийные чаще развиваются при засыпании и пробуждении ребенка. Афебрильные судороги, наблюдают преимущественно после введения коклюшной вакцины (АКДС, Тетракок) и, в отличие от фебрильных, они могут появляться в более отдаленный от проведенной прививки срок - через 1-2 недели. После коревой вакцинации афебрильные судороги отмечают крайне редко. Развитие афебрильных судорог свидетельствует о наличии у ребенка органического поражения нервной системы, которое не было своевременно выявлено до прививки, а вакцинация в этих случаях служит провоцирующим фактором (триггером) уже имевшегося латентно протекавшего заболевания ЦНС.

Дифференциальный диагноз судорожного синдрома (энцефалической реакции):

- фебрильные судороги в поствакцинальном периоде следует дифференцировать с судорожным приступом при интеркуррентном инфекционном заболевании, возникшем у привитого;
- афебрильные судороги дифференцируют с дебютом эпилепсии; другим органическим заболеванием нервной системы с судорожным синдромом (синдром Веста, инфантильные спазмы и пр.); соматическими заболеваниями, которые могут сопровождаться судорогами (спазмофилия, диабет и др.).

Дифференциальному диагнозу помогают:

- срок появления судорог - в разгаре вакцинального процесса или вне этого времени,
- наличие или отсутствие симптомов интеркуррентного заболевания,
- сведения о наличии судорог у пациента ранее, а также у его родственников;

- лабораторные исследования для исключения другой этиологии судорог (гипокальциемия, гипогликемия и пр.).

Пронзительный крик.

Упорный монотонный крик у детей первого полугодия жизни, возникающий через несколько часов после вакцинации, который длится от 3 до 5 часов. Регистрируется преимущественно при введении вакцин, содержащих убитую цельноклеточную коклюшную вакцину (АКДС, Тетракок). Считают, что развитие пронзительного крика связано с возможным воздействием коклюшной вакцины на изменение микроциркуляции в головном мозге. Это приводит к повышению внутричерепного давления и появлению головной боли.

Дифференциальный диагноз пронзительного крика проводят с беспокойством при болевом синдроме (отит, травма, кишечная колика и др.) и с острым приступом внутричерепной гипертензии (ВЧГ) при:

- декомпенсации перинатальной энцефалопатии,
- возможной черепно-мозговой травме (ЧМТ),
- инфекционном токсикозе.

Подтверждению диагноза помогает наличие проявлений внутричерепной гипертензии с приступами декомпенсации ранее до прививки; выявление признаков интеркуррентного заболевания, вызвавшего данную симптоматику; обнаружение причины болевого синдрома.

Вакциноассоциированные заболевания.

Наиболее тяжелыми из группы патологических процессов с поражением нервной системы являются *вакциноассоциированный полиомиелит, энцефалиты и менингиты*. Эта группа поствакцинальных осложнений наблюдается достаточно редко и только при использовании живых вакцин.

Вакциноассоциированный полиомиелит (ВАП) или острый вялый паралич, вызванный вирусом вакцины.

Заболевание вызвано поражением передних рогов спинного мозга, протекает, как правило, в виде поражения одной конечности, с типичными неврологическими нарушениями: снижением мышечного тонуса, рефлексов, трофики (атония, арефлексия, атрофия), но с сохранением чувствительности, продолжается не менее 2 месяцев, оставляет после себя выраженные последствия. Развивается у привитых на 4-30 дни после иммунизации ОПВ и у контактных с привитыми людьми в срок до 60 суток. Возникает преимущественно после первых введений вакцины, в среднем, с частотой 1 на 2,5 мил доз. Риск заболевания у иммунодефицитных лиц во много раз превышает таковой у здоровых.

Дифференциальный диагноз ВАП проводят с острым вялым парезом (ОВП) другой этиологии:

- инфекционным ОВП, вызванным вирусами «дикого» полиомиелита, энтеровирусами группы ЭКХО или Коксаки,
- неинфекционным ОВП, обусловленным нейромиалгическим синдромом, органической неврологической, костно-суставной или сосудистой патологией, выявившейся или декомпенсировавшейся в поствакцинальном периоде.

Подтверждению диагноза ВАП помогает:

- сведения о проведенной прививке ОПВ или контакте с привитым,
- характерные сроки начала заболевания от момента вакцинации,
- типичная клиническая картина острого вялого паралича,
- поражение рогов спинного мозга, подтвержденное электромиографически (ЭМГ),
- сведения об иммунодефицитном состоянии заболевшего,
- выделение от больного вакцинного штамма полиовируса (подтвержденного генетическим типированием).

Вакциноассоциированные энцефалиты - энцефалиты, вызванные вирусами живых вакцин, тропных к нервной ткани (противооспенной, противокоревой, противокраснушной). В подавляющем большинстве случаев удается доказать интеркуррентный характер заболевания нервной системы, имеющий связь с прививкой лишь во времени. Причинно-следственная связь с вакцинацией была доказана в прежние годы для энцефалита после прививки против оспы выделением вируса вакцины из головного мозга. Теоретически такая возможность существует и для других живых вакцин. Особенно это касается лиц с иммунодефицитами, когда вирус живой вакцины может вследствие диссеминации в иммунонекомпетентном организме поражать все органы, в том числе мозг. Возможность заболевания вакциноассоциированным менингитом после прививки против эпидемического паротита в ряде случаев доказана выделением вакцинного вируса из спинномозговой жидкости. Однако ясно, что не все энцефалиты и менингиты, возникающие в поствакцинальном периоде являются вакциноассоциированными., они могут быть вызваны другими не вакцинными возбудителями. Поэтому каждый случай поствакцинального энцефалита и менингита должен быть тщательно исследован.

Энцефалит после оспенной вакцинации.

Ранее, до отмены прививок против оспы, наиболее часто, энцефалиты диагностировали при оспенной вакцинации, (иммунизация была отменена в связи с ликвидацией оспы во всем мире во многих странах с 1977 года, а в Советском Союзе - с 1980 года). Однако в последние годы, в связи с возникновением биотерроризма, возникла опасность появления натуральной оспы. Д.Гендерсон, один из главных экспертов по биологическому оружию, а также эксперты из других стран мира считают реальным применение возбудителей натуральной оспы в качестве боевого биологического агента. За более чем 20-летний период, прошедший после отмены оспенной вакцинации, выросли поколения людей не иммунных к оспе, что значительно увеличивает опасность заражения этой инфекцией в случае ее применения террористами. Это определяет потенциальную необходимость возвращения к вакцинации. Именно поэтому в описание поствакцинальных энцефалитов мы включили энцефалит, развивающийся после прививки против оспы, используя для этого литературные и собственные данные предыдущих лет.

Для специфической профилактики оспы в нашей стране применяли сухую вакцину, которая представляла собой живой вирус вакцины, выращенный на коже теленка, очищенный фреоном-113 и высушенный со стабилизатором (5% пептоном). Вакцину наносили на кожу левого плеча, методом скарификации, проводя 2 надреза длиной 0.5 см. После этого в течение 10 дней развивалась местная вакцинальная реакция завершавшаяся через 3-4 недели образованием рубчика. Одновременно могла подниматься температура и кратковременно нарушаться общее состояние. Характер температурной кривой был разнообразным, но по нашим наблюдениям, а также данным других авторов, отмечали 2 подъема температуры: на 4 день после вакцинации (начало вiremии) и на 8-10 дни (разгар вакцинальной реакции). Наиболее тяжелыми осложнениями оспенной вакцинации являлись энцефалит, менингоэнцефалит и энцефаломиелит. Частота энцефалита по данным С.С. Маренниковой и Г.Р. Мацевича (1971 год) составляла в Советском Союзе 1: 250 000 первично привитых и 1:1 000 000 ревакцинированных. Поствакцинальный энцефалит (ПВЭ) встречался во всех возрастных группах, однако более часто у детей, получивших впервые противосспенную вакцинацию после 3 лет. Энцефалиты возникали в большинстве случаев на 11-15 день после прививки (данные института Педиатрии АМН СССР и ГИСК им. Тарасевича), а по данным Ленинградского НИИ детских инфекций - на 5-17 дни после прививки, но чаще в поствиремическую фазу - после 12 дня (М.А Дадиомова, Р.М Пратусевич 1974 г). Существовало 3 теории патогенеза: 1) теория активации вирусом вакцины каких-то других вирусов, находящихся в организме, например, респираторных или энтеровирусов; 2)

нейроаллергическая теория - вакцина вызывает явления аллергии и аутоаллергии, являвшиеся причиной развития энцефалита; 3) энцефалит вызывается непосредственно вирусом вакцины, проникающим в ткань мозга через гематоэнцефалический барьер (мнение большинства авторов). Последняя теория была впервые предложена еще в 1957 году, когда R. Siegert в Германии выделил вирус осповакцины из мозговой ткани детей, умерших от ПВЭ. Затем эта теория была подтверждена данными отечественных и зарубежных авторов, выделивших вирус оспенной вакцины из крови, зева, спинномозговой жидкости (СМЖ) при энцефалитах и энцефаломиелитах.

Клиническая картина оспенного ПВЭ разнообразна. Начало обычно бурное, с высокой температурой и выраженными общемозговыми симптомами: головной болью, рвотой, сонливостью, расстройством сознания. Ведущим является судорожный синдром, с повторными длительными тонико-клоническими судорогами, возможно появление очаговых судорог с последующим развитием параличей и парезов соответствующих конечностей или других очаговых симптомов (пирамидные нарушения, подкорковые гиперкинезы, поражения отдельных черепно-мозговых нервов). У старших детей и взрослых отмечали психические расстройства в виде галлюцинаций и оглушенности. В патологический процесс иногда вовлекался спинной мозг, что вело к развитию энцефаломиелита, а также оболочки головного мозга с развитием менингоэнцефалита. В 60-ые годы по данным Всесоюзного оспенного центра летальность от ПВЭ составляла 40-60%. В 70-ые годы, благодаря проводимой специфической и патогенетической терапии летальность снизилась до 9% (В.П. Брагинская, А.Ф. Соколова, 1977). Исходом ПВЭ являлось как полное выздоровление, так и развитие остаточных явлений в виде параличей, парезов, психической деградации, формирования эпилептиформных приступов. Среди 29 детей с ПВЭ, наблюдавшихся в 70-ые годы в НИИ детских инфекций, летальных исходов не было, 14 детей были выписаны с полным выздоровлением, у 8 отмечались парезы, параличи или судорожные приступы, у 7 – психофизические нарушения. При раннем назначении терапии течение болезни чаще благоприятное с полным выздоровлением.

Энцефалиты после коревой прививки

Поствакцинальный энцефалит является очень редким осложнением коревой вакцинации. Его частота по данным разных авторов 1:1 000 000 привитых, тогда как при заболевании корью энцефалит возникает у 1 из тысячи заболевших. Возможный срок начала заболевания с 5 до 30 дня после вакцинации.

Клинические проявления не специфичны и не отличаются от таковых при ПВЭ при оспенной вакцинации или при вирусной инфекции. Описанная морфологическая картина в

случаях летальных исходов подобна морфологическим данным при соответствующих заболеваниях.

Кроме энцефалита описаны единичные случаи энцефаломиелита, которые характеризуются острым нарушением сознания, множественными очаговыми неврологическими поражениями, развивающимися через несколько дней после вакцинации. На секции отмечают очаги перивенулярного воспаления и демиелинизации, более выраженные в белом веществе головного и спинного мозга. Диагноз обычно устанавливают при патоморфологическом исследовании. Однако ни в одном из описанных в литературе случаев с летальным исходом не удалось выделить из мозга вакцинный вирус кори, поэтому достоверность диагноза вакциноассоциированного ПВЭ остается сомнительной. В клинике вакцинопрофилактики НИИ детских инфекций, начиная с 1965 года и по 2002, только в одном случае в поствакцинальном периоде был зарегистрирован энцефалит, который закончился выздоровлением ребенка. Серологические и вирусологические исследования не выявили возбудителя заболевания. В литературе последних лет поствакцинальный коревой энцефалит в числе ПВО, упоминается очень редко.

Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ).

Случаи возникновения ПСПЭ после перенесенной кори хорошо известны. Заболевание характеризуется медленным прогрессированием. Начинается процесс с нарушения в поведении и успеваемости ребенка в школе, отсутствия аппетита и похудания. Затем появляются миоклональные пароксизмы при сохранном сознании. В дальнейшем развиваются экстрапирамидные дискинезии: атетоз, хорей, торсионная дистония. Постепенно, из-за развивающегося хориоретинита или атрофии зрительного нерва, ухудшается зрение. Терминальная стадия характеризуется декортикацией, вегетативным состоянием. Длительность развития ПСПЭ от нескольких недель до нескольких лет с возможными периодами ремиссии. В предшествующие годы в литературе высказывались предположения о том, что коревая вакцина и ММР II могут явиться причиной ПСПЭ. Описывали случаи заболевания, со сроком начала клинических проявлений после вакцинации от 3 недель до 5 лет (Cho et al, 1973). Однако, по данным Комитета по безопасности вакцин (США, 1997) ни в одном из сообщений не доказана прямая взаимосвязь между ПСПЭ и вакцинным штаммом вируса. Напротив, экспертами комитета приводятся данные, что частота ПСПЭ у детей, привитых против кори, намного ниже, чем у переболевших корью. Высказывается предположение, что ПСПЭ развивается у привитых ранее против кори детей только при неэффективности иммунизации, когда они в последующем заболевали корью.

АКДС-вакцинация и возможность развития энцефалита.

В литературе предшествующих лет описаны редкие случаи энцефалита после введения АКДС-вакцины (В.П.Брагинская, А.Ф.Соколова, 1977; Зинченко А.П.,Сорокина М.Н. 1986). Авторы указывали, что заболевание возникало на 3-4 день после прививки, протекало тяжело, с выраженными общемозговыми и разнообразными очаговыми симптомами. В клинической картине преобладали судороги, иногда непрерывные, с потерей сознания, гипертермией, рвотой, гиперкинезами. Из очаговых симптомов отмечали косоглазие, нистагм, птоз век и др. В случаях летального исхода обнаруживали распространенное поражение белого вещества мозга, отсутствие периваскулярной микроглиальной пролиферации и демиелинизации, характерных для поствакцинальных оспенных или других вирусных энцефалитов. В ткани мозга детей, умерших от энцефалита в поствакцинальном периоде АКДС имеют место выраженные расстройства кровообращения: полнокровие, отек, стаз, множественные кровоизлияния (И.С. Левенбук и соавт.,1971, G.Wilson 1976).

В качестве примера трудностей прижизненной постановки диагноза можно привести следующий случай: нами посмертно были изучены медицинские документы больной Ольги В., 7 мес, проживавшей в городе Воркуте и умершей от энцефалита. В поликлинике по месту жительства девочке была сделана вторая прививка вакциной АКДС. На 3 день после введения вакцины ребенок заболел ринитом, а в последующие дни начала нарастать клиническая симптоматика: появилась высокая температура, рвота, судороги, потеря сознания. Ребенка госпитализировали в местную больницу с диагнозом «Поствакцинальный энцефалит». Состояние при поступлении и в дальнейшем очень тяжелое: продолжались судороги, отсутствовало сознание, постепенно нарастали явления декортикации. На 9 сутки после госпитализации появились стволовые расстройства с нарушением дыхания и ребенок скончался. При вскрытии обнаружен некроз вещества мозга, нарушение его структуры, на слизистой рта - герпетические высыпания, что позволило поставить диагноз герпетического энцефалита. Таким образом, у ребенка 7 месяцев, получившего вторую вакцинацию АКДС развитие герпетического энцефалита совпало во времени с поствакцинальным периодом.

В настоящее время большинство педиатров считает, что достоверной связи энцефалита с АКДС прививкой - нет. По данным Центра иммунопрофилактики НИИ Педиатрии РАМН за последние годы, все заболевания, подозрительные на поствакцинальный энцефалит, не находили подтверждения этому диагнозу. Практически во всех случаях, подозреваемых как поствакцинальный энцефалит после АКДС прививки, тщательные клинические и лабораторные исследования позволили установить различную вирусную этиологию энцефалита, не имевшую отношения к вакцинации, а также другие заболевания с

общемозговыми проявлениями (опухоль мозга, травмы черепа, менингококковая инфекция, бактериальные менингиты, токсическая дифтерия и др.). Об этом же ранее сообщали английские авторы, которые провели анализ 25 случаев ПВЭ с летальным исходом после введения АКДС вакцины. Постмортально было установлено, что энцефалиты вызваны разнообразными возбудителями, кроме того были обнаружены тяжелые формы врожденной патологии нервной системы и опухоли мозга, симулировавшие энцефалит (M. Griffin et al., 1988). Таким образом, появление симптомов энцефалита после введения АКДС и других неживых вакцин требует проведения тщательного клинического и лабораторного обследования для выявления этиологии энцефалита, дифференциального диагноза с поражением нервной системы инфекционного и неинфекционного генеза, а так же с другими заболеваниями, симулирующими энцефалит, чтобы начать своевременную этиотропную терапию.

Вакциноассоциированный серозный менингит, вызванный вирусом вакцины против эпидемического паротита.

В предшествующие годы канадские и японские авторы сообщали о ряде случаев развития серозного менингита у привитых против эпидемического паротита. Все описанные случаи протекали легко. По данным литературы частота серозных менингитов после паротитных моновакцин или комбинированных препаратов, содержащих паротитный компонент, зависит от использованного штамма вируса в вакцине. Так, для штамма Ураба частота поствакцинальных менингитов колеблется от 1:2000-1:20000, для штамма Джерил-Линн 1:150000-800000. В связи с полученными данными штамм Ураба во многих странах был заменен на Джерилл Линн. После этой замены сообщения о вакциноассоциированных менингитах стали существенно реже. W. Ehrengut и Zastrow (1989) описали случай вакциноассоциированного менингита через 20 дней после прививки паротитной вакциной, содержащей штамм Джерилл Линн. Вирус был выделен из СМЖ и идентифицирован как вирус вакцины. Таким образом, диагноз вакциноассоциированного менингита был подтвержден.

Заболевание возникает обычно в срок с 11 по 25 дни после вакцинации, но описано появление симптомов и до 36 дня поствакцинального периода (Комитет по безопасности вакцин, 1994, США). Отмечено, что у 6-8 летних детей серозный менингит встречается после вакцинации в три с половиной раза чаще, чем у детей от 1 до 3 лет. Клиническая картина подобна таковой при заболевании серозным менингитом при эпидемическом паротите. Отмечают высокую температуру, сильную головную боль, рвоту. Менингеальные симптомы могут быть выражены не резко. Чаще всего определяют ригидность затылочных мышц. Другие менингеальные симптомы - Кернига, Брудзинского, слабо выражены либо не выявляются. При

спинномозговой пункции вытекает прозрачная, или слегка опалесцирующая жидкость, содержащее нормальное либо слегка повышенное количество белка и лимфоцитарный плеоцитоз, концентрация сахара в СМЖ нормальная. В наших наблюдениях также в трех случаях имели место серозные менингиты вызванные вакциной Л-3, что было подтверждено генетическим типированием вируса, выделенного из спинномозговой жидкости больных (1 в 2001 г. на 97187 доз использованной в г.Санкт-Петербурге паротитной вакцины и 2 на 114391 дозу - в 2002г.). Приводим краткую выписку из истории болезни ребенка перенесшего вакциноассоциированный менингит, который удалось верифицировать.

Маша Г. 4,5 л, история болезни № 3179 за 2001 поступила в клинику НИИ детских инфекций 24 мая 2001 года с диагнозом направления «ОРВИ после прививки против эпидемического паротита». Из анамнеза стало известно, что 8 мая 2001 года девочка была вакцинирована одновременно моновакцинами против кори (ЖКВ Л-16) и эпидемического паротита (ЖПВ Л-3). С 18 мая (10 день после вакцинации), отмечена высокая температура - 39.4°C, головная боль, вялость, снижение аппетита, однократная рвота. Наблюдали дома, считали, что у ребенка ОРВИ, применяли парацетамол и анальгин. После нескольких дней нормальной температуры и отсутствия жалоб с 24 мая (16 день после прививки) отмечено резкое ухудшение состояния: сильная головная боль, повторная рвота, сонливость, повышение температуры до 38.4°C. Госпитализирована в НИИ детских инфекций. Поступила в клинику в среднетяжелом состоянии с вышеуказанными жалобами. При поступлении обнаружены менингеальные симптомы - Кернига, Брудзинского. Ригидность затылочных мышц выражена слабо. На основании вышеописанной клиники заподозрен менингит и проведена спинномозговая пункция. Получена слегка мутноватая СМЖ, вытекавшая под высоким давлением. Исследование ликвора: цитоз 1788\3 из них мононуклеаров 1580, сегментоядерные-208, белка 0.38 г\л, сахар 2.9 ммоль\л, хлориды 97,0 ммоль\л. Таким образом, диагноз серозного менингита был установлен. Для определения этиологии проведено серологическое и вирусологическое обследование. Антител к энтеровирусной и клещевой инфекциям не выявлено. Обнаружены специфические иммуноглобулины G к антигену паротита и их 4-х кратный прирост в течение 10 дней. Из слюны и СМЖ выделен вирус эпидемического паротита, который после молекулярно-генетического типирования определен, как вакцинный (исследование было проведено в лаборатории Национального Института Здравоохранения в Хельсинки, Финляндия). Лечение: противовирусные (виферон), дезинтоксикационные (в\в капельно растворы 5% глюкозы и Рингера), дегидратационные (диакарб) средства. Состояние девочки быстро улучшилось и ребенок был выписан с полным выздоровлением.

Дифференциальный диагноз поствакцинальных энцефалитов и менингитов проводят с:

- энцефалитами/менингитами другой этиологии
- энцефалическими реакциями (фебрильными судорогами),
- энцефалопатиями.

Дифференциальному диагнозу помогает:

- клиническая симптоматика - энцефалические реакции характеризуется кратковременными нарушениями функции ЦНС, недлительными судорогами, появление парезов и параличей свидетельствует в пользу ПВЭ
- изменения в СМЖ при ПВЭ - умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и увеличение содержания белка, при менингите – моноцитарный плеоцитоз
- выделение возбудителя или антигена возбудителя из ликвора (вакцинного или «дикого» вирусов) с последующим молекулярно-генетическим типированием
- МРТ-исследование головного мозга
- серологическое исследование парных сывороток. Первую сыворотку берут по возможности в ранние сроки заболевания, вторую через 14-21 день. Титрование парных сывороток проводят одновременно, определяют антитела к наиболее распространенным вирусам, которые могут вызвать энцефалит или менингит: гриппу и другим респираторным вирусам, энтеровирусам (Коксаки, ЭКХО), герпеса, клещевого энцефалита.

4. РЕДКИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Редкие поствакцинальные осложнения имеют доказанную или очевидную связь с вакцинацией, но не могут быть отнесены к трем основным группам представленных выше поствакцинальных осложнений.

Синдром Гийена – Барре. Острый быстро прогрессирующий восходящий симметричный вялый паралич с потерей чувствительности, как правило, без повышения температуры в начале заболевания. Причинная связь доказана только с введением ОПВ, но синдром описан также после введения анатоксинов, вакцины АКТ-Хиб (против гемофильной В инфекции), Инфлювак (против гриппа). Однако, развитие синдрома Гийена –Барре после других прививок скорее всего связано с предшествующим прививке заболеванием.

Дифференциальный диагноз СГБ проводят с ВАП, полиомиелитом, острыми вялыми парезами другой этиологии, полирадикулоневритами.

Подтверждению диагноза помогает клиническая картина (симметричность поражений, потеря чувствительности по типу «носков», «перчаток»); лабораторные данные (белково-клеточная диссоциация в ликворе).

Гипотензивно - гипореспонсивный синдром. Редкое осложнение, характеризующееся транзиторной острой сердечно-сосудистой недостаточностью, сопровождающейся артериальной гипотонией, снижением мышечного тонуса, кратковременным нарушением или потерей сознания, бледностью кожных покровов.

Дифференциальный диагноз гипотензивно - гипореспонсивного синдрома проводят с анафилактикоидными поствакцинальными реакциями, обморочными состояниями обусловленными другими причинами (нарушение сердечного ритма, эписиндром, гипогликемия, ортостатические реакции, вегетососудистая дистония). Подтверждению диагноза помогает уточнение анамнеза: наличие ранее обморочных состояний, ортостатических реакций, вегетососудистой дистонии, эмоциональной лабильности у детей старшего возраста.

Тромбоцитопеническая пурпура. Крайне редкое поствакцинальное осложнение, проявляющееся резким снижением количества тромбоцитов в крови и острым геморрагическим синдромом. Доказана причинно-следственная связь тромбоцитопении с введением вакцинных препаратов содержащих вирус кори. Сроки развития - с 5 по 15 дни после вакцинации. В основе патогенеза - инфекционно-аллергический и иммуновоспалительный механизмы. Клинические проявления, характер течения, лечение и прогноз не отличаются от таковых при тромбоцитопенической пурпуре другой этиологии.

Дифференциальный диагноз проводят с другими тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями (осложнения острых вирусных инфекций, реакции на лекарственные препараты, синдром или болезнь Верльгофа, врожденные ферментопатии тромбоцитов и др., которые регистрируются значительно чаще, чем реакция на прививку), а также с геморрагическими синдромами не связанными с поражением тромбоцитов (васкулит, гемофилия и др.).

Подтверждению диагноза помогает:

- типичная клиническая картина полиморфных геморрагических высыпаний на коже и слизистых,
- клинический анализ крови (тромбоцитопения от единичных клеток до $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз, удлинение времени кровотечения, при нормальном времени свертывания крови),

- отсутствие острых заболеваний за 2-3 недели до прививки и в поствакцинальном периоде, которые могли вызвать появление тромбоцитопенической пурпуры,
- отсутствие сведений в анамнезе о предшествующем гематологическом заболевании.

Артриты, артралгия Воспалительный неревматоидный процесс одного и более суставов, имеющий транзиторный (менее 10 дней) и лишь в редких случаях хронический характер течения. Причинно-следственная связь с прививкой доказана для моно- и комбинированных препаратов, содержащих краснушную вакцину. Сроки возникновения 5-30 дни после вакцинации.

Дифференциальный диагноз проводят с артритами другой этиологией, травмами суставов.

Подтверждению диагноза помогает типичная клиническая картина артрита с гиперемией, отеком, болезненностью сустава; сведения о проведенной прививке в соответствующие сроки; выделение из суставной жидкости вируса краснушной вакцины, четырехкратный прирост специфических антител в парных сыворотках.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИНЫ БЦЖ.

Осложнения после вакцинации БЦЖ встречаются с частотой 0,02%-0,004% от числа привитых новорожденных, а при ревакцинации еще реже и составляют 0,001%-0,0001% к числу ревакцинированных детей и подростков.

Подавляющее число осложнений проявляются местными процессами. Их причиной, как правило, является нарушение техники вакцинации – введение вакцины подкожно вместо внутривенной инъекции, случайное использование большей дозы, чем указано в наставлении к вакцине, недостаточно стерильные условия вакцинации. Способствует развитию некоторых местных осложнений, таких как БЦЖ-лимфаденит наличие некоторых (клеточных или комбинированных) форм первичных иммунодефицитных состояний. По классификации ВОЗ, предложенной еще в 1984г. осложнения после противотуберкулезной вакцинации делят на 4 категории.

- локальные поражения - наиболее часто встречающиеся осложнения;
- персистирующая и диссеминированная БЦЖ - инфекция, без летального исхода;
- диссеминированная БЦЖ - инфекция, генерализованное поражение, заканчивающиеся летальным исходом (2 и 3 варианты встречаются при врожденном иммунодефиците).
- так называемый пост - БЦЖ- синдром. Это заболевания, возникающие вскоре после вакцинации или чаще ревакцинации и характеризующиеся в основном поражениями

аллергического генеза - узловатой эритемой, различными аллергическими высыпаниями, к этой же категории относят и образование келлоидного рубца в месте инъекции вакцины.

Локальные осложнения.

Лимфадениты - чаще подмышечный и реже шейный. Они появляются через 2-3 мес после вакцинации. Различают закрытые и свищевые лимфадениты. Начало их развития бессимптомно. Лимфатический узел медленно увеличивается в размере, безболезненный при пальпации, симптомы интоксикации могут не наблюдаться. В некоторых случаях происходит нагноение свища и выделение гноя. В подобных случаях как правило выражена интоксикация. Чаще гной стерильный, однако, иногда удается выделить микобактерии вакцинного штамма БЦЖ. Обратное развитие лимфаденитов длительное и происходит в течение 1-2 лет. При цитоморфологическом изучении лимфоузлов находят казеозный распад, эпителиодные и гигантские клетки. Аналогичная морфологическая картина наблюдается при заболевании туберкулезным лимфаденитом.

Лимфаденит может закончиться формированием кальцината в лимфоузле более 10 мм в диаметре.

Более редко в месте введения вакцины образуется поверхностная или глубокая язва. Язвы появляются через 2-4 недели после вакцинации и значительно реже - ревакцинации. Края язв подрыты, грануляции вялые.

Холодный абсцесс развивается через 1-1.5 мес после проведенной вакцинации или ревакцинации. Сначала появляется плотный подкожный инфильтрат, спаянный с подлежащими тканями и безболезненный при пальпации. Признаков воспаления- гиперемии, отека тканей, болезненности при пальпации не отмечают. Интоксикация, повышение температуры также отсутствуют. Постепенно инфильтрат размягчается, появляется флюктуация, образуется свищ с выделением жидкого стерильного гноя. Иногда на месте абсцесса появляется глубокая язва. Течение процесса длительное. При лечении- 6-7 мес., без лечения процесс может длиться до 1,5 лет. Заживление происходит с образованием звездчатого рубца. Большинство авторов связывает образование абсцесса с техническим дефектом при вакцинации - подкожным введением вакцины.

При ревакцинации девочек-подростков изредка наблюдают образование келоидного рубца. По внешнему виду рубец не отличается от келоидов любого другого происхождения - округлый или в виде эллипса, плотный, гладкий, безболезненный. Если форма рубца меняется или появляется зуд-это признаки его роста. Причина образования келоидов остается неясной.

Иногда местная реакция осложняется присоединением вторичной инфекции. В этих случаях образуется фистула, выделяется гной, из которого обычно изолируют вульгарную кокковую флору.

Генерализованные осложнения. Встречаются очень редко. У новорожденных с первичным иммунодефицитом может возникнуть генерализация инфекции, с тяжелым поражением различных органов и систем, включая нервную, с клиникой серозного менингита. Подобная генерализованная инфекция нередко заканчивается летальным исходом. Из пораженных органов постмортально выделяют микобактерии вакцинного штамма БЦЖ.

В последние десятилетия в литературе появились сведения об остеоитах, как проявлении диссеминации БЦЖ вакцины. Впервые они были описаны в скандинавской литературе в 90-ых годах. Подобные осложнения были отмечены и московскими фтизиатрами. Остеит возникает через 7-24 мес. после вакцинации. Клинически протекает как костный туберкулез. Прогноз при условии своевременной терапии благоприятный, частота подобного осложнения по данным разных источников от 0,1 до 30 на 100000 вакцинированных. По данным Москвы 1993-95 г.г. 0,5 на 100 тыс. первично привитых. В качестве очень редких осложнений, также связанных с диссеминацией вакцинного штамма микобактерии туберкулеза описана «волчанка», которая развивается в месте введения вакцины или в области регионарного лимфатического узла. Из пораженной кожи изолируют микобактерии вакцинного штамма БЦЖ. В качестве редких локализаций генерализованной БЦЖ-инфекции описано поражение глаз в виде фликтенулезного конъюнктивита, реже в виде иридоциклита, склерокератита.

Дифференциальный диагноз осложнений БЦЖ вакцинации проводят с туберкулезом, заболеванием, вызванным диким штаммом микобактерии крупного рогатого скота, а также поражением органов (костей, лимфоузлов, кожи) нетуберкулезной этиологии.

Подтверждению диагноза помогают гистологическое исследование биоптатов лимфоузлов /специфический характер воспаления/, выделение вакцинного штамма микобактерии из очага поражения при наличии типичных клинических проявлений.

ИНТЕРКУРРЕНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.

Основную часть заболеваний после любой иммунизации составляют случайные острые инфекционные и соматические заболевания или обострения имеющейся хронической патологии, которые не имеют прямой связи с введенной вакциной. Для осложненного течения вакцинации характерно разнообразие процессов и сроков их развития. Диагноз осложненного течения вакцинального периода является результатом совокупной информации, полученной в ходе комплексного клинико-лабораторного обследования больного. При возникновении неблагоприятного события в поствакцинальном периоде первой задачей является исключение патологического процесса, не связанного с прививкой, т.к. это позволяет начать своевременное лечение, а в дальнейшем определяет тактику иммунизации пациента.

В патогенезе возникновения осложненного течения участвуют неспецифические компоненты иммунологических реакций, запускаемые вакциной: поликлональная стимуляция В- лимфоцитов, которая приводит к гиперпродукции общего пула ИГЕ, повышению сенсибилизации организма к другим, не вакцинным антигенам и обострению или появлению впервые, аллергических реакций; формирование сенсибилизированных лимфоцитов, которые могут участвовать в развитии или обострении аутоиммунных реакций; избыточное количество ЦИК, провоцирующих иммунокомплексные реакции; снижение продукции ИФН-а у часто болеющих детей, что способствует наслоению вирусных инфекций после прививки. Наиболее часто в поствакцинальном периоде выявляются: бронхит, пневмония, кишечные дисфункции, заболевания сопровождающиеся экзантемой, инфекция мочевыводящих путей, острые инфекционные и неинфекционные заболевания или обострения хронических процессов. Развитие этих заболеваний может происходить в разное время после прививки - как в разгаре вакцинального процесса, так и до и после него.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Основными клиническими признаками поствакцинальных осложнений являются срок появления - в разгаре вакцинального процесса - и типичная клиническая картина, характеризующаяся стереотипностью признаков, описанных ранее. Дифференциальному диагнозу помогают данные лабораторного обследования (бактериологические, вирусологические и др.), уточняющие этиологию острого заболевания или обострения хронического процесса.

После введения вакцин АКДС, Тетракок, а также дифтерийного и столбнячного анатоксинов (АДС, АДС-М анатоксинов), других неживых вакцин заболевания, появившиеся через 3 дня или позднее после введения препарата, как правило, не являются ПВО и требуют установления их природы. Появление патологических симптомов в первые 3 дня после

прививки и даже в день прививки могут быть связаны с вакцинацией, однако, это не исключает заболеваний, случайно совпавших с первыми днями поствакцинального периода. После введения моно или комбинированных живых вакцин - коревой, паротитной, краснушной - появление повышенной температуры или каких-либо признаков заболевания до 4-5 дня после прививки (срок инкубации вакцинного вируса) и после 14 дня (завершение вакцинального процесса), как правило, не имеет причинной связи с прививкой и является случайным совпадением с вакцинацией во времени. Представляет определенные трудности для диагностики совпадение ОРВИ, присоединившейся во время разгара коревой вакцинальной реакции, поскольку у части детей коревой вакцинальный процесс на 5-12 дни после прививки может проявляться катаральными симптомами в верхних дыхательных путях и повышением температуры тела. В таких случаях ликвидация симптомов на 12-14 день говорит в пользу вакцинальной реакции, а пролонгирование заболевания на более поздние сроки - о присоединении ОРВИ.

Следующая схема помогает провести дифференциальный диагноз ПВО и осложнения поствакцинального периода интеркуррентными заболеваниями.

ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ) И ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ.



Лабораторная диагностика поствакцинальных осложнений

Основной целью лабораторного исследования является дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений с осложненным течением вакцинального периода. Методы исследования выбираются в соответствии с предполагаемым диагнозом.

При заболевании, развившемся после иммунизации, обязательным является клинический анализ крови и мочи. Отсутствие изменений большей частью свидетельствует в пользу поствакцинальных осложнений. Наличие изменений воспалительного характера в анализе крови (лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, лимфоцитоз, увеличение моноцитов, ускорение СОЭ), а также патологические изменения в анализе мочи указывает на осложненное течение вакцинального периода.

Биохимический анализ крови необходим для дифференциального диагноза судорожных состояний (снижение уровня кальция при рахите со спазмофилией, гипогликемия при сахарном диабете и т.п.).

По показаниям назначается рентгенография; электрофизиологическое обследование: ЭКГ для определения нарушения сердечного ритма с целью дифференциального диагноза патологии сердца с коллаптоидными состояниями; ЭМГ для дифференциального диагноза вакциноассоциированного полиомиелита с парезами и параличами другой этиологии с целью установления уровня и характера поражения спинного мозга и периферических нервов; ЭЭГ для выявления эпи-комплексов, судорожной готовности, что помогает дифференциальному диагнозу энцефалических реакций с эпилепсией; ЭХО-ЭГ, УЗИ головного мозга, компьютерная или магнитно-резонансная томография для дифференциального диагноза энцефалических реакций, энцефалита с эписиндромом, резидуально-органическими изменениями, гидроцефалией, опухолями мозга и т.п.

Вирусологическое исследование ликвора и других биологических жидкостей организма (сыворотка крови, моча, слюна) необходимо для выявления этиологии заболевания при энцефалите, менингите (вакцинные или “дикие” вирусы – корь, паротит, краснуха, или, возможно, другие возбудители - герпес, энтеровирусы и др.). Исследование фекалий проводится для обнаружения вируса полиомиелита (вакцинного или дикого штамма) или энтеровирусов при решении вопроса об этиологии ОВП.

Для уточнения этиологии в начале заболевания и на 14-21 дни проводят серологическое исследование парных сывороток для выявления антител к вакцинным вирусам, а также вирусам гриппа, парагриппа, герпеса, энтеровирусам Коксаки и Экхо, аденовирусам и др. Детям первого года жизни обязательным является исследование

сыворотки крови на врожденную инфекцию (цитомегаловирусную, герпетическую, хламидиозную, токсоплазменную, микоплазменную, краснушную) в ПЦР, ИФА, РНГА, РСК и др.

Взятие, хранение, транспортирование биологического материала для этиологической диагностики должно осуществляться в соответствии с существующими нормативными документами.

Анализ структуры заболеваний детей, поступавших в НИИДИ с подозрением на необычные реакции на прививки (поствакцинальные осложнения) показывает, что в 70-97% случаев имеют место заболевания не связанные с прививками (табл.12)

Таблица 12

Структура заболеваний детей в поствакцинальном периоде
(по данным НИИДИ за 1992-2002 гг)

вакцина	Число детей	Окончательный диагноз (в%%)					
		ОРВИ	ОКИ	Нейро-инфекции	другие	ПВО	Норм. р-ии
АКДС	291	40,5	8,9	5,8	9,9	27,6	7,3
АДС /АДС-м	97	49,5	10,3	3,1	5,2	27,8	4,1
корева	79	41,9	10,1	13,9	12,7	18,9	2,5
паротитная	89	32,6	7,9	33,7	16,9	8,9	-
ОПВ	163	39,9	15,3	30,7	11,7	2,4	-
Всего	719	40,8	10,6	15,3	10,9	18,6	18,6

Ретроспективный анализ неврологических заболеваний у детей, поступавших в клинику нейроинфекций НИИДИ, также подтверждает доминирующее значение заболеваний, не связанных с вакцинацией и важность своевременного и полноценного обследования для уточнения диагноза и проведения адекватной терапии (табл.13, 14)

Таблица 13

Структура неврологических заболеваний у детей, привитых АКДС вакциной
(данные Н.В. Скрипченко, НИИДИ, 1999-2002 гг)

Нозологическая форма	Число детей (абс / %%)
Энцефалическая реакция на АКДС	14 / 14,4
Фебрильные судороги при интеркуррентных заболеваниях	53 / 54,6
Нейроинфекции (бактериальные)	6 / 6,2
Нейромиалгический синдром	8 / 8,3
Опухоль ЦНС	8 / 8,3
Травматический неврит	4 / 4,1
Мозжечковая атаксия	1 / 1,0
эпилепсия	2 / 2,1
Миоклонический синдром	1 / 1,0
ВСЕГО детей	97

Таблица 14

Структура неврологических заболеваний у детей, привитых оральной полиомиелитной вакциной
(данные Н.В. Скрипченко, НИИДИ, 1996-2000 гг)

Нозологическая форма	Число детей (абс / %%)
Вакциноассоциированный полиомиелит	4 / 3,4
Острая миелопатия	35 / 29,9
Миелит	4 / 3,4
Полинейропатия	3 / 2,6
Дисфункция опорнодвигательного аппарата	23 / 19,7
Декомпенсация врожденной патологии	22 / 18,8
Травматический неврит	2 / 1,7
Нейромиалгический синдром	8 / 6,8
Эпилепсия	2 / 1,7
Энцефалит	3 / 2,6
Артрит	6 / 5,1
Опухоль ЦНС	2 / 1,7
Фебрильные судороги при ИЗ	3 / 2,6
ВСЕГО детей	117

ТЕРАПИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Токсические осложнения

1. Лечение гипертермии: физическое охлаждение (лед на голову и магистральные сосуды, водочно-уксусные обтирания); антипиретики - анальгетики: парацетамол в дозе 10-15 мг/кг внутрь и его аналоги; нестероидные противовоспалительные средства: нимесулид (найз) в дозе 1,5-5 мг/кг на прием 2-3 раза в сутки и др.; при упорной гипертермии внутримышечное введение литической смеси, состоящей из раствора анальгина 50% - 0,1мл/г жизни, пипольфена 2,5%- 0,1 мл/кг, папаверина 2%-0,2 мл/г.жизни;
2. Устранение периферического сосудистого спазма – спазмолитики миотропного действия внутрь или внутримышечно: папаверина гидрохлорид 200-300мг/кг на прием,
3. Дезинтоксикация - глюкозо-солевые растворы внутрь 80-120 мл/кг, по показаниям парентеральное введение растворов глюкозы, изотонического раствора, реополиглюкина.

Аллергические осложнения

Первая помощь при анафилактическом шоке:

1. Уложить больного, придать возвышенное положение нижней половине туловища.
2. Обеспечить доступ свежего воздуха, при необходимости кислородная маска.
3. Медикаментозная терапия:

- для увеличения частоты и силы сердечных сокращений, повышения АД – адреномиметики: адреналина гидрохлорид 0,1% подкожно/ внутримышечно в дозе 0,1мл/кг каждые 10-15 мин. до улучшения состояния;
- для лечения и профилактики развития последующих аллергических проявлений - кортикостероиды внутривенно медленно или внутримышечно (преднизолон 2-6 мг/кг/сутки суммарно до 10 мг/кг/сутки или дексаметазон в дозе 4-20 мг – 3-4 раза в сутки);
- для коррекции гиповолемии - внутривенное капельное введение жидкостей, преимущественно изотонического раствора хлорида натрия или раствора Рингера со скоростью 20 мл/кг/ч;
- при нарушении сердечной деятельности - подкожно или внутримышечно кордиамин, внутривенно медленно – строфантин (250мкг на введение, суточная доза не более 1мг);
- для купирования бронхоспазма – внутривенно метилксантины, β 2-агонисты (сальбутамол, вентолин и др.)

4. Мониторинг жизненных функций – ЧСС, ЧД, АД

5. Срочная госпитализация.

Лечение других общих аллергических реакций

Введение антигистаминных препаратов - преимущественно блокаторов гистаминовых H1-рецепторов I поколения: супрастин 2%- 0,5-2,0 мл или тавегил 0,025 мг/кг внутримышечно, димедрол 1% - 0,3-3,0 мл, с последующим приемом этих или других препаратов данной группы II поколения (фенистил) или III поколения (кларитин) внутрь до угасания клинических проявлений. При тяжелых формах аллергических осложнений (рецидивирующие отеки Квинке, крапивницы, токсико-аллергические дерматиты) – кортикостероиды (преднизолон или дексаметазон) парентерально или внутрь.

Лечение местных аллергических реакций

проводится применением местных противовоспалительных средств: мази с кортикостероидами (1% гидрокортизоновая) или нестероидные противовоспалительные средства, а также средства, уменьшающие проницаемость сосудов (троксевазин);

при больших размерах и длительно сохраняющемся инфильтрате - местное физиотерапевтическое лечение (УВЧ, УЗ)

Осложнения со стороны нервной системы

Этиотропной терапии не имеется. Проводят посиндромное патогенетическое и симптоматическое лечение.

Терапия судорожных состояний. При возникновении фебрильных судорожных приступов назначают антипиретики, дегидратационную, противосудорожную терапию в течение 1-3-х суток - парентерально, далее перорально. При повторных судорогах используют - седуксен 0,5% - 0,3-2,0 мл внутримышечно или внутривенно (2-10 мг на инъекцию) в 10% растворе глюкозы, другие препараты, ИВЛ.

При развитии афебрильных приступов назначают дегидратацию, противосудорожные средства, при малых припадках – гормонотерапию (АКТГ 30-100 мг/сут в остром периоде № 1-3 или преднизолон из расчета 1-2 мг/кг веса ребенка) до купирования приступов, из противосудорожной терапии преимущество отдают вальпроатам в дозе 15-30 мг/кг/сутки детям в возрасте до 1 года. Терапию противосудорожными препаратами продолжают после однократных фебрильных судорог – 3 мес., при повторных или однократных афебрильных - до 6 мес., при афебрильных судорогах по типу малых припадков – в течение года. Возникновение афебрильных судорог является показанием к обследованию и лечению в неврологическом отделении для уточнения причин судорог и подбора противосудорожной терапии.

Терапия пронзительного крика включает диуретические (лазикс, диакарб, глицерол), десенсибилизирующие, анальгетические и спазмолитические препараты (парацетамол, но-шпа, баралгин 0,05 мг/кг разовая доза).

Терапия нейромиялгического синдрома проводится нестероидными противовоспалительными средствами (ибупруфен 5-10 мг/кг за 3 приема; диклофенак натрия 2-3 мг/кг суточная доза; пироксикам 0,5-1 мг/кг или ксефокам 0,1-0,5 мг/кг в сутки до 2-х недель), десенсибилизирующими (антигистаминными) препаратами.

В случае развития **вакциноассоциированного полиомиелита, поствакцинального коревого энцефалита, серозного менингита**, вызванных вакцинным вирусом, детей госпитализируют и проводят посиндромную терапию, включающую:

- **при вакциноассоциированном полиомиелите** - дегидратационные средства, вазоактивные нейрометаболиты не менее 3-х мес., нейроактивные витамины (нейромультивит) – 3 мес., препараты ноотропного действия (ноотропил, пирацетам, пантогам и др.) – 3 мес., антихолинэстеразные препараты (оксазил, убретид, прозерин)- 3 недели, ортопедический режим (тутор), массаж, ЛФК, этапное санаторно-курортное лечение;
- **при энцефалитах** – дегидратация, гормонотерапия (преднизолон из расчета 5 мг/кг веса в сутки, в течении 3-5 дней), ноотропы, вазоактивные препараты, нейровитамины, гипербарическая оксигенация № 10-15. При лечении ПВЭ,

вызванным оспенной вакциной применяют специфические средства: гипериммунный противооспенный иммуноглобулин с титром антител 1:5120, в дозах 0.5–1.0 мл/кг повторно до наступления клинического улучшения 1-3 дня, а также метисазон в дозе 10 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней.

- *при менингитах* - дегидратация, ноотропы, вазоактивные препараты, нейровитамины.

Лечение редких осложнений

Лечение коллапса: больного уложить, приподняв нижнюю половину туловища; согреть, можно применить массаж живота, растирание конечностей, обеспечить доступ свежего воздуха; применить вдыхание паров нашатырного спирта; по показаниям - прием седативных препаратов (настойка валерианы, феназепам), а также препаратов, нормализующих тонус сосудов (кавинтон, циннаризин) в возрастной дозе.

Лечение острых тромбоцитопений проводят в условиях гематологического отделения; применяют гемостатики, в тяжелых случаях - кортикостероиды.

Лечение артритов - назначают нестероидные противовоспалительные средства

Лечение осложнений после вакцинации БЦЖ.

Специфическая местная терапия допустима лишь при поверхностных язвах менее 100 мм в диаметре. Во всех остальных случаях поствакцинальных осложнений фтизиатры проводят общую противотуберкулезную терапию.

Хирургическое лечение применяют в случаях отсутствия эффекта при консервативном лечении казеозных лимфоузлов, а также при кальцинатах в лимфоузлах с сопутствующей интоксикацией. Хирургическое лечение келоидного рубца противопоказано.

Во всех случаях присоединения вторичной микробной инфекции одновременно со специфической назначают неспецифическую антибактериальную терапию.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Целью диспансеризации является выявление и сокращение частоты резидуальных изменений у детей перенесших ПВО и профилактика их возможных появлений в будущем. Существуют социально-этические проблемы в период диспансеризации. Они возникают при контакте врача и среднего медицинского персонала с родителями ребенка, перенесшего ПВО. При этом медики должны проявить заинтересованность в оказании медицинской помощи путем выявления проблем, детализации жалоб, динамического клинического наблюдения. Это необходимо для коррекции терапии, решения медицинских и возможных социальных проблем

больного (реконвалесцента) с ПВО в данной семье. Одним из важных звеньев диспансеризации являются реабилитация и вторичная профилактика. По определению ВОЗ, «реабилитация – это сочетанный скоординированный комплекс медицинских, психологических, социальных, просветительских и профессиональных, правовых мероприятий, направленных на достижение наиболее высокого уровня функциональной активности больных и инвалидов» (1969). Медицинский персонал должен иметь представление и о юридической ответственности (гражданско-правовой, материальной, дисциплинарной, уголовной) за ненадлежащее выполнение своих обязанностей по отношению к детям с ПВО. К таким дефектам относятся: неправильно или поздно установленный диагноз, недостаточность обследования больного, поздняя госпитализация, недостаточный объем проводимого лечения, недооценка тяжести состояния больного, недостаточность контроля и динамического наблюдения, ранняя выписка, необоснованный перевод в другой стационар. Все эти аспекты выявляются уже в острый период заболевания, а разбираются, как правило, позже, в том числе и при диспансеризации, что безусловно, оказывает влияние на социально-этические проблемы взаимоотношения врача и родителей. При возможном конфликте между медиками ЛПУ и родителями в связи с несогласием родителей с точкой зрения медиков на диагноз (в случае суда) может потребоваться квалифицированное окончательное рассмотрение на уровне комиссии Минздрава РФ по побочному действию вакцин с привлечением специалистов из ГИСК им. Тарасевича.

В ряде директивных документов отражены организационные, клинические и социальные аспекты диспансеризации тяжелых форм ПВО, приведен перечень заболеваний, при которых осуществляются единовременные пособия, ежемесячные денежные компенсации и порядок их выплаты гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений (методические указания Федерального центра госсанэпиднадзора 3.3.1.1123-02 «Мониторинг ПВО и их профилактика», закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», постановление Правительства Российской Федерации №885 от 02.08.99 и №1013 от 27.12.00). В соответствии с этими документами могут быть выделены организационные и клинические аспекты диспансеризации.

I Организационные принципы диспансеризации

- 1) Медицинское заключение об установлении факта поствакцинального осложнения выдается врачебно-контрольной комиссией ЛПУ по месту жительства (а в случае инвалидизации – медико-социальной экспертизой, приказ МЗ РФ №141 от 14.05.97) на основании диагноза

специализированного учреждения, куда госпитализирован ребенок для лечения.

- 2) Окончательный диагноз выставляет врачебно-контрольная комиссия, в состав которой входят специалисты по профилю развившегося ПВО.
- 3) Диспансеризации подлежат все дети с тяжелыми формами ПВО, вызванных профилактическими прививками или тяжелыми формами заболеваний, возникшими в определенное время после прививок, включенных в национальный календарь.
- 4) Сроки проведения диспансеризации, кратность наблюдения, обеспечение консультаций специалистов, дополнительные лабораторные обследования зависят от клинической целесообразности, т.е. характера, тяжести реакции и последствий.
- 5) В случае тяжелых последствий необходимо организовать лечение, диспансерное наблюдение различных специалистов, в том числе, врачей физиотерапевта, лечебной физкультуры, рефлексотерапевта, мануального терапевта, а также психолога (ребенку и родителям).

II Клинические принципы диспансеризации

- 1) Дети, перенесшие поствакцинальные осложнения, находятся на диспансерном наблюдении у врача кабинета иммунопрофилактики и участкового врача, под контролем которых получают необходимое обследование, реабилитационное лечение и дальнейшую иммунизацию.
- 2) Вакцина, на которую развилось осложнение, больше не вводится.
- 3) Прививки продолжают через 1- 6 месяцев после осложнения. (Например, после осложнений на АКДС дети через 1 мес. могут быть вакцинированы против полиомиелита, кори, паротита, гепатита В, но последующее введение АДС-М анатоксина – через 3 мес. При возникновении вакциноассоциированного заболевания, плановые прививки в ряде случаев могут быть проведены не ранее 6 мес. после стабилизации процесса.)
- 4) При необходимости экстренной иммунизации (по жизненным показаниям) прививки могут быть проведены в любой период времени после перенесенного поствакцинального осложнения.
- 5) При проведении последующей иммунизации назначают лекарственные препараты, предотвращающие возможность повторного возникновения поствакцинального осложнения.

Диспансеризация детей с аллергическими поствакцинальными осложнениями

Общие аллергические реакции

Анафилактический шок – остро развивающаяся тяжелая патология. Анафилактический шок является состоянием, угрожающим жизни больного непосредственно в момент возникновения, что требует неотложной терапии, но он может стать причиной тяжелых заболеваний и инвалидизации пациента на поздних сроках, поэтому наблюдение следует продолжать и позже. Период выхода из шока длится 3-4 недели. В это время у больных могут развиваться аллергический миокардит, гломерулонефрит, гепатит, полиневриты, сывороточная болезнь, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, крапивница, отеки Квинке и т.д. Это зависит от развившейся формы шока (генерализованная, гемодинамическая, асфиктическая, абдоминальная, церебральная) После стабилизации состояния и вывода больного из острой сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности, лечение проводится в специализированном аллергологическом стационаре, где решается вопрос о длительности гормональной терапии, о подборе антигистаминных или других противоаллергических препаратов, сроке их применения. Назначается гипоаллергенная диета без «облигатных» аллергенов. Лечение сопутствующих заболеваний. Во всех медицинских документах пациента отмечается перенесенное осложнение. Никогда больше не вводится данная вакцина. Остальные вакцины можно вводить не ранее, чем через месяц после стабилизации состояния, с назначением противоаллергических средств перорально и парентерально до иммунизации и после нее. Некоторыми авторами рекомендуется одноразовое введение гормонов (преднизолона 1 мг/кг веса) за 30 минут до прививки, при последующей иммунизации таких пациентов, наряду с антигистаминными препаратами.

2. **Крапивница, отек Квинке**. Диспансеризация таких больных необходима, прежде всего, для профилактики подобных состояний при вакцинации в будущем. Трудно после вакцинации исключить какую-то другую причину осложнения, хотя часто имеются пищевые погрешности, проявления атопического дерматита и дисбактериоза, применение каких-либо лекарств и др., которые сами по себе могут являться причиной таких состояний. Известно, что помимо аллергического генеза крапивницы и отека Квинке, возможна и неаллергическая, идиопатическая их природа (гистаминергическая, холинергическая, накопления кининов и др.). Если при профилактике аллергической крапивницы, которая может быть установлена путем определения специфического IgE к предполагаемому аллергену, никогда не следует вводить данный аллерген, то профилактика других механизмов требует иных мер. Развившиеся после вакцинации впервые аллергические реакции, в дальнейшем могут повторяться в связи с расширением спектра аллергенов на которые реагирует пациент:

пищевые, лекарственные, пылевые, пыльцевые. Поэтому диспансерное наблюдение должно включать обследование у аллерголога, постановку аллергопроб для выявления всего спектра значимых аллергенов. При необходимости назначение гипоаллергенной диеты, создание бытовых условий, уменьшающих аллергизацию пациента. Обязательным является лечение сопутствующих заболеваний (особенно пищеварительной системы). В качестве лекарственных препаратов используют курсы H1-блокаторов, поскольку гистамин играет ведущую роль при любых механизмах крапивницы и отека Квинке. При острых состояниях применяют антигистаминные препараты первого поколения парентерально, при хронических формах и для профилактики - второго поколения (внутрь). При пищевой аллергии показаны кромогликат натрия (налкром), энтеросорбенты, биопрепараты. В ряде случаев может быть поставлен вопрос о специфической иммунотерапии. При проведении последующих прививок не вводят ту же вакцину на которую отмечалась тяжелая реакция, остальные вакцины вводят не ранее чем через 1 мес. после имевшей место реакции, до иммунизации за 1-2 дня и после нее в течении всего поствакцинального периода используют антигистаминные препараты перорально. Для определения специфической сенсибилизации до иммунизации возможно проведение prick- теста с вакциной или ее компонентами, положительным (гистамин) и отрицательным (физиологический раствор) контролями, что широко используется в некоторых странах (Финляндия) и разработано в нашей стране для проведения коревой вакцинации.

Диспансеризация детей с поствакцинальными осложнениями нервной системы.

Наиболее часто встречающейся формой неврологических осложнений являются энцефалические (судорожные) реакции. Диспансеризация детей с диагнозом патологическая энцефалическая реакция на соответствующую вакцину имеет разный подход в зависимости от характера судорог - фебрильные или афебрильные. Первые 3 месяца после энцефалических реакций являются наиболее опасными в плане возможности возникновения повторных судорог (18,3%), поэтому в этот период дети требуют активного наблюдения, обследования (ЭЭГ, НСГ ГМ и др.) и лечения неврологом.

Фебрильные судороги. Сложность лечения в остром периоде, а тем более диспансеризации детей с фебрильными судорогами заключается в их кратковременности и из-за этого - нежелании родителей госпитализировать ребенка, либо дожидаться необходимого обследования. В то же время дети должны быть обследованы в условиях специализированного неврологического стационара, т.к. известно, что ФС (встречаются в популяции с частотой около 14%), опасны возможностью развития в последующем эпилептического синдрома. Важно учитывать фон детей: отягощенный признаками

органического поражения головного мозга или без них, имеются ли сопутствующие признаки симпато-адреналовой недостаточности, данные ЭЭГ при разных функциональных состояниях - «сон-бодрствование», показатели обмена катехоламинов, наличие судорог днем или ночью и др.

Если у ребенка с фебрильными судорогами благоприятный неврологический анамнез, в дальнейшем профилактика любой гипертермии (в том числе возможной при последующих прививках) проводится парацетамолом, физическими методами охлаждения. При наличии вегетативного синдрома необходимы дополнительно спазмолитические препараты (дибазол, папаверин, но-шпа). Если фебрильные судороги повторяются и плохо купируются, целесообразно ректальное применение реланиума. При ночных фебрильных судорогах используют прерывистое применение бензодиазепинов короткого действия (диазепам, нитразепам).

При отсутствии у ребенка факторов риска, однократных фебрильных судорогах после прививки, длительное лечение может не проводиться. При наличии у ребенка сочетанных факторов риска (клинических, электрофизиологических, биохимических), а также повторность приступов фебрильных судорог после иммунизации оправдано назначение постоянной противосудорожной терапии (на срок от 6 мес. и более, до 2-х лет). Препараты выбора – производные вальпроевой кислоты: депакин, конвулекс, антилепсин, энкорат, орифрил или фенобарбитал. Для активации тормозных процессов этим детям показаны прерывистые курсы ноотропной терапии (пантогам, фенибут), витаминов группы В (особенно В6), сосудистых, а при необходимости - дегидратирующих препаратов.

Дети после фебрильных судорог находятся под диспансерным наблюдением невролога, врача кабинета иммунопрофилактики минимум 6 мес. Через 6 мес после ФС необходимо сделать ЭЭГ, по показаниям – НСГ головного мозга.

Последующая вакцинация после фебрильных судорог проводится не ранее, чем через 1 мес., с назначением жаропонижающих, спазмолитических и противосудорожных препаратов (в зависимости от выявленных особенностей, описанных выше). Вакцину, на которую развилась энцефалическая реакция, больше не используют. Если судорожная реакция возникла на коревую, паротитную и др. вакцину, а ребенок подлежит введению АКДС препарата, врач решает вопрос, возможно ли проводить иммунизацию АКДС-вакциной или следует использовать АДС анатоксин (согласно наставлению к АКДС фебрильные судороги не являются противопоказанием).

Афебрильные судороги. Дети с патологической энцефалической реакцией на прививку в виде афебрильных судорог требуют обязательного дальнейшего клинического наблюдения в

динамике не менее 1-2-х лет, с ежеквартальной диспансеризацией. Сбор анамнеза, осмотр ребенка, периодические осмотры невролога позволяют на ранних этапах выявлять и прогнозировать различные варианты припадков. Часто из-за краткости пребывания в стационаре необходимо амбулаторно продолжать исследования и наблюдения для проведения дифференциального диагноза между эпилептическими (эписиндром, эпилептическая реакция, эпилепсия) и неэпилептическими состояниями (гипоксическими - обморочными, невротическими пароксизмами, аффективно-респираторными судорогами, нарушением сна, спазмофилией, гипогликемией). Диспансеризация детей с пароксизмальными нарушениями сознания после вакцинации требует продолжения комплексного обследования у невролога: клинического, инструментального, иммунологического, биохимического, изучения гормонального статуса.

Детям с неэпилептическими припадками (неврозоподобными, невротическими пароксизмами, невротически провоцируемыми обмороками) назначают седативную терапию (фенибут, ново-пассит, микстура Павлова, валериана, пустырник), ванны с травами (валериана, пустырник и т.п.), ЭФ с кальцием, магнием, в некоторых случаях – сонапакс. Прививки им можно продолжать по общим принципам и продолжать иммунизацию через 1 месяц после приступа.

Эпилептические пароксизмы в виде афебрильных припадков после вакцинации чаще проявляются изолированными клоническими или тоническими судорогами, инфантильными спазмами. Они наиболее неблагоприятны прогностически. Они возникают чаще всего у детей с перинатальным поражением головного мозга.

При диспансеризации в течение 2-х лет антиконвульсанты детям назначают не менее, чем на 1 год. Клиническое обследование проводят в первый год каждые 3 мес, а на втором году через 6 мес. Наиболее эффективными антиконвульсантами при лечении таких пароксизмальных состояний являются препараты вальпроевой кислоты и производные бензодиазепинов. Во многих случаях эпилептических пароксизмов рекомендуется проведение дегидратационной терапии (диакарб, гипотиазид).

Через 6 мес. показаны обследования головного мозга: НСГ, МРТ, ЭЭГ или ЭЭГ с видеомониторированием, при необходимости – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Этим детям целесообразно также определение в крови уровня аутоантител к глутаматным рецепторам; при необходимости неврологическое обследование может быть дополнено изучением гормонального статуса (при эписиндроме возможно повышение уровня аутоантител к глутамат-связывающему мембранному белку, снижение уровня тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона, повышение содержания кортизола, колебания АКТГ, что

не проявляется клинически, но коррелирует с тяжестью течения эписиндромов). При неэффективности лечения антиконвульсантами показано назначение гормональной терапии. Лечение, которое обычно проводят неврологи должно быть комплексным, длительным, с индивидуальным подбором препаратов, их доз и сроков назначения.

Детям с эпилептическими приступами прививки продолжают на фоне подобранной базисной противосудорожной терапии через 1 мес. после последнего приступа. Если реакция была на АКДС (АДС) – в дальнейшем используют АДС-М анатоксин, если реакция была на другие препараты можно применять АДС для детей до 6 лет и АДС-М – детям старше 6-летнего возраста.

Вакциноассоциированные заболевания.

Вакциноассоциированный полиомиелит. Симптоматика острого вялого пареза после противополиомиелитной вакцинации у привитого требует четкой дифференциальной диагностики в остром периоде заболевания. При инфекционной этиологии пареза чаще выявляется острый инфекционный очаговый миелит, вызываемый, как правило, энтеровирусами 68-71 серотипов, что доказывается вирусологически или выявлением специфических антител класса IgM и IgG. В единичных случаях может быть диагностирован полиомиелит, ассоциированный с вакцинным штаммом (ВАП). Как правило, окончательные вирусологические лабораторные доказательства существенно отсрочены по времени, получение результатов происходит после выписки ребенка из стационара. Все дети с ВАП после стационара переводятся на этапное санаторно-курортное лечение. Они подлежат диспансеризации через 60 дней после начала заболевания: неврологическому осмотру, проведению ЭМГ. В первые 3 мес. после выписки в ранний период реконвалесценции под наблюдением невропатолога проводится активный курс реабилитационной терапии, включающий нейропротекторы, сосудистые препараты, нейромультивитамины группы В, физиотерапию (интердинстимуляция), массаж с комплексом ЛФК и др. Общий срок диспансерного наблюдения составляет 2 года, с повторными осмотрами и ЭМГ (при необходимости) каждые 6 мес. В случае выраженных резидуальных изменений реабилитационное лечение продолжают, детей осматривают и обследуют 1 раз в квартал.

Детям с ВАП прививки против полиомиелита продолжают только ИПВ, их кратность зависит от числа ранее сделанных ОПВ. В соответствии с нашим календарем и наставлением к ИПВ должен быть сделан законченный прививочный комплекс (вакцинация из 3-х введений, 1 ревакцинация) и далее 2 ревакцинирующие прививки – через 5 лет после 1 ревакцинации и в

14 лет. Остальные вакцины используют в соответствии с календарем прививок, планово через 1 месяц после стабилизации состояния, экстренно – в любой период времени.

Вакциноассоциированный энцефалит, вызванный краснушной или коревой вакциной, должен быть доказан генотипированием. Активное лечение после острого периода продолжается 6 мес. Наблюдение и лечение в периоде диспансеризации продолжают в течение 2-х лет, через каждые 3-6 мес, что зависит от сформировавшихся резидуальных проявлений, не имеет специфических особенностей - это посиндромная симптоматическая терапия. Для диагностики последствий проводят контроль МРТ через 6 мес. В дальнейшем детей не прививают той вакциной, на которую возник энцефалит. Для оценки защищенности ребенка после вакцинации контролируют специфический иммунитет. Для решения вопроса о введении других живых вакцин целесообразно провести иммунологическое обследование и, при отсутствии признаков иммунодефицита, прививки проводить. Противопоказаний для иммунизации неживыми вакцинами противопоказаний нет, их можно применять уже через 1 мес. после стабилизации состояния планово и в любой период времени, по решению врача, при экстренной эпидемической ситуации.

Вакциноассоциированный менингит. Трактовка серозных менингитов после паротитной иммунизации относительно их этиологической принадлежности неоднородна (респираторная, энтеровирусная, паротитная, вакциноассоциированная) и решается не только в остром периоде в стационаре, но и после выписки при диспансеризации детей, перенесших нейроинфекцию. Ранее возможность существования вакциноассоциированных форм заболеваний носила, в основном, предположительный характер. Только в последнее время (2001-2002 гг.) удалось с помощью финских коллег провести молекулярно-генетическое типирование вируса, выделенного из ликвора и слюны больных, и доказать его принадлежность к вакцинальному (штамм Л-3) у 4 детей с серозным менингитом после вакцинации и ревакцинации против эпидпаротита. Лечение вакцинального серозного менингита в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции – общепринятое для серозных менингитов. В периоде диспансеризации проводят посиндромную терапию с использованием нейрометаболитов (ноотропы), ангиопротекторов (кавинтон, цинноризин, сермион), повторных курсов дегидратации. Диспансеризация осуществляется невропатологом и педиатром: осмотр через 2-4 недели после выписки, далее каждые 6 мес. в течение 2 лет с целью выявления резидуальных изменений со стороны нервной системы, коррекции лечения. Через 6 мес. после острого периода необходима ЭЭГ (в некоторых случаях и МРТ), для исключения формирования эпиактивности, сосудистой патологии и т.п..

Ревакцинация против эпидпаротита в последующем не проводится, контролируется уровень титров противопаротитных антител, остальные вакцины используют по общему графику, через 1 мес. после выхода из острого состояния (выздоровления), при необходимости в момент иммунизации могут быть назначены сосудистые или дегидратационные средства..

Редкие тяжелые неврологические осложнения – синдром Гийена-Барре – Сроки реабилитации после этого заболевания зависят от неврологической симптоматики и данных ЭМГ. Диспансеризация необходима в среднем, в течение 2 лет, с наблюдением через 3-6 мес. при сохраняющейся гипорефлексии, ЭМГ проводят через 3, 6 мес., а в дальнейшем 1 раз в год. Противопоказаний к иммунизации другими вакцинами - нет.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Профилактика поствакцинальных осложнений включает комплекс мероприятий, к которым относится соблюдение техники иммунизации, правильный отбор детей на вакцинацию с соблюдением показаний и противопоказаний к используемым вакцинам, патронаж в поствакцинальном периоде.

Исключение технических ошибок при вакцинации

- соблюдение правил хранения и транспортировки вакцинных препаратов;
- все манипуляции, связанные с иммунизацией должны проводиться специально обученным персоналом, четко соблюдающим инструкцию по применению каждого вакцинного препарата (особенности разведения, стерильность, доза и метод введения);

Патронаж в поствакцинальном периоде позволяет своевременно выявлять все случаи заболеваний у привитых, проводить мониторинг и расследование каждого случая, подозрительного на поствакцинальное осложнение.

Правильный отбор на прививку состоит в том, чтобы выявить у ребенка состояния, которые могут являться временным противопоказанием к вакцинации, т.е. острое заболевание или обострение хронического процесса, а также наличие тех состояний которые являются причиной постоянного противопоказания (например афебрильные судороги или прогрессирующее поражение нервной системы для АКДС вакцины, первичный иммунодефицит – для живых вакцин, осложнение на предшествующую дозу данной вакцины). С этой целью проводят осмотр перед прививкой и термометрию, а также сбор анамнеза перед каждой прививкой. При выявлении у ребенка хронических заболеваний следует решить вопрос о необходимости минимального лабораторного обследования для подтверждения состояния ремиссии (например, анализы мочи при болезнях почек) и решения вопроса о назначении противорецидивной, медикаментозной терапии. Адекватность применяемых средств контролируют минимальными лабораторными обследованиями (анализы мочи, крови

и др.) до иммунизации и через 14 и 30 дней после прививки. Обычно медикаментозные препараты назначают за 3-4-дня до проведения прививки и на весь период разгара вакцинального процесса (3-5 дней при введении убитых, рекомбинантных, химических вакцин и анатоксинов и 14 дней при использовании живых вакцин).

При иммунизации детей, страдающих частыми респираторными заболеваниями, хроническими заболеваниями ЛОР - органов, хроническим бронхитом, повторными пневмониями, гиперплазией вилочковой железы наиболее частой проблемой в поствакцинальном периоде является наслоение интеркуррентных инфекций. Для профилактики осложненного течения вакцинации и с целью предупреждения инфицирования после прививки назначают общеукрепляющие, противовирусные препараты (интерферон, виферон, индукторы интерферона, рибомунил в дозе 0,5 x1 раз в день). Сравнительная характеристика эффективности различных традиционно назначаемых препаратов при противокоревой иммунизации, проведенная в клинике НИИДИ, показала преимущества рибомунилы, как для профилактики наслоения интеркуррентных инфекций (табл.15), так и для специфического антителообразования (табл.16).

Таблица 15

Клиническая характеристика коревого вакцинального процесса у часто болеющих детей, привитых с профилактическим использованием различных медикаментозных средств по сравнению со здоровыми.

группа	Всего детей	Течение поствакцинального периода (1-14 дни)						ИЗ на поздних сроках (14-30 дни)	
		гладкое		обострение		ИЗ			
рибомунил	12	11	91,7	1	8,3	-	-●	-	-
дибазол	8	3	37,5	-	-	5	62,5●*■	1	12,5
витамин С	12	8	66,7	1	8,3	3	25,0●*■	1	8,3
тималин	11	3	27,3	2	18,2	6	54,5●*■	-	-
интерферон	33	23	69,7	-	-	10	30,3●*■	2	6,1
спленин	11	11	100,0	-	-	-	_*	-	-
без препаратов	31	21	67,7	2	6,5	8	25,8●*■	5	16,1
здоровые	48	47	97,9	-	-	1	2.1■	2	4,2

- Рф риб-диб, риб-тим, риб-ИФ<0,001, риб-б/преп <0,004, риб-витС, <0,012
- * Рф сплен-диб, сплен-тим, сплен-ИФ<0,001, сплен-б/преп <0,004,сплен-витС<0,012
- Рф здор-диб, , здор-тим, здор-ИФ ,здор-б/преп <0,001, здор-вит С<0,02

Таблица 16.
Динамика среднегеометрической величины титров противокоревых антител у ДЧБ детей, получавших различную профилактическую терапию и здоровых.

	Число детей	Среднегеометрическая величина титров противокоревых антител в log 2 до и на 7-30 дни после прививки					* p <
		до	7	14	21	30	
рибомунил	12	0*	1,88±0,74	3,51±0,98*	4,89±0,60♦	5,42±0,48○●◻	0,02
дибазол	8	0*	1,33±1,0	2,08±0,74*	3,65±0,58	4,57±0,56	0,02
витамин С	12	0*	0,76±0,61	1,77±0,82	2,29±0,69*■	2,86±0,61○**	0,02
тималин	11	0*	0,36±0,25	1,19±0,62	3,99±0,18*	3,95±0,51●	0,005
интерферон	33	0*	0,42±0,24	1,03±0,24*	3,42±0,31	4,31±0,26°	0,02
спленин	11	0*	0,52±0,29	1,25±0,57	1,99±0,62♦	4,32±0,24*◻	0,001
б/препаратов	31	0*	0,37±0,13	1,8±0,37*	3,53±0,42	4,44±0,29	0,02
здоровые	48	0*	0,47±0,37	2,57±0,49*	3,32±0,47	5,08±0,36**	0,0001

■ p<0,027, ♦ p<0,032, ○ p< 0,005, ● p< 0,05, ° p< 0,005, ◻ p<0,05, ** p<0,005,

У детей, получавших рибомунил, существенно быстрее нарастал титр противокоревых антител и оставался достоверно более высоким на все сроки исследования. Причем профилактический эффект по предупреждению заболеваний сохранялся в течение месяца после прививки и отмены препарата, в отличие от других медикаментов.

Детям с поражениями центральной и периферической нервной системы у которых можно ожидать декомпенсации этих состояний в поствакцинальном периоде основным средством профилактики является своевременное выявление этой патологии, лечение с целью компенсации и проведение прививок. При осмотре детей перед прививкой следует обращать внимание на симптомы, которые могут свидетельствовать о наличии неврологической патологии. Так, наличие напряжения большого родничка в вертикальном положении у маленьких детей, расширение подкожных вен головы, частые срыгивания, беспокойство языка, повышение мышечного тонуса, спонтанный рефлекс Моро, тремор подбородка и рук в спокойном состоянии, повышение сухожильных рефлексов, нарушение формулы сна свидетельствуют о гипертензионном синдроме, что подтверждается НСГ головного мозга. Появление патологического роста головы, увеличение размеров родничка, расхождение швов, экзофтальм, синдром Греффе, застойные явления на глазном дне свидетельствуют о гидроцефальном синдроме. Детям с гипертензионным и гидроцефальным синдромами необходимо назначение курсов дегидратации (диакарб 0,125-0,25 мг/сут., фуросемид – 2мг/кг/сут, этакриновая кислота – 0,001-0,003 мг/кг/сут., глицерол 5,0-15,0 х 3 раза в сутки); препаратов, активирующих нейрометаболизм (ноотропы, аминолон, пикамилон, ГАМК) и окислительно – восстановительные процессы (солкосерил, актовегин, инстенон). При гидроцефальном синдроме, кроме этого, применяют вазоактивные препараты (кавинтон 0,5-

1,0 мг/кг/сут, трентал 10-20 мг/кг/сут., сермион 5-10 мг/кг/сут, эуфиллин 6-12 мг/кг/сут, компламин 10 мг/кг/сут.), рассасывающие (лидаза, алоэ № 10 в/м), нейромультвитамины. Дети с гипертензионным синдромом могут прививаться любыми вакцинами, для профилактики обострения используют представленную плановую терапию. *Дети с гидроцефалией*, так же как с дегенеративными, наследственными, медленно прогрессирующими заболеваниями и афебрильными судорогами, могут прививаться всеми вакцинами, кроме коклюшной, и не ранее 1 месяца после компенсации процесса (или операции шунтирования). Вопрос о назначении терапии решается совместно с невропатологом или нейрохирургом.

Детей с эпилепсией, афебрильными судорогами, прививают на противосудорожной терапии. При некупируемом течении эпилепсии необходима консультация со специалистом для коррекции терапии (назначения второго противосудорожного препарата, увеличения дозы применяемых средств). Детям с эпилепсией не проводят иммунизацию против коклюша.

Дети с психическими заболеваниями вне острого периода, с умственной отсталостью, стабильными поражениями органов чувств, нервной системы (хромосомные, генетические заболевания, врожденные аномалии развития, детский церебральный паралич и т.п.), с компенсированными последствиями воспалительных заболеваний нервной системы и органов чувств, не имеют противопоказаний к прививкам. Медикаментозная терапия - симптоматическая, посиндромная или не назначается совсем.

Пациентам с аллергическими заболеваниями и реакциями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, острыми аллергическими проявлениями) прививки проводят в периоде полной или стойкой частичной ремиссии, не ранее 1 месяца после обострения. Медикаментозная подготовка включает адекватную базисную терапию (интал, тайлед, ингаляционные кортикостероиды), антигистаминные, спазмолитические препараты.

Дети с болезнями эндокринной системы (гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, врожденная недостаточность надпочечников) могут быть привиты всеми вакцинными препаратами на фоне стабилизации состояния и адекватной дозы базисной гормональной терапии. В более тяжелых случаях детям с недостаточностью надпочечников до и после иммунизации может быть увеличена доза кортизона (на 1/3 суточной), что следует решить совместно с эндокринологом.

Детей с системными заболеваниями соединительной ткани прививают любыми вакцинами при ремиссии от 1 месяца до 1 года, им рекомендуется за 10 -15 дней до и 30 - 40 дней после прививки назначение бруфена 5-10 мг/кг или индометацина 3-4 мкг/кг в сутки. Если ребенок получает длительную поддерживающую базисную цитостатическую терапию возможна вакцинация инактивированными вакцинами, назначение других

противовоспалительных препаратов не требуется. При длительности ремиссии более 1 года противовоспалительную терапию не назначают.

Детям с болезнями крови и кроветворных органов, с нефрологическими заболеваниями (острый и хронический гломерулонефрит, липоидный нефроз) прививки проводят не ранее 1 месяца клинико-лабораторной ремиссии. Для профилактики обострения применяют симптоматические, мембраностабилизирующие средства. Дети, получающие гормональную терапию, могут быть иммунизированы, если доза препарата постоянна и менее 2 мг/кг в сутки.

Детей со злокачественными новообразованиями, первичными иммунодефицитами, с лейкемией, лимфомами, получающим лучевую или химиотерапию, цитостатическую (большими дозами, длительное время), вакцинируют не ранее, чем через 3 месяца по окончании терапии всеми убитыми, химическими, рекомбинантными вакцинами, анатоксинами, а также живыми вакцинами. Этим больным требуется контроль специфического иммунитета для решения вопроса о дополнительных введениях препарата.

Детей с ВИЧ инфекцией вакцинируют, исходя из стадии заболевания: без клинических проявлений, с клиническими проявлениями, в стадии СПИДа. Детям без клинических проявлений заболевания можно вводить все убитые и живые вакцины. Детям с клиническими проявлениями при наличии иммунодефицитного состояния, устанавливаемого по количеству CD4+ лимфоцитов, а также при картине СПИДа, вводят только убитые вакцины, поскольку иммунодефицитное состояние может вести к генерализации бактериальной БЦЖ и вирусной инфекции.

Детей со злокачественными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, первичными иммунодефицитами, имеющих в анамнезе спленэктомию, тимэктомию рекомендуется вне зависимости от возраста дополнительно иммунизировать против гриппа (ежегодно с 6 месяцев), гемофильной, пневмококковой, менингококковой инфекций.

В качестве мер профилактики развития ПВО, связанных с оспенной вакциной, у детей, первично прививаемых в возрасте старше 3 лет, в клинике Ленинградского НИИ детских инфекций применяли уменьшение дозы вводимой вакцины: производили один надрез вместо двух, длиной 0.3 см вместо 0.5 см, проводили прививку тремя или пятью наколами бифуркационной иглой. При этом было показано, что ПВО отсутствуют, а иммунологическая эффективность вакцинации щадящим методом существенно не отличается от таковой у привитых обычным методом. В этом же учреждении был разработан метод профилактики ПВО путем одновременного с прививкой введения противооспенного донорского иммуноглобулина с титром антител 1:1000 (по 0.35 мл/кг) и 1: 5120 (по 0.1 мл/кг). Кроме того, профилактически назначали метисазон, препарат из группы тиосемикарбазона, специфически

воздействующий на вирус осповакцины. Назначали метисазон с пятого по восьмой дни после вакцинации в дозе 10 мг/кг 2 раза в день (В.Н. Бондарев, 1969; Л.Л. Гаева, 1969; Е.А. Лакоткина, 1977, Е.А. Евграфов, 1979).

РЕГИСТРАЦИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Каждый случай осложнения (подозрение на ПВО), заболевания, потребовавшего госпитализации, а также завершившийся летальным исходом, должен быть расследован комиссионно специалистами (педиатром, терапевтом, иммунологом, эпидемиологом и др.), назначаемыми главным врачом республиканского, краевого, областного центров госсанэпиднадзора в субъекте Российской Федерации. При расследовании осложнений после БЦЖ – вакцинации в состав комиссии необходимо включить врача фтизиатра.

Расследование каждого зарегистрированного случая подозрения на поствакцинальное осложнение начинается в течение 1-ых суток с момента поступления экстренного извещения эпидемиологом и врачом, ответственным за организацию прививок в лечебно-профилактическом учреждении. В ходе расследования выясняются данные, позволяющие выявить связь заболевания с вакциной, нарушением техники иммунизации, особенностью реактивности пациента.

Сведения, указывающие на возможность связи поствакцинальных осложнений с введенной вакциной:

- развитие осложнений выявляется у разных вакциноваторов на одну серию вакцины или вакцину одного производителя,
- определено нарушение температурного режима хранения и транспортировки вакцин (изменение физико-химических свойств препарата).
- Если возникает подозрение на связь поствакцинального осложнения с вакциной, необходимо приостановить использование данной серии и провести контроль реактогенности данной серии препарата.
- При выявлении связи ПВО с введенной вакциной проводится контроль рекламационной серии ГИСКом им.Л.А.Тарасевича.

Сведения, указывающие на технические ошибки:

Поствакцинальные осложнения развиваются у пациентов, привитых одним и тем же вакциноватором, что свидетельствует о технических ошибках. Наиболее часто встречаются технические ошибки, связанные с погрешностями в хранении, приготовлении, введении медицинских иммунобиологических препаратов:

- неправильно выбрано место и нарушена техника введения вакцины;

- нарушение правил приготовления препарата перед его введением: использование вместо растворителя других лекарств; разведение вакцины неправильным объемом растворителя; контаминация вакцины или растворителя микроорганизмами; неправильное хранение вакцины - длительное хранение препарата в разведенном виде, замораживание адсорбированных вакцин, подогрев вакцины, введение большей дозы вакцины;
- нарушение рекомендованной схемы иммунизации;
- использование нестерильных шприцев и игл.

При подозрении на техническую ошибку необходимо проверить качество работы вакциниатора, провести его дополнительное обучение, а также оценить достаточность и результаты метрологической экспертизы материально-технической базы: возможно, требуется замена холодильников, недостаточно одноразовых шприцев и т.п.

Сведения, указывающие на особенности здоровья пациента:

Появление стереотипных клинических проявлений у пациентов с общими клиническими признаками заболевания и анамнезом при введении разных серий вакцины, привитых разными вакциниаторами:

- наличие повышенной чувствительности к компонентам вакцины в виде аллергических реакций в анамнезе;
- иммунодефицитное состояние при вакциноассоциированных заболеваниях после введения живых вакцин;
- декомпенсированные и прогрессирующие поражения центральной нервной системы, судорожный синдром в анамнезе при развитии неврологических реакций на адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину;
- наличие хронических заболеваний, которые могут обостряться в поствакцинальном периоде.

Сведения, указывающие на отсутствие связи заболевания с вакцинацией:

- выявление одинаковых симптомов заболевания у привитых и непривитых людей;
- неблагоприятная эпидемическая обстановка в окружении привитого - тесный контакт с инфекционными больными до или после прививки может определить развитие любого острого заболевания, которое по времени совпадает с поствакцинальным процессом, но не связано с ним.

Регистрация диагноза поствакцинальное осложнение (ПВО) проводится по аналогии с системой регистрации инфекционных болезней, заполнением экстренного сообщения, а также записью в журнале учета инфекционных заболеваний по установленной форме. Право регистрировать осложнение или подозрение на него предоставлено врачу любого профиля, установившему в анамнезе больного введение медицинского иммунобиологического препарата.

При установлении диагноза поствакцинальное осложнение или подозрение на него врач (фельдшер) обязан немедленно информировать главного врача лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ). Последний в течение 6 часов после установления предварительного или окончательного диагноза направляет информацию в городской (районный) центр госсанэпиднадзора. За полноту, достоверность и своевременность учета заболеваний, подозрительных на ПВО, а также за оперативное сообщение о них несет ответственность руководитель ЛПУ.

Экстренное извещение поступает в территориальный центр госсанэпиднадзора в день регистрации, а так же в поликлинику по месту жительства больного. Диагноз подтверждается или отменяется в недельный срок стационаром, куда госпитализирован больной, или поликлиникой (в случае амбулаторного лечения). Сведения о подтвержденном диагнозе поствакцинального осложнения заносятся в историю развития новорожденного, историю развития ребенка, медицинскую карту амбулаторного больного, медицинскую карту ребенка, медицинскую карту стационарного больного, карту скорой помощи, карту обратившегося за антирабической помощью, сертификат профилактических прививок.

Территориальный центр госсанэпиднадзора, получивший экстренное извещение о развитии ПВО (подозрение на ПВО), после регистрации полученной информации передает ее в центр госсанэпиднадзора в субъекте Российской Федерации в день поступления информации. В центр госсанэпиднадзора передают также информацию о сериях, при применении которых частота развития сильных местных и /или общих реакций превышает лимиты, установленные инструкциями по применению препаратов.

Центр госсанэпиднадзора в субъекте Российской Федерации направляет в Департамент госсанэпиднадзора Минздрава России предварительное внеочередное донесение. Окончательное донесение представляется в Департамент не позднее чем через 15 дней после завершения расследования.

Акт расследования каждого случая необычной реакции (осложнения, шока, смерти) после применения МИБП, как потребовавшего так и не потребовавшего госпитализации (в последнем случае с копией истории болезни) направляется в государственный НИИ

стандартизации и контроля медицинских иммунобиологических препаратов им. Л.А.Тарасевича (121002, Москва, пер. Сивцев-Вражек, 41, тел./факс (095) 241-39-22). (Приложение № 3). При необходимости ГИСК им. Л.А.Тарасевича может дополнительно запрашивать необходимую медицинскую документацию, а в случае летального исхода – протокол вскрытия, гистологические препараты, блоки и формалиновый архив.

В адрес ГИСК им. Л.А.Тарасевича также направляется информация о случаях, когда реактогенность конкретной серии препарата превышает лимиты, определенные инструкцией по применению.

Акты расследования осложнений после прививок вакциной БЦЖ высылают также и в адрес Республиканского центра осложнений после введения вакцин БЦЖ и БЦЖ-М при Главном управлении лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава России (103030, Москва, ул. Достоевского, д.4, НИИ фтизиопульмонологии, тел. (095) 971-17-12).

АКТ РАССЛЕДОВАНИЯ ПВО

- Сведения о препарате: наименование, изготовитель, номер серии, дата изготовления, срок годности, дата поступления в ЛПУ, температурный режим транспортировки и хранения на всех уровнях «холодовой цепи».
- Сведение о пациенте: паспортная часть (ФИО, возраст); состояние здоровья до прививки, включая данные о перенесенных заболеваниях, поражении нервной системы, судорогах, наличии хронических заболеваний, в том числе иммунодефицитов первичных или вторичных (спленэктомия, тимэктомия, СПИД), аллергических реакциях, предшествующей иммунносупрессивной терапии кортикостероидными, цитостатическими препаратами, рентгенотерапии.
- Дата вакцинации, термометрия и осмотр перед прививкой.
- Даты ранее проведенных прививок и характер поствакцинальных реакций.
- Данные о клинике заболевания, регистрируемого как ПВО: дата появления первых симптомов и их характер, дата обращения за медицинской помощью и результаты исследования, назначенное лечение, последующая клиника, осложнения, сопутствующие заболевания, окончательный диагноз.
- Сведения о результатах применения вакцины этой же серии с указанием числа привитых или израсходованных доз.
- Заключение комиссии, в которую входят педиатр или терапевт, врач, ответственный за прививки, эпидемиолог и другие специалисты по необходимости.
- Должности и подписи членов комиссии, место и дата составления акта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. “Перечень поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий”. Постановление Правительства РФ № 885 от 2.08.1999
2. «О порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений». Постановление правительства РФ №1013 от 27.12.2000.
3. Брагинская В.П., Соколова А.Ф. Активная иммунизация детей // М., Медицина, 1990. 203с.
4. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение)./ Методические рекомендации. Л.- 1991.- 26с.
5. Озерецковский Н.А., Гурвич Э.Б. Побочное действие вакцин календаря прививок (обзор литературы)//ЖМЭИ.-1991.-№5.-С.59-63.
6. Иммунопрофилактика целевых инфекций у детей (Сборник методических рекомендаций и пособий для врачей) // СПб., 1998.-41с.
7. Лакоткина Е.А., Черняева Т.В., Харит С.М., Кошечева Ю.В. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у детей и взрослых // СПб, Фолиант, 2000.- 3с.
8. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья //М., 2002.-117с.
9. Иммунопрофилактика – 2001 (справочник) под ред. Таточенко В.Н, Озерецковского Н.А.// М.,2001.-169с.
10. Харит С.М., Лакоткина Е.А., Черняева Т.В., Кошечева Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики, терапии и профилактики поствакцинальных осложнений (пособие для врачей)//СПб, 2001.-40с.
11. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее. Москва, Гэотар-МВД, 2001, с.399
12. Advers events associated with childhood vaccine. Institute of medicine/ National Academy Press.Washington, DC, 1994, p.465