**Вакцинация против дифтерии и столбняка детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли.**

В конце ХХ века нет необходимости обсуждать значение иммунопрофилактики инфекционных болезней, эффективность которой наглядно продемонстрирована десятками лет ее практического применения.

В первую очередь в защите от инфекционных болезней нуждаются дети, организм которых ослаблен в силу разных причин врожденного или приобретенного характера. К такой “группе риска” заражения инфекционными агентами относятся дети, перенесшие онкологические заболевания, получавшие после выявления злокачественного новообразования медицинский отвод от профилактических прививок.

Между тем, прогресс в лечении злокачественных опухолей позволяет добиться излечения более 80% детей больных лимфогранулематозом (Lemerie G. 1988), 60% больных различными саркомами, 80-85% - нефробластомами, нейробластомами, ретинобластомами (Дурнов Л.А. 1994). Так по данным московского канцер-регистра под наблюдением находится 345 детей, излеченных от солидных злокачественных новообразований.

Значительное увеличение числа детей, выздоровевших от онкологического заболевания ставит перед врачами различных специальностей проблему комплексной реабилитации этого контингента детей, в том числе и защиту их от инфекционных болезней. При этом следует учитывать, что после полученного комплекса противоопухолевых мероприятий, обладающих иммуносупрессивным действием, дети более восприимчивы к инфекции.

Известно, что в зарубежных странах ведется активная работа по вакцинации против различных инфекционных заболеваний пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, в то время как в нашей стране это направление оставалось неизученным. Работы зарубежных авторов свидетельствуют о том, что вакцинация детей с онкозаболеваниями убитыми вакцинами (против гепатита В, дифтерии, столбняка и др.) через 6 месяцев и более после проведения специфического противоопухолевого лечения не вызывает развития рецидивов основного заболевания и метастазирования (Benkerrou M. 1994, Filton L. 1988, Gershon A. 1993, Ridgway D. 1993 et al), и приводит к формированию специфического иммунитета.

В то же время нам не удалось найти работ, посвященных изучению особенностей динамики и интенсивности продукции специфических антител, а также фазных изменений Т- и В-клеток у детей, привитых после проведения полихимиотерапии. Остаются неизученными вопросы об эффективности применения отечественных препаратов против дифтерии и столбняка, а также длительность сохранения защитных титров специфических антител у привитых детей с различными нозологическими формами солидных опухолей.

Между тем, в связи с возникающими в детских коллективах эпидемиологическими ситуациями, изучение этих вопросов приобретает особую актуальность именно для этого контингента детей с нарушенной иммунной системой.

Результаты исследования легли в основу Методических рекомендаций для практического здравоохранения по проведению вакцинации против дифтерии и столбняка детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли, в которых определены сроки и подходы к проведению вакцинации данного контингента детей.

Разработанные методические рекомендации позволят в масштабах всей страны проводить профилактическую вакцинацию против дифтерии и столбняка детям, имеющим в анамнезе солидные опухоли.

Материалы и методы исследования. Мы обследовали 120 детей с различными нозологиями в возрасте от 4 до 15 лет, находящихся в состоянии ремиссии после окончания специфического лечения по поводу солидных опухолей более 2-х лет. Нозологические формы заболеваний у обследованных детей представлены в таблице 1.

Таблица 1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.

|  |  |
| --- | --- |
| НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ |  ЧИСЛО ДЕТЕЙ  |
| НЕФРОБЛАСТОМА |  52  |
| НЕЙРОБЛАСТОМА |  15  |
| РЕТИНОБЛАСТОМА | 12  |
| РАБДОМИОСАРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ | 8 |
| МЕЛАНОМА | 4 |
| ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ | 5 |
| ОПУХОЛИ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА | 6 |
| НЕФРОМА | 3 |
| ТЕРАТОМА | 3  |
| ОПУХОЛИ ЯИЧКА | 3 |
| ГЕПАТОБЛАСТОМА | 3 |
| ЛЕЙОМИОСАРКОМА  | 1  |
| САРКОМА ЮИНГА  | 1 |
| ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА | 1 |
| ХОНДРОСАРКОМА | 1 |
| РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | 1 |
| ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ |  1 |
| ОБЩЕЕ ЧИСЛО ДЕТЕЙ |  120 |

 *Вакцинальный статус.*

До выявления злокачественного новообразования большинство детей начали получать первичный курс иммунизации против дифтерии и столбняка. Из 120 детей - 95 обследованных были вакцинированы до выявления злокачественного новообразования, 14 детей не были иммунизированы, у 11 детей не удалось уточнить прививочный анамнез.

Методы исследования. При изучении течения вакцинального периода у детей, привитых до обнаружения у них новообразований, нами использовался метод опроса родителей вакцинированных детей. Ретроспективный анализ проведен при опросе родителей 95 детей.

Дети, подлежащие иммунизации, прошли комплексное обследование в НИИ ДОиГ ОНЦ РАМН. Обследование включало: осмотр врачем-онкологом; УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; рентгенографию грудной клетки; общий анализ крови с исследованием уровня тромбоцитов; исследование иммунного статуса, в том числе определение количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD16, В-лимфоцитов) с помощью моноклональных антител на проточном цитофлуориметре, уровня иммуноглобулинов классов G, А, М по методу Mancini (в ряде случаев - IgE), уровня специфических антител против дифтерии и столбняка методами РПГА и, в ряде случаев, ИФА.

За привитыми детьми проводилось углубленное клиническое наблюдение с помощью детского онколога в течение 1-2 лет и более; большинству детей проводилось контрольное исследование иммунного статуса и серологическое исследование на наличие специфических антител через 1, 6, 12 и более месяцев после вакцинации.

В группе иммунизированных детей, изучали все виды реакций, возникающих в ответ на введение АДС-м анатоксина, в том числе и реакции предусмотренные инструкцией по применению препарата.

Материалы. Для иммунизации детей использовались следующие вакцинные препараты отечественного производства:

- анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-м анатоксин) производства АО “Биомед” им.И.И.Мечникова. В одной прививочной дозе (0,5 мл) препарат содержит 5 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного и 5 антитоксинсвязывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксинов;

- анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов (АД-М анатоксин) производства АО “Биомед” им.И.И.Мечникова. В одной прививочной дозе (0,5 мл) препарат содержит 5 ЛФ дифтерийного анатоксина;

- анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный (АС-анатоксин) производства АО “Биомед” им.И.И.Мечникова. В одной прививочной дозе (0,5 мл) которого содержится 10 ЕС анатоксина.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ.

Как известно, тяжелые патологические состояния, связанные с развитием злокачественного новообразования, оказывают отрицательное воздействие на иммунную систему больного, которое еще более усугубляется применяемыми терапевтическими мерами.

Учитывая это, мы исследовали показатели иммунного статуса у 120 детей в возрасте от 4 до 15 лет, находившихся в фазе ремиссии после окончания специфического противоопухолевого лечения более 2-х лет.

Мы сравнили показатели иммунного статуса 93 детей в возрасте от 7 до 15 лет с возрастными нормами иммунологических показателей, принятыми в НИИ ДОиГ ОНЦ РАМН.

При анализе полученных данных было выявлено, что у детей, излеченных от онкологических заболеваний имеются отклонения от возрастной нормы, выраженные в достоверном снижении относительного и абсолютного числа лимфоцитов, В-лимфоцитов, относительного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т- супрессоров (CD8+), имеется тенденция к повышению абсолютного и относительного числа Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Однако, средние значения показателей иммунного статуса у детей, перенесших онкологические заболевания и находящихся в состоянии ремиссии более 2 лет, находятся в пределах возрастной нормы, принятых в России и равных М+/-1,5 δ.

Мы проанализировали направленность изменений иммунного статуса характерную для таких детей. Наибольшие отклонения показателей клеточного иммунитета у детей старше 7 лет касаются зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-супрессоров (CD8+) - они выражены в снижении их относительного числа от возрастной нормы у 45,6% и 54,4% детей соответственно, у 61,3% детей снижено абсолютное число В-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс повышен у 45,6% обследованных детей, у 44,4% пациентов было снижено процентное содержание лимфоцитов.

У детей младше 7 лет отмечались значительные отклонения от возрастной нормы практически всех показателей клеточного иммунитета, за исключением относительного числа Т-супрессоров, относительного и абсолютного числа натуральных киллеров. За пределы нижней границы возрастной нормы равной М+/-1,5 δ выходят абсолютные значения лимфоцитов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов.

Наибольшие отклонения показателей клеточного иммунитета у детей младше 7 лет касаются зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+) - они выражены в повышении их относительного количества от возрастной нормы у 57,8% и 42,3% детей соответственно, снижении относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов у 65,4% и 76,9% детей, соответственно.

У детей, получавших комплексное противоопухолевое лечение (полихимиотерапия и лучевая терапия) выявляются существенные изменения в показателях клеточного иммунитета в отдаленные сроки ремиссии после окончания лечения. Особенно наглядно видны эти изменения при сопоставлении показателей клеточного иммунитета у детей, получавших комплексное противоопухолевое лечение и аналогичных показателей у здоровых детей. В то же время пациенты, которым проводилось только оперативное удаление опухоли имеют менее выраженные отклонения от возрастной нормы. Тем не менее, эти изменения были достоверно значимы.

Они выражались в снижении абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) у 55,6% детей, абсолютного и относительного количества Т-супрессоров (CD8+) у 66,7 и 61,1% пациентов соответственно, абсолютного числа В-лимфоцитов у 61,1% детей, относительного их числа у 72,2% обследованных. У 38,9% пациентов было выявлено повышение содержания относительного числа Т-хелперов (CD4+), а у 44,4% их абсолютного числа. (Диаграммы 1 и 2).

При сравнении полученных данных, нам не удалось установить существенных различий в показателях клеточного иммунитета в зависимости от диагноза, полученного специфического противоопухолевого лечения и длительности ремиссии у большинства детей, излеченных от солидных злокачественных новообразований: у детей регистрируется снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), относительного числа Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов. У многих детей, получавших ПХТ и ЛТ снижено абсолютное число натуральных киллеров, чего мы не отметили у детей, получивших только оперативное лечение.

Таким образом, по нашим данным, изменения в иммунном статусе у детей с онкологическими заболеваниями сохраняются на протяжении длительного времени после излечения.

РЕВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА АДС-М АНАТОКСИНОМ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ.

Реакция на вакцинацию зависит от индивидуальной реактивности организма ребенка, в связи с чем необходимо знать, как протекает вакцинальный период у детей, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание, у которых возможны нарушения отдельных звеньев иммунной системы. При этом имеет значение не только клиническое течение самого вакцинального процесса, но также, и это особенно важно, возможное влияние вакцинации на течение основного заболевания, а именно, - не повлияет ли введение вакцинного препарата на опухолевый процесс, рецидивирование или развитие метастазов.

Для выработки тактики в отношении иммунизации детей, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание и получавших специфическое противоопухолевое лечение, принципиально важно учитывать следующее:

- переносимость такими детьми антигенного воздействия, их реакция на вакцинацию;

- безопасность введения детям вакцинных препаратов, в частности, их возможное влияние на возникновение рецидивов основного заболевания и метастазов;

- характерные черты процесса иммунизации, которые могут отличаться от такового у здоровых детей, так как логично предположить, что у детей, перенесших злокачественное заболевание, могут длительно сохраняться различные нарушения отдельных звеньев иммунной системы. Понятно, что иммунизация не должна вызывать выраженных изменений функциональной активности иммунной системы ребенка, которые выходят за пределы физиологических реакций;

- эффективность иммунизации, т.е. способность иммунной системы детей к выработке специфического иммунитета, к ревакцинаторному эффекту и сохранению специфических антител в течение продолжительного времени.

Нами проведен анализ прививочного анамнеза у 95 детей с онкологическими заболеваниями, которые были выявлены после того как детям начали проводить профилактические прививки. При проведении опроса было выяснено, что 90% родителей не отмечали никаких побочных реакций или ухудшения состояния здоровья детей после иммунизации АКДС или АДС-М препаратами. В 10% случаев родители отмечали в раннем поствакцинальном периоде гиперемию в месте инъекции, отек мягких тканей размером до 5 см, повышение температуры до 37,5-37,80С; эти явления проходили самостоятельно в течение 1-2 дней или после приема антипиретиков. Указанные реакции не выходят за пределы нормальных местных и общих реакций на введение АДС-М анатоксина или АКДС-вакцины, которые могут наблюдаться у отдельных привитых.

Нами было ревакцинировано 26 детей в возрасте 4-15 лет с различными нозологическими формами онкологического заболевания (таблица 2). У всех этих детей показатели клеточного и гуморального иммунитета были близки к возрастной норме, все эти дети редко болели острыми респираторно-вирусными инфекциями, что послужило критериями отбора их для ревакцинации.

Таблица 2. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ.

|  |  |
| --- | --- |
| НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ | ЧИСЛО ДЕТЕЙ |
| НЕФРОБЛАСТОМА | 11 |
| НЕЙРОБЛАСТОМА | 3 |
| РАБДОМИОСАРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ | 3 |
| ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА | 2 |
| РЕТИНОБЛАСТОМА | 1 |
| ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ РАК ЯИЧКА | 1 |
| ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА | 1 |
| МЕЛАНОМА | 1 |
| ЛЕЙОМИОСАРКАМА | 1 |
| ГЕПАТОБЛАСТОМА | 1 |
| ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ | 1 |

У большинства детей ранний и поздний поствакцинальный период протекал без особенностей. Важно отметить, что при контрольном обследовании, включающем в себя осмотр врачем-онкологом, УЗИ органов органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографию грудной клетки, а также дополнительные исследования в соответствии с нозологической формой перенесенного опухолевого процесса, признаков рецидива и метастазирования в течение года после иммунизации выявлено не было.

В раннем поствакцинальном периоде у 2 (7,7%) детей мы наблюдали прививочные реакции в виде гиперемии более 5 см в месте инъекции, повышение температуры до 380С, купировавшиеся в течение 3-5 дней.

ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕВАКЦИНАЦИИ.

Известно, что вакцинация, наряду со специфическим иммунным ответом, вызывает неспецифические сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток человека, проявляющиеся в изменении численности и функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов (Николаенко, Краскина).

В какой-то степени вакцинация вмешивается в систему поддержания иммунологического гомеостаза. Ниже приведены результаты определения закономерностей неспецифического реагирования иммунной системы детей, перенесших онкологическое заболевание.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДЕНИЯ.

 Мы изучали изменения в системе иммунокомпетентных клеток у детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли, в процессе формирования поствакцинального иммунитета к анатоксинам возбудителей дифтерии и столбняка.

Оценку показателей клеточного иммунитета у привитых детей проводили до прививки, через 1 месяц, через 6 месяцев и через 1 год после ревакцинации. (Таблица3).

Таблица3. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ, В ПРОЦЕССЕ РЕВАКЦИНАЦИИ АДС-М АНАТОКСИНОМ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель %/abs | До R | Через 1 мес | Через 6 мес. | Через 12 мес. |
| Лейкоциты | 8006.5+/-491 | 8453.9+/-830 | 7854.5+/-283 | 7821.4+/-788 |
| Лимфоциты ,% | 32+/-1.7 | 33.8+/-1.5 | 34.1+/-2.5 | 38.9+/-3 \*\* |
| Лимфоциты,abs | 2491.3+/-175 | 2795.6+/-258 | 2627.5+/-177 | 2978.9+/-353 |
| CD3, %  | 67.5+/-1.8 | 73.2+/-2.9 \*\* | 67.1+/-2.2 | 67.2+/-2.5 |
| CD3, abs. | 1681.9+/-102 | 1967+/-161 | 1768.4+/-126 | 1781.7+/-245 |
| CD4, %  | 41.2+/-1.5 | 48.1+/-2.2 \* | 39.4+/-2.3 | 35.8+/-1.9 \* |
| CD4, abs  | 1049.6+/-89 | 1284.5+/-111\*\* | 1030.7+/-84 | 1032.6+/-156 |
| CD8, % | 25+/-1 | 24.9+/-1.3 | 25.7+/-1.3 | 24.9+/-2.2 |
| CD8, abs | 612.2+/-39 | 655.7+/-57 | 670.6+/-52 | 730.9+/-167 |
| NK-cell, % | 14.4+/-1.3 | 10.5+/-1.2 \*\* | 9.1+/-1.4 \* | 8.6+/-1.7 \* |
| NK-cell, abs | 328.8+/-33 | 286.9+/-46 | 234.9+/-43 \*\* | 207.1+/-47 \*\* |
| B-cell, % | 10.1+/-0.9 | 6.3+/-0.7 \*\*\* | 7.97+/-0.8 | 6.04+/-1.8 \*\* |
| B-cell, abs | 267.7+/-38 | 169.2+/-24 \*\* | 212.96+/-26 \*\* | 219.2+/-79 |
| CD4/CD8 | 1.74+/-0.1 | 1.9+/-0.1 | 1.6+/-0.2 | 1.59+/-0.2 |

Примечания: \* - p<0,01; \*\* - р< 0,05; \*\*\* - p< 0,001

Из таблицы 3 видно, что ревакцинация АДС-М анатоксином детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли вызывает достоверно значимые неспецифические изменения в системе иммунокомпетентных клеток через 1 месяц после прививки, выраженные в увеличении относительного(р<0.05; W<0,05; X2<0,05) числа зрелых Т-лимфоцитов c 67,5+/-1,8 до 73,2+/-2,9, абсолютного (р<0.05 W<0,05; X2<0,05) и относительного (р<0.01; W<0,01; X2<0,01) числа Т-хелперов с41,2+/-1,5 до 48,1+/-2,2 и с 1049,6+/-89 до 1284,5+/-111, соответственно, снижении относительного (р<0.005; W<0,01; X2<0,05) и абсолютного (р<0.05; W<0,01) числа В-лимфоцитов с 10,1+/-0,9 до 6,3+/-0,7 и с 267,7+/-38 до 169,2+/-24, соответственно; относительное содержание натуральных киллеров (CD16+) достоверно снизилось (р<0.05; W<0,05; X2<0,05) с 14,4+/-1,3 до 10,5+/-1,2. (Диаграммы 3 и 4). При сравнении полученных результатов с литературными данными о течении вакцинального процесса у привитых АДС-М анатоксином, нами были выявлены существенные различия. Некоторые авторы (Николаенко, Краскина) отмечали подобные изменения клеточного иммунитета при ревакцинации здоровых детей через 2 недели после прививки, а через 5 недель после ревакцинации (что соответствует нашим срокам наблюдения) - снижение числа Т-хелперов, нарастание числа В-лимфоцитов, повышение количества Т-супрессоров. Следовательно, можно предположить, что у детей, перенесших онкологическое заболевание, ревакцинация АДС-м анатоксином вызывает более замедленный характер фазных изменений числа В-клеток и субпопуляций Т-лимфоцитов. Через 6 и 12 месяцев после ревакцинации показатели клеточного иммунитета были близки к исходным, за исключением натуральных киллеров, относительное и абсолютное количество которых оставалось сниженным по-сравнению с исходным уровнем, сохраняясь, однако, у большинства детей в пределах возрастной нормы.

Так как у всех детей через 1 месяц после ревакцинации регистрировались защитные титры противодифтерийных и противостолбнячных антител, можно говорить о том, что несмотря на снижение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов их функциональная активность сохраняется на достаточно высоком уровне. Можно предположить, что снижение числа В-лимфоцитов связано с истощением их пула после антигенной нагрузки, восстанавливающееся по прошествии времени, о чем свидетельствует увеличение их числа через 6 месяцев. С чем связано стойкое снижение абсолютного и относительного числа натуральных киллеров, регистрируемое через 1, 6 и 12 месяцев после ревакцинации остается неясным и требует дальнейшего изучения. Однако можно предположить, что изменения, регистрируемые в системе иммунорегуляторных клеток через 6-12 месяцев после ревакцинации связаны не с введением вакцинного препарата, а с общим состоянием ребенка, перенесенными инфекционными заболеваниями, временем года и многими другими факторами.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА.

Анализ показателей гуморального иммунитета в процессе ревакцинации АДС-М анатоксином показал, что через 1 месяц после ревакцинации у большинства детей отмечается достоверное нарастание сывороточных иммуноглобулинов классов G (p<0.05) с 142.7+/-10 до 192,7+/-18 и М (p<0.05) с 156,1+/-20 до 241,2+/-32, причем изменения IgM достоверно более значимы. Через 6 месяцев после ревакцинации уровень иммуноглобулинов всех классов был близок к исходному. (Таблица 4, диаграмма 5).

*Таблица4. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССОВ G, A, M, E В ПРОЦЕССЕ РЕВАКЦИНАЦИИ АДС-М АНАТОКСИНОМ.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До R | Через 1 мес | Через 6 мес | Через 12 мес |
| IgG | 142.7+/-10 | 192.7+/-18\*\* | 126.2+/-16 | 131.3+/-12 |
| IgA | 87.1+/-10 | 114.5+/-14 | 81.3+/-17 | 123.4+/-22 |
| IgM | 156.1+/-20 | 241.2+/-32\*\* | 178+/-36 | 105.3+/-12\*\* |
| IgE,>7 лет | 32+/-15 | 44.2+/-16.9 | 29.8+/-9 |  |
| IgE,<7 лет | 84.3+/-45 | 53.3+/-46 | 203.9+/-108 |  |

Примечания: \*\*- p<0,05.

Мы не выявили никакого существенного влияния введения АДС-М анатоксина на процессы, ответственные за формирование IgE у детей с онкологическими заболеваниями.

ДИНАМИКА ТИТРОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АТ К ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКУ ПРИ РЕВАКЦИНАЦИИ.

Ревакцинация АДС-М анатоксином была проведена 26 детям, имеющим в анамнезе солидные опухоли. Результаты исследований специфического иммунитета против дифтерии и столбняка методами РПГА и ИФА представлены в таблице 5.

*Таблица 5. ДИНАМИКА ТИТРОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АТ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА В ПРОЦЕССЕ РЕВАКЦИНАЦИИ АДС-М АНАТОКСИНОМ.*

|  |
| --- |
| УРОВЕНЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ |
|  | ДО РЕВАКЦИ-НАЦИИ | ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ |
|  | ЧЕРЕЗ 1 МЕС. | ЧЕРЕЗ 6 МЕС. | ЧЕРЕЗ 12 МЕС. |
| ДИФТЕРИЯ РПГА | 1:11.3--(log23.5+/-0.8) | 1:1780--(log210.8+/-0.7) | 1:1910--(log210.9+/-0.9) | 1:676--(log29.4+/-0.7) |
| ДИФТЕРИЯ ИФА МЕ/мл | 0.035+/-0.02 | 15.6+/-3.4 | 7.98+/-2.2 | 4.9+/-1.8 |
| СТОЛБНЯК РПГА | 1:112--(log26.8+/-0.7) | 1:3850--(log211.9+/-0.8) | 1:3125--(log211.6+/-0.5) | 1:2720--(log211.4+/-1.4) |
| СТОЛБНЯК ИФА МЕ/мл | 0.61+/-0.023 | 22.9+/-4.5 | 16.9+/-3.1 | 14.3+/-4.6 |

Из таблицы 5 видно, что через 1 месяц после ревакцинации происходит достоверное (p<0,001, W<0,001) нарастание титров противодифтерийных антител с 1:11.3 (log2 3.5+/-0.8) до 1:1780 (log210.8+/-0.7), через 6 месяцев - незначительное нарастание уровня антител к дифтерии до 1:1910 (log210.9+/-0.9), через 12 месяцев - некоторое снижение титров противодифтерийных антител до 1:676 (log29.4+/-0.7), антитела, однако, сохранялись на достаточном уровне.

Исследование противодифтерийного иммунитета методом ИФА выявило достоверное нарастание специфических антител через 1 месяц после ревакцинации до высоких защитных значений с 0,035+/-0,02 МЕ/мл до 15,6+/-3,4 МЕ/мл с последующим снижением показателей через 6 и 12 месяцев до 7,98+/-2,2 и 4,9+/-1,8 соответственно, что является защитным уровнем.

Ревакцинация привела к достоверному (p<0,005, W<0,005) нарастанию уровней противостолбнячных антител через 1 месяц после прививки, что установлено методами РПГА и ИФА с 1:112 (log26.8+/-0.7) до 1:3850 (log2 11.9+/-0.8) и с 0.61+/-0.023 МЕ/мл до 22.9+/-4.5 МЕ/мл, соответственно. Через 6 месяцев после ревакцинации отмечалось некоторое снижение титров противостолбнячных антител до 1:3125 (log211.6+/-0.5) в РПГА и до 16.9+/-3.1 МЕ/мл в ИФА. Через 12 месяцев произошло дальнейшее снижение специфических антител до 1:2720 (log211.4+/-1.4) методом РПГА и до 14.3+/-4.6 МЕ/мл методом ИФА, что соответствует достаточному уровню антитоксической защиты.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что дети, перенесшие злокачественное новообразование и интенсивное противоопухолевое лечение и находящиеся в длительной ремиссии, способны адекватно реагировать на введение АДС-М анатоксина и вырабатывать специфический иммунитет в защитных титрах (Диаграмма 6).

При исследовании специфического антитоксического иммунитета против дифтерии и столбняка у детей получивших до выявления онкологического заболевания первичный курс профилактических прививок нами установлено, что несмотря на комплексное противоопухолевое лечение, обладающее иммуносупрессивным действием, дети сохраняют защитные титры противодифтерийных и противостолбнячных антител в течение 5 лет после иммунизации. Таблица 6.

*Таблица 6. СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОДИФТЕРИЙНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, ЗАВЕРШИВШИХ ПЕРВИЧНЫЙ КУРС ВАКЦИНАЦИИ.*

| ПРЕПАРАТ | ЧИСЛО ДЕТЕЙ | СРОК ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ | ТИТР АНТИТЕЛ МЕНЕЕ 1:40 (РПГА) (<0,1 МЕ/мл - ИФА) | ПРОТИВ ДИФТЕРИИ БОЛЕЕ 1:40 (РПГА) (>0,1 МЕ/мл - ИФА) | СГТ АТ |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| АКДС | 39 | МЕНЬШЕ 5 ЛЕТ  | - | - | 2 | 5.1% | 1:2048 |
|  |  | БОЛЬШЕ 5 ЛЕТ | 9 | 23,8% | 28 | 71.8% | 1:512 |
| АДС-М | 15 | МЕНЬШЕ 5 ЛЕТ | 1 | 6.7% | 4 | 26.7% | 1:223 |
|  |  | БОЛЬШЕ 5 ЛЕТ | 6 | 40% | 4 | 26.7% | 1:158 |

Примечание: СГТАТ-средняя геометрическая титров антител

ПЕРВИЧНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ.

Из 120 обследованных нами детей, 14 детей до выявления онкологического заболевания не получали профилактических прививок. 5 из них редко болели респираторно-вирусными инфекциями и имели показатели клеточно-гуморального иммунитета в пределах возрастной нормы, именно им мы начали проводить первичный курс иммунизации. Клинические диагнозы у этих детей были следующие: 1) нейробластома без первично выявленного очага с метастазами в лимфоузлы шеи (IV стадия злокачественного новообразования); 2) нейробластома шеи (III стадия); 3) нейробластома забрюшинная (II стадия); 4) гранулематозная опухоль правого яичника (II стадия); 5) рабдомиосаркома полости малого таза, с поражением забрюшинных лимфоузлов (III стадия), цистаденома правого яичника. Остальным 9 детям по разным причинам иммунизация не проводилась.

У одного ребенка с гранулематозной опухолью яичника через 5 месяцев после второй вакцинации отмечалось нарастание уровней противодифтерийных и противостолбнячных антител до 1:640 и 1:1280 соответственно. Учитывая высокие титры специфических антител проведение ревакцинации было решено перенести на более поздние сроки. При исследовании через 11 месяцев отмечалось дальнейшее увеличение титров противодифтерийных и противостолбнячных антител до 1:5120 и 1:10240 соответственно. В связи с этим проведение ревакцинации признано нецелесообразным.

У другого ребенка с рабдомиосаркомой малого таза после первой вакцинации не было нарастания титров противодифтерийных и противостолбнячных антител, через 1 месяц после второй вакцинации их уровень составлял 1:10 и 1:640 соответственно. В связи с тем, что в школе был случай дифтерии, а у ребенка был обнаружен низкий уровень антител, решено было сделать третью вакцинацию, через 1 месяц после третьей вакцинации отмечалось нарастание титров специфических антител против дифтерии и столбняка до 1:320 и 1:5120 соответственно. Контрольное исследование через 8 месяцев после третьей вакцинации выявило некоторое снижение специфического иммунитета до 1:160 - противодифтерийных и 1:1280 - противостолбнячных антител, значения были на достаточном уровне. В данном случае на фоне нормального количественного содержания иммунорегуляторных клеток, иммунный ответ на введение АДС-М анатоксина формировался замедленно, что может свидетельствовать о некоторой функциональной недостаточности иммунной системы; однако, следует отметить, что результатом иммунизации явилась выработка специфического иммунитета, достаточного для защиты ребенка от инфекций.

У 3-х наблюдавшихся нами первично привитых детей вакцинация не была продолжена по разным причинам: наличие отклонений показателей клеточного иммунитета; отказ от вакцинации по месту жительства ребенка в связи с невозможностью провести необходимые исследования показателей иммунитета; отказ от дальнейшей вакцинации 14-летнего подростка. У этих 3 детей мы не получили выраженного специфического иммунного ответа - антитела против дифтерии не достигли защитного уровня, противостолбнячные антитела у 2 детей, получивших 2 прививки определялись в защитных титрах (более 1:20).

Результаты, полученные нами при первичной вакцинации детей против дифтерии и столбняка, свидетельствуют о том, что АДС-М анатоксин хорошо переносится детьми, имеющими в анамнезе солидные опухоли; иммунизация, проведенная в стадии длительной ремиссии (не менее 2 лет) не вызвала рецидива основного заболевания и метастазирования опухолевого процесса в течение периода наблюдения. Мы не смогли установить определенную закономерность изменений показателей клеточного иммунитета у первично вакцинированных детей. Возможно, эти изменения зависят непосредственно от индивидуальной реактивности иммунной системы каждого ребенка.

Таким образом, полученные результаты исследования показали на адекватный ответ на иммунизацию, отсутствие нежелательного побочного действия вакцинации и отрицательного влияния на течение основного заболевания позволяют рекомендовать детям, имеющим в анамнезе солидные опухоли, иммунизацию против дифтерии и столбняка. Непременным условием является комплексное обследование каждого ребенка специалистом-онкологом для исключения рецидива и метастазирования опухолевого процесса; по показаниям проведение клинико-лабораторных и иммунологических исследований, в том числе изучения уровня специфических антител у детей, прививавшихся до выявления онкологического заболевания, - с целью выбора соответствующего профилактического препарата и тактики вакцинации. Необходима комплексная оценка состояния здоровья ребенка с учетом предрасположенности к заболеваниям, тяжести течения респираторных и других заболеваний.

ВЫВОДЫ.

1. У большинства детей, завершивших первичный курс иммунизации до выявления онкологического заболевания, на протяжении 5 лет и более сохраняются защитные уровни специфических антител против дифтерии (72%) и столбняка (87%).

2. У детей, находящихся в стадии ремиссии солидных опухолей, наблюдается снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов, абсолютного и относительного числа Т-супрессоров, а также В-лимфоцитов.

3. Введение АДС-М анатоксина детям в стадии длительной ремиссии злокачественного новообразования, не вызывает рецидива онкологического заболевания и метастазирования опухолевого процесса в пределах периода наблюдения (1-2года).

4. Ревакцинация АДС-М анатоксином детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли, вызывает формирование антител против дифтерии и столбняка в защитных титрах.