

ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРОТИВ КОРИ И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

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

ФГУ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме. На базе клиники ФГУ НИИДИ ФМБА России обследовано 107 детей (45 девочек и 62 мальчика) в возрасте 20 месяцев — 14 лет ($9,62 \pm 0,37$ лет) с острым лимфобластным лейкозом и солидными опухолями в анамнезе. У всех детей изучен прививочный анамнез, определены титры специфических антител к кори, паротиту, иммунный статус. Не защищены и имеют низкие титры против кори в 83,8%, против паротита — в 85,4%. Иммунологическое обследование этих детей уже через 4 месяца после окончания терапии свидетельствует об отсутствии признаков иммунодефицитного состояния и возможности проведения вакцинации (ревакцинации). Против кори привито 53 ребенка, против паротита — 47. Показана безопасность введения живых вакцин, так как большинство привитых против кори (81,1%) и паротита (82,9%) имели гладкий вакцинальный процесс. Установлено, что для увеличения иммунологической эффективности вакцинации целесообразно применение полиоксидония за 5 дней до и 5 дней после прививки.

Ключевые слова: вакцинация против кори и паротита, онкологические заболевания, дети, специфические антитела.

VACCINATION OF PATIENTS WITH ONCOLOGY DISEASES AGAINST MEASLES AND MUMPS

Kharit S.M., Cherniaeva T.V., Cherniaeva E.V., Brusov N.K.

Abstract. One hundred and seven children (45 girls and 62 boys) in the age of 20 months — 14 years old (mean $9,62 \pm 0,37$) suffered from acute lymphoblast leukemia and solid tumors in history have been examined in the clinic of Research Institute of children infections of FMBA. The vaccination history was studied in all children and the titers of specific antibodies to measles and mumps viruses as well as immune status were determined. 83,8% and 85,4% of studied children had no protection against measles and mumps respectively or had low titers of antibodies. Immunological examination of these children conducted within 4 months after finishing of therapy revealed absence of immunodeficiency. It gave opportunities to vaccinate or revaccinate these children against mentioned infections. Fifty three children were immunized against measles and 47 — against mumps. Application of live vaccines was safe because majority of vaccinated against measles (81,1%) and mumps (82,9%) children had mild vaccination process. It was established that to increase immunological efficacy of vaccination using of polyoxidony during 5 days before vaccination and 5 days after vaccination is reasonable. (*Infekciã i immunitet*, 2011, vol. 1, N 1, p. 85–91)

Key words: vaccination against measles and mumps, oncology diseases, children, specific antibodies.

Введение

Число пациентов, в том числе детей, с онкологическими заболеваниями постоянно растет. В России ежегодно выявляется до 2600–2900 новых случаев. Благодаря высокой эффектив-

ности противоопухолевой терапии 5-летняя ремиссия пациентов достигает 60–70% [4]. Основное место в протоколах лечения онкологических заболеваний занимают химио- и лучевые методы, влияющие супрессивно на все звенья иммунитета, приводящие к утрате спец-

поступила в редакцию 11.11.2010
принята к печати 15.11.2010

© Харит С.М. и соавт., 2011

Адрес для переписки:

Харит Сусанна Михайловна,
д.м.н., профессор, зав. отделом
профилактики инфекционных болезней
ФГУН НИИДИ ФМБА РФ

197022, Санкт-Петербург,
ул. Проф. Попова, 9,
ФГУН НИИ ДИ ФМБА РФ.
Тел.: (812) 234-57-59 (служебн.).
E-mail: kharits-s@mail.ru

ифического иммунитета, сформированного ранее за счет профилактических прививок. Это ведет к увеличению восприимчивости к инфекционным заболеваниям [1]. У 5,0% детей с лейкозами отмечались летальные исходы в период первой ремиссии, из них 29,4% были обусловлены коревой инфекцией [9, 12]. Это определяет необходимость вакцинации. Оценка безопасности и эффективности иммунизации пациентов с онкологическими заболеваниями неживыми вакцинами нашла свое отражение в ряде исследований [1, 5, 10]. Проблема использования живых вакцин у детей с онкологическими заболеваниями, лейкозами не решена. Имеющиеся публикации единичны и разноречивы [4, 5, 8, 10, 14]. Есть ограниченные данные о клинической безопасности и эффективности ревакцинации против кори детей в период полихимиотерапии. Другие авторы констатируют отсутствие выработки специфических антител практически у 30–50% вакцинированных против кори детей с острым лимфобластным лейкозом в анамнезе [15, 16].

Причины низкой эффективности вакцин связывают с функциональной недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунитета [6, 7, 13]. Для увеличения иммунологической эффективности вакцинации могут использоваться иммуномодуляторы, обладающие адьювантными свойствами или дополнительные дозы вакцин [2, 3, 5]. Однако применение таких методов требует доказательства их безопасности. Все вышесказанное определило цель настоящего исследования — клинико-иммунологическое обоснование безопасности и эффективности ревакцинации, ревакцинации с применением полиоксидония, дополнительной ревакцинации против кори и паротита детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели в 2005–2008 годах на базе ФГУ НИИДИ ФМБА России обследовано 107 детей (45 девочек и 62 мальчика) в возрасте 20 месяцев — 14 лет ($9,62 \pm 0,37$ лет). Из них 74 — с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 33 — с солидными опухолями (СО) в анамнезе, лечившихся в ДГБ № 1 или ГБ № 31 г. Санкт-Петербурга. Все дети получили химиотерапию, 25 — оперативное лечение,

24 — лучевое, четверым была проведена трансплантация костного мозга. После окончания терапии прошло от 4 мес. до 7 лет ($3,24 \pm 0,22$ года). По срокам окончания терапии выделены три группы (4–12 мес., в среднем — $0,57 \pm 0,08$; 1–3 года — $1,58 \pm 0,09$; 3–7 лет — $4,6 \pm 0,27$), сопоставимые по полу и возрасту. У всех детей изучен прививочный анамнез, определены титры специфических антител к кори, паротиту, иммунный статус. Серонегативным в дальнейшем проведены прививки (табл. 1). Против кори привито 53 ребенка, против паротита — 47. Вакцинированные были разделены на несколько групп: ревакцинированные планово, ревакцинированные на фоне приема полиоксидония и получившие дополнительную ревакцинацию (табл. 1). Полиоксидоний назначали из расчета $0,25$ мкг/кг веса в сутки детям до 6 лет в виде капель в нос 3 раза в день, с 6 до 10 лет — в суппозиториях 1 раз на ночь, старше 10 лет — в таблетках 2 раза в день. Дети групп К2 и П2 получали препарат 10 дней со дня вакцинации, дети групп К3 и П3 — ежедневно 5 дней до прививки и 5 дней (через день) после прививки.

Иммунизацию осуществляли отечественными вакцинами не ранее чем через 4 месяца по окончании консолидирующей терапии и 1 месяц после любого острого заболевания. Наблюдение в поствакцинальном периоде составило 30 дней, с ежедневной термометрией в течение первых двух недель. При развитии у привитых интеркуррентных инфекций, вакцинальный процесс считали осложненным. Общие реакции при обычном, гладком вакцинальном процессе развившиеся с 4 по 14 дни после прививки, расценивали по общепринятым критериям как слабые при температуре до $37,5^\circ\text{C}$, средней силы — при температуре $37,6$ – $38,5^\circ\text{C}$ и сильные при температуре выше $38,6^\circ\text{C}$. К проявлениям обычных вакцинальных реакций относили также умеренный катаральный синдром со стороны носоглотки в эти же сроки. При отсутствии каких-либо симптомов вакцинальный процесс обозначали как бессимптомный. Катамнестическое наблюдение совместно с онкологом продолжали в течение 2-х лет после иммунизации. Лабораторное обследование, проведенное до прививки, на 14 и 30 дни после нее, включа-

ТАБЛИЦА 1. ГРУППЫ ПРИВИТЫХ ПРОТИВ КОРИ И ПАРОТИТА

| Привито против | Ревакцинация | Привиты на фоне приема полиоксидония | | Вторая ревакцинация |
|--------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| | | Со дня прививки | За 5 дней до вакцинации | |
| Кори (53 чел.) | К1 = 21 15ОЛЛ+6СО | К2 = 7 5ОЛЛ+2СО | К3 = 19 15ОЛЛ+4СО | К4 = 6 3ОЛЛ+3СО |
| Паротита (47 чел.) | П1 = 14 10ОЛЛ+4СО | П2 = 7 5ОЛЛ+2СО | П3 = 21 12ОЛЛ+9СО | П4 = 5 2ОЛЛ+3СО |

ло определение титров антител коревых (213 анализов) и паротитных (201 анализ) в РПГА; субпопуляции лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD95⁺ лимфоцитотоксическим тестом; пролиферативной активности лимфоцитов в РБТЛ спонтанной и индуцированной ФГА; общего пула ЦИК по Digeon (по 471 обследованию); уровня цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IFN γ , TNF α в сыворотке крови методом ИФА; содержание Ig классов A, M, G турбодиметрическим методом, IgE методом твердофазного ИФА (по 186 исследований). Для статистической оценки среднегеометрической величины титров антител их переводили в log₂. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Excel для Windows XP по критерию Стьюдента и критерию различия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ привитости детей, проведенный по документам (прививочному сертификату, амбулаторным картам) показал, что до выявления онкологического заболевания было привито против кори 99 детей: из них — 68 (68,7%) только вакцинировано, а 31 (31,3%) — вакцинировано и ревакцинировано. Защитные титры антител сохранил 51 ребенок (51,5%). Число серонегативных не зависело от количества введенных вакцины (50,0% среди вакцинированных, 45,2% — ревакцинированных) и сроков окончания терапии (25,0% у закончивших терапию 4–12 мес. назад, 60,5% — 1–3 года и 40,3% — 3–7 лет). У 68,6%, сохранивших антитела, титры были низкие (1 : 5–1 : 10) (у 64,7% вакцинированных, 76,5% — ревакцинированных). Таким образом, 83,8% детей имели минимальные титры антител или утратили их совсем.

Против паротита имели сведения о прививках 96 из 107 детей (89,7%): 71 ребенок (74%) вакцинирован, 25 (26%) — ревакцинировано. После терапии остались защищенными 37,5% (36,6% вакцинированных и 40% ревакцинированных), 22,9% имели низкие титры. Число утративших иммунитет не зависело от срока, прошедшего после окончания химиотерапии (53,5% — 67,3%). В целом, незащищенных и с низкими титрами было 85,4% пациентов.

Таким образом, не защищены и имеют низкие защитные титры против кори 83,8%, против паротита 85,4% ранее привитых, поэтому все дети по окончании терапии должны быть обследованы на наличие титров антител.

Изучение иммунологических показателей проведено у 72 из 107 детей (табл. 2). Выявлена тенденция к умеренной активацией гуморального звена иммунитета (снижение числа CD4⁺ клеток, при увеличении спонтанной РБТЛ, IgE,

TNF α , IL-1 β , IL-4 по сравнению с возрастной нормой), что может быть обусловлено меньшим повреждением и более быстрым восстановлением гуморального звена после цитотоксической терапии. Замедленное восстановление числа CD4⁺ клеток связывают с тем, что наиболее выраженные изменения вызываемые терапией касаются числа CD45RA лимфоцитов (CD4-лимфоцитов, образованных по тимус-зависимому пути) [11, 12]. У детей младшего возраста восстановление числа CD4 лимфоцитов происходит быстрее, что объясняют продолжающейся функциональной активностью вилочковой железы.

Признаков выраженной иммуносупрессии не отмечалось ни в одной группе. Однако в группе через 4–12 мес. после лечения, по сравнению с закончившими терапию 3–7 лет назад, было повышено относительное число CD95⁺, и снижено содержание IFN γ , необходимого для активации покоящихся лимфоцитов. Это может обуславливать недостаточность фазы представления антигена Т-лимфоцитам и фазы пролиферации специфических клонов, и, в свою очередь, приводить к низкому антителообразованию при вакцинации.

Отсутствие иммунодефицитного состояния явилось обоснованием для начала вакцинации уже через 4 месяца после окончания терапии.

Клиническое наблюдение показало, что 81,1% (43 из 53) привитых против кори детей имели гладкое течение поствакцинального периода (рис. 1). У 98,1% детей с гладким течением оно было бессимптомным, общая нормальная слабая реакция развилась на 11 сутки только у 1 ребенка из группы К2.

В течение месяца после прививки у 18,9% (10 из 53) — диагностированы острые инфекции (у 9 — ОРЗ, у 1 — энтеровирусная инфекция). Достоверных различий в частоте интеркуррентных инфекций в группах с разным сроком окончания терапии не выявлено. Местных реакций, поствакцинальных осложнений не было. При наблюдении в катамнезе в течение 2-х лет качество ремиссии онкологического заболевания не изменилось.

Таким образом, плановая ревакцинация, ревакцинация с использованием полиоксидония, дополнительная ревакцинация против кори через 4 месяца и более после окончания терапии клинически безопасны.

Изучение динамики иммунологических показателей у привитых не выявило в группе К1 достоверных изменений субпопуляций лимфоцитов, но к 30 дню в 2 раза возростал уровень IL-4 (с 56,8 \pm 18,7 до 107,5 \pm 30,8 пг/мл) и в 7 раз — IFN γ (с 41,8 \pm 12,1 до 296,3 \pm 103,4 пг/мл, $p < 0,05$). Увеличение этих цитокинов на поздних сроках, при снижении В-лимфоцитов (с 16,8 \pm 1,6 до 14,6 \pm 1,6%) и отсутствии приуро-

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

| Показатели (возрастная норма) | Количество месяцев/лет после химиотерапии (M±m) | | |
|--|---|------------|-------------|
| | 4–12 месяцев | 1–3 года | 3–7 лет |
| Лейкоциты, х 10/л (4,5–9,5) | 6,4±0,9 | 5,8±0,3 | 5,6±0,3 |
| Лф, % (30–40) | 53,0±4,1 | 47,9±2,5 | 47,1±2,3 |
| Лф, х 10/л (2–4,5) | 3,4±0,5 | 2,6±0,2 | 2,6±0,2 |
| CD3 ⁺ , % (58–70) | 58,7±5,1 | 53,8±1,9 | 54,7±2,6 |
| CD3 ⁺ , х 10/л (1,4–2) | 2,0±0,3 | 1,4±0,1 | 1,4±0,1 |
| CD4 ⁺ , % (40–49) | 23,2±4,8 | 28,7±1,5 | 28,4±2,3 |
| CD4 ⁺ , х 10/л (0,9–1,7) | 0,8±0,1 | 0,7±0,1 | 0,7±0,1 |
| CD8 ⁺ , % (18–25) | 19,2±3,8 | 21,0±1,4 | 17,5±1,2 |
| CD8 ⁺ , х 10/л (0,7–0,9) | 0,6±0,1 | 0,5±0,1 | 0,47±0,05 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (1,0–1,4) | 1,3±0,2♦ | 1,5±0,1 | 1,71±0,16♦ |
| CD16 ⁺ , % (12–18) | 16,2±3,1 | 18,1±1,4* | 14,3±1,1* |
| CD16 ⁺ , х 10/л (0,3–0,7) | 0,5±0,1 | 0,5±0,1 | 0,4±0,1 |
| CD20 ⁺ , % (15–25) | 20,3±2,9 | 23,1±1,5* | 18,3±1,2* |
| CD20 ⁺ , х 10/л (0,5–0,8) | 0,7±0,1 | 0,6±0,1 | 0,5±0,1 |
| CD25 ⁺ , % (12–18) | 14,2±2,5 | 18,5±1,4• | 13,4±1,2• |
| CD25 ⁺ , х 10/л (0,3–0,7) | 0,5±0,1 | 0,5±0,1* | 0,3±0,1* |
| CD95 ⁺ , % (15–25) | 29,8±2,3♦ | 27,4±1,7* | 22,6±1,7♦* |
| CD95 ⁺ , х 10/л (0,6–0,9) | 1,1±0,2♦ | 0,8±0,1 | 0,6±0,1♦ |
| РБТЛ спонт., % (0–1) | 2,9±0,7 | 3,6±0,2* | 2,7±0,3* |
| РБТЛ с ФГА, % (65–85) | 69,3±2,9 | 67,5±2,6 | 64,2±3,1 |
| ЦИК, отн. ед. (0,05–0,135) | 0,08±0,001° | 0,13±0,02° | 0,1±0,01 |
| IgA, г/л (0,8–1,5) | 0,7±0,3 | 1,1±0,1* | 1,7±0,1* |
| IgM, г/л (0,5–1,9) | 1,3±0,5 | 1,1±0,1 | 1,5±0,1 |
| IgG, г/л (7,5–11) | 11,3±0,9 | 9,4±0,6 | 10,4±0,6 |
| IgE, мМе/мл (10–60) | 77,2±58,1 | 19,2±4,2* | 160,4±44,7* |
| IL-1β, пг/мл (0–50) | 221,3±146,7 | 76,8±46,6 | 216,9±50,5 |
| IL-4, пг/мл (0–50) | 286,0±199,1 | 122,1±31,0 | 228,2±54,6 |
| IL-6, пг/мл (0–50) | 107,0±44,3 | 28,7±2,1 | 34,4±7,4 |
| TNFα, пг/мл (0–50) | 522,5±302,0 | 127,2±56,8 | 250,6±61,8 |
| IFNγ, пг/мл (0–50) | 2,5±1,6♦° | 22,1±6,5° | 46,9±15,9♦ |
| Возраст детей | 9,3±2,2 | 8,3±0,6 | 9,9±0,6 |

Примечание. Различия между группами ♦, °, * P_t < 0,05; • P_t < 0,01.

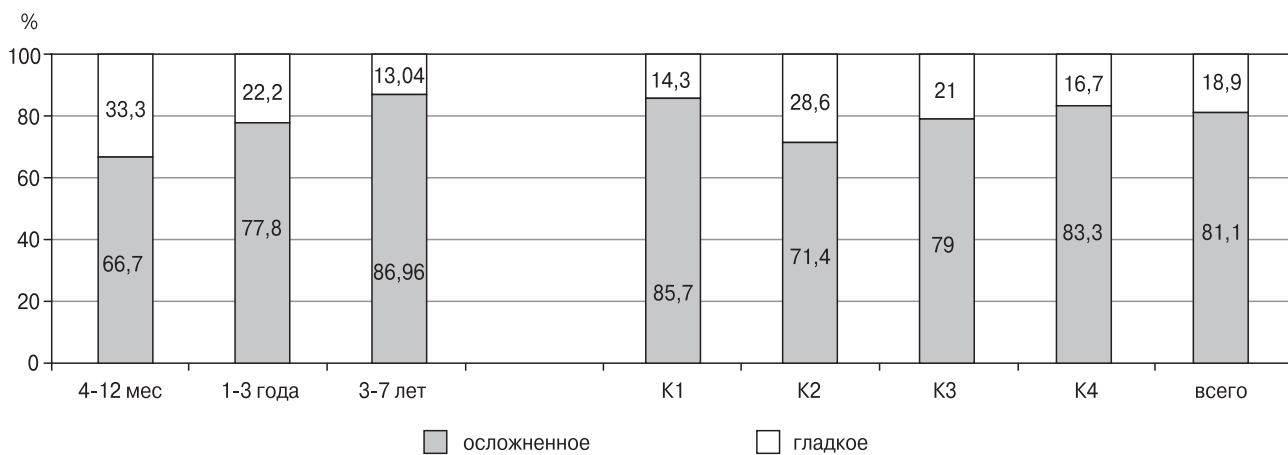


Рисунок 1. Течение вакцинального процесса у привитых против кори

ста ИЛ-6 свидетельствовало о поздней активации Тх1 и Тх2-звеньев иммунного ответа, что определило замедленное антителообразование. К 14 дню только у 9,7% привитых определяли антитела и среднегеометрическая титров была самая низкая (табл. 3). К 30 дню 38,1% детей остались серонегативными. В этой группе к 30 дню достоверно снижалось число CD16⁺ клеток (с 15,4±1,7 до 11,1±0,8%, $p < 0,05$), что связывают с увеличением апоптоза под воздействием коревого вируса, и предрасположенностью к наслоению интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде [13].

В группе К2, получавших полиоксидоний за 10 дней до вакцинации, отмечалась выраженная тенденция к снижению к 14 дню общего числа лимфоцитов (с 50,4±5,7% до 45,7±7,9%) за счет CD8⁺ (15,4±1,8% — 13,9±2,6%), CD16⁺ (17,6±3,0% — 13,5±2,0%), а к 30 дню — В-лимфоцитов (с 25,9±1,4 до 19,3±2,1%, $p < 0,05$), отсутствовал прирост IFN γ , ИЛ-4, ИЛ-6. Это ассоциировалось с низкой сероконверсией. На 30 день 57,1% детей остались серонегативными и была отмечена самая низкая среднегеометрическая величина титров (табл. 3). Таким образом, назначение полиоксидония 10 дней одновременно с ревакцинацией не оказало никакого позитивного влияния на динамику иммунологических параметров и специфическое антителообразование.

В группе К3, в отличие от первых двух, возросло число CD95⁺ (с 26,3±2,2 до 33,4±2,4, $p < 0,05$) к 14 дню, а к 30 суткам — CD16⁺ клеток (до 19,8±1,5% в группе К1 — 11,1±0,8, $p < 0,001$, в К2 — 13,6±1,7%, $p < 0,05$), уровня IFN γ (с 18,5±6,6 до 35,3±7,6%). нивелировало негативное влияние коревой вакцины на НК-клетки и стимулировало антителообразование (табл. 3). Число серонегативных было существенно меньше: на 14 день — 26,3%, на 30 — 15,8%, а среднегеометрическая величина титров антител — наиболее высокая (табл. 3). Таким образом, назначение полиоксидония за 5 дней до и далее после прививки оказывало стимулирующее действие на клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

В группе К4 происходило снижение CD3⁺ с 57,0±4,2 до 45,2±6,4%, и CD8⁺лимфоцитов с 20,8±2,2 до 14,3±2,0% ($P_{x2} < 0,05$), изменения были сходными с группами К1 и К2, т.е. дополнительная ревакцинация не приводила к иммуносупрессии, но и не вызывала более активного антителообразования (число серонегативных составило 16,7% на 14 день, 50,0% — на 30. Учитывая небольшое число детей, получивших дополнительную ревакцинацию судить об эффективности этого метода сложно, но клинически и иммунологически это безопасно для детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе.

Против паротита привито 47 детей, из них у 39 (82,9%) вакцинальный процесс протекал гладко. Слабые нормальные вакцинальные реакции отмечены только у 2-х из 5 детей группы П2. Осложненное течение (интеркуррентные инфекции) выявлено у 8 из 47 детей (у 7 — ОРВИ, у 1 — острый гастроэнтерит энтеровирусной этиологии) с одинаковой частотой во всех четырех группах (рис. 2).

Местных вакцинальных реакций, обострений основного или сопутствующих заболеваний, поствакцинальных осложнений, как и при коревой ревакцинации, не было. Наблюдение в катамнезе в течение двух лет не выявило изменений в качестве ремиссии онкологического заболевания или сопутствующей патологии.

Таким образом, ревакцинация против паротита для детей с онкологическими заболеваниями, в том числе дополнительная, а также применение полиоксидония, клинически безопасны.

В динамике иммунологических показателей после паротитной прививки в группе П1 снижалось число CD8⁺ (с 20,7±2,1 до 12,4±0,4%, $p < 0,05$) и CD16⁺лимфоцитов (с 19,5±2,1 до 12,5±1,3%, $p < 0,05$). Динамика НК и CD95⁺клеток была идентична таковой при коревой ревакцинации группы К1. Число серонегативных на 14 день составило 85,7%, а к 30 дню — 35,7%. Это свидетельствует об единых иммунологических механизмах, в том числе антителообразования (табл. 4) при ревакцинации против кори и паротита.

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ТИТРОВ АНТИТЕЛ ПРИ РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРИ

| № | Группа привитых против кори | Число детей | Среднегеометрическая величина титров антител в log ₂ | | |
|----|---|-------------|---|------------------|------------------|
| | | | До прививки | 14 день прививки | 30 день прививки |
| К1 | Привиты без иммуномодулятора | 21 | 0±0** | 0,38±0,21°/♦ | 2,29±0,47**/♦♦ |
| К2 | Полиоксидоний со дня вакцинации | 7 | 0±0 | 1,71±1,0 | 1,57±0,97♦ |
| К3 | Полиоксидоний за 5 дней до и после вакцинации | 19 | 0±0*•• | 3,6±0,68•/° | 4,37±0,62••/♦ |
| К4 | Дополнительно ревакцинированы | 6 | 0±0* | 4,33±1,29*°/♦ | 2,66±1,5♦♦ |

Примечание: различия достоверны внутри группы: * $p < 0,05$; ** •, •• $p < 0,001$; различия достоверны между группами: ♦ $p < 0,05$; ♦♦ $p = 0,01$; ° $p < 0,0005$.

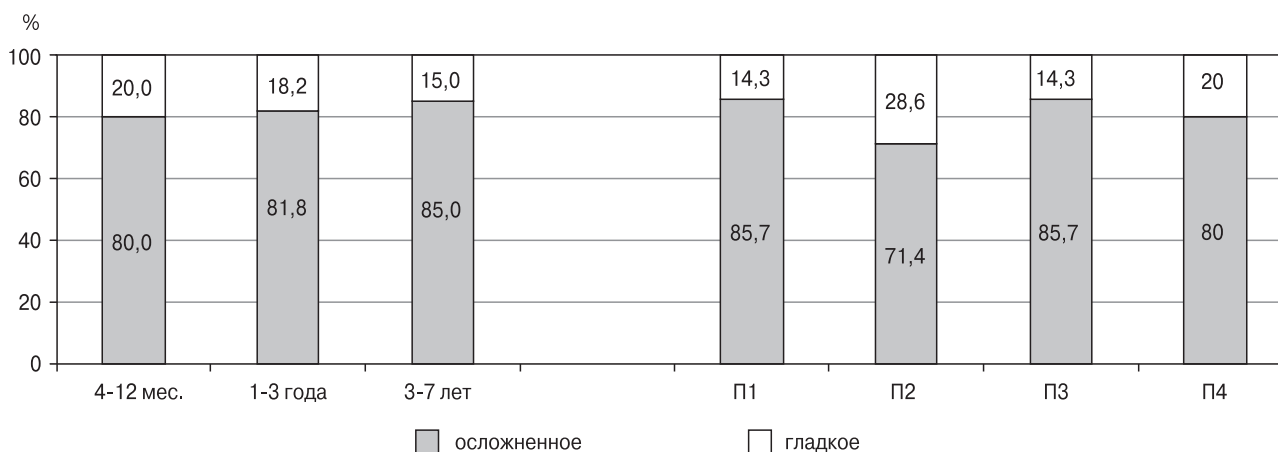


Рисунок 2. Течение вакцинального процесса у привитых против паротита

В группе П2 на 14 сутки достоверно снижает количество $CD3^+$ клеток с $58,6 \pm 2,7$ до $47,1 \pm 2,4$ ($p < 0,01$), сохраняется тенденция к снижению $CD16^+$ клеток (с $17,9 \pm 3,0$ до $15,3 \pm 2,0$ и $15,0 \pm 1,6\%$), при повышении $CD95^+$ (с $28,6 \pm 3,8$ до $30,5 \pm 3,7\%$). Также как при коревой ревакцинации одновременное назначение полиоксидония не оказывало иммуностимулирующего и адъювантного эффекта на синтез антител. К 14 дню не выработали антитела 71,4%, к 30 — 57,1% привитых. Среднегеометрическая величина титров антител в первых двух подгруппах была самая низкая (табл. 4).

В группе П3, как и в группах П1, П2, увеличивались число $CD95^+$ лимфоцитов к 14 дню с $26,4 \pm 1,9$ до $33,1 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$, но со снижением до исходного уровня при увеличении числа $CD8^+$ (с $16,6 \pm 1,1$ до $18,7 \pm 1,4\%$ к 30 дню, в отличие от $12,4 \pm 0,4\%$ в группе П1, $p < 0,05$), и $CD16^+$ клеток (до $18,3 \pm 1,4\%$, в группе П1 — $12,5 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$). Влияние полиоксидония реализовалось и в активном синтезе антител. К 14 дню антитела выработали 57,1% детей, к 30 — 95,2% (табл. 4).

В группе П4 на 14 сутки достоверно возросло число $CD4^+$ (с $17,0 \pm 4,12$ до $31,8 \pm 2,9\%$,

$p < 0,05$), $CD8^+$ (с $14,4 \pm 4,1$ до $18,0 \pm 3,6\%$), $CD25^+$ (с $16,4 \pm 3,6$ до $19,2 \pm 2,3$) и $CD16^+$ клеток (с $14,0 \pm 3,5$ до $16,8 \pm 2,3\%$). Дополнительная ревакцинация против паротита, в отличие от коревой, стимулировала Т-клеточное звено иммунитета, что реализовалось в активном антителообразовании. Все получившие дополнительную ревакцинацию выработали антитела уже к 14 дню и имели достаточно высокие титры антител (табл.4).

Обсуждение

Дети с онкологическими заболеваниями, вне зависимости от срока окончания терапии и ранее полученных прививок, утрачивают антитела к кори в 48,5%, к паротиту — в 62,5%, поэтому должны быть обследованы на сохранность антител по окончании терапии. Полученные данные свидетельствуют, что ревакцинация детей с онкологическими заболеваниями против кори и паротита, в том числе дополнительная ревакцинация, применение полиоксидония, клинически и иммунологически безопасны уже через 4 и более месяцев после окончания терапии.

Эффективность однократной ревакцинации живыми вакцинами и использования полиок-

ТАБЛИЦА 4. СРЕДНЕГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ ВЕЛИЧИНА ТИТРОВ АНТИТЕЛ ПРИ РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПАРОТИТА

| № | Группа привитых против паротита | Число детей | Среднегеометрическая величина титров антител в \log_2 | | |
|----|---|-------------|---|----------------------------|----------------------------|
| | | | До прививки | На 14 сутки после прививки | На 30 сутки после прививки |
| П1 | Привиты без иммуномодулятора | 14 | 0±0* | 0,82±0,57♦/♦♦ | 2,63±0,63*/♦ |
| П2 | Полиоксидония со дня вакцинации | 7 | 0±0 | 1,09±0,77 | 2,57±1,36 |
| П3 | Полиоксидония за 5 дней до и после вакцинации | 21 | 0±0**/♦♦ | 2,47±0,58**/♦ | 4,35±0,45♦♦/♦ |
| П4 | Дополнительно ревакцинированы | 5 | 0±0*/♦ | 2,72±0,45*/♦♦ | 3,72±1,1♦ |

Примечание: различия достоверны внутри группы ♦ $p < 0,05$; * $p < 0,005$; ** ♦♦ $p < 0,001$; различия достоверны между группами ♦♦ $p < 0,05$; ♦♦♦ $p < 0,01$.

сидония одновременно с прививкой не высокая. Дополнительная ревакцинация против паротита приводит к адекватному специфическому антителообразованию. Ревакцинация против кори эффективна в 61,9%, паротита — в 72,2%. Назначение полиоксидония за 5 дней до и после вакцинации увеличивает сероконверсию на 22,3 и 23,0% соответственно.

Иммунизация детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе при соблюдении разработанных рекомендаций безопасна и эффективна и может осуществляться в условиях прививочных кабинетов лечебно-профилактических учреждений. Иммунизация детей с онкологическими заболеваниями является методом их индивидуальной защиты от управляемых инфекций, что повышает качество их жизни. Экономическая эффективность данной технологии определяется экономией средств, затрачиваемых на лечение одного случая управляемой инфекции, по сравнению с затратами на иммунизацию.

Список литературы

1. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство. — М., 2000. — 152 с.
2. Парахонский А.П. Иммунный дисбаланс при опухолевых заболеваниях и его коррекция // Иммунология и болезни: от теории к терапии: Материалы междунар. конгр. — М., 2005. — С. 187.
3. Пинегин Б.В. Новые разработки на основе полиоксидония / Под ред. Б.В. Пинегина, И.Н. Царева. — М.: НПО Петровакс Фарм, 2004. — 24 с.
4. Совершенствование организации специализированной помощи детям с онкогематологическими заболеваниями в Российской Федерации: Решение коллегии МЗ РФ; протокол № 3 от 19.02.2002.
5. Avigan D., Pirofski L., Hillard M. Vaccination against infectious following hematopoietic stem cell transplantation // *Biol. Blood. Marrow Transplant.* — 2001. — N 7. — P. 171–183.
6. Berkelhamer S., Borock E., Elsen C., Englund J., Johnson D. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32, N 7. — P. 1090–1094.
7. Blythe T., Hahn T., Wall D., Camitta B. Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2004. — Vol. 43, N 5. — P. 571–579.
8. Emir S., Buyukpamukcu M., Koseoglu V., Hascelik G., Akyuz C., Kutluk T., Varan A. Varicella vaccination in children with lymphoma and solid tumours // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — N 82. — P. 760–762.
9. Gray M.M., Hann I.M., Glass S., Eden O.B., Jones P.M., Stevens R.F. Mortality and morbidity caused by measles in children with malignant disease attending four major treatment centers: a retrospective review // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. — 1987. — Vol. 295, N 6589. — P. 19–22.
10. Mollrem J.J. Vaccination for Leukemia // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 12, Iss. 1. (Suppl. 1). — P. 13–18.
11. Moritz B., Eder J., Meister B. Intact T-cell regenerative capacity in childhood acute lymphoblastic leukemia after remission induction therapy // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2001. — Vol. 36, N 2. — P. 283–289.
12. Nilsson A., De Milito A., Engstrom P., Nordin M., Narita M., Grillner L. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 109, N 6. — e91.
13. Okada H., Kobune F., Sato T.A. Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients // *Arch Virol.* — 2000. — Vol. 145, N 5. — P. 905–920.
14. Plotkin S.A., Orenstein W.A. *Vaccines.* — 4 ed. — USA: Elsevier one, 2004. — 1662 p.
15. Torigoe S., Hirai S., Oitani K., Ito M., Ihara T., Iwasa T., Kamiya H., Sakurai M., Ueda S., Yamanishi K. Application of live attenuated measles and mumps vaccines in children with acute leukemia // *Biken J.* — 1981. — Vol. 24, N 4. — P. 147–151.
16. Zignol M., Peracchi M., Tridello G., Pillon M., Fregonese F., D'Elia R., Zanesco L., Cesaro S. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer // *Cancer.* — 2004. — Vol. 101, N 3. — P. 635–641.