

**ПАТОЛОГИЯ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ**

**Л. Г. КУЗЬМЕНКО, Н. А. ТЮРИН, Д. Ю. ОВСЯННИКОВ**

Российский университет дружбы народов

*Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет.*

Наблюдались 122 ребенка 3 мес. - 8 лет с осложненным течением вакцинального периода: с местными (4), лихорадочными (6) и энцефалическими (8) реакциями, инфекционными (40), аллергическими (17), иммунокомплексными и аутоиммунными (13) заболеваниями и различным сочетанием этих реакций и заболеваний (20). Выявлены клинические особенности течения поствакцинальных патологических состояний, особенности возрастной структуры, сроки развития, специфическая связь с прививками, предрасполагающие к развитию поствакцинальных реакций и осложнений анамнестические и некоторые конституциональные особенности. Катамнестическое наблюдение выявило, что поствакцинальные реакции нередко являются предикторами развития иммунопатологических состояний в последующем. На основании анализа литературных источников и собственных наблюдений предложены клинико-патогенетическая группировка поствакцинальных патологических состояний и рекомендации по оптимизации иммунизации и профилактике поствакцинальной патологии.

Широкое применение вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний, наряду с резким снижением заболеваемости ими, ликвидацией оспы и в некоторых странах ряда других инфекционных заболеваний, привело к появлению новых проблем. С самого начала использования профилактических прививок стали выявляться необычные реакции, а у ряда привитых развивались осложнения. По определению ВОЗ, побочная реакция – это реакция, возникающая после иммунизации. Она является нежелательным явлением и может вызываться «вакциной, процессом иммунизации или по времени связано с иммунизацией» [62]. Таким образом, этим определением подчеркивается ассоциация патологических состояний с вакцинацией по времени.

У вакцин, как и у других лекарственных средств, отмечаются различные побочные эффекты, поэтому педиатру в практической деятельности нередко приходится решать вопрос «польза - риск» использования этих биологических препаратов. Педиатрам и эпидемиологам наиболее известны реакции и осложнения, возникающие в раннем поствакцинальном периоде в виде появления отека, гиперемии, инфильтрации на месте парентерального введения вакцин и общих реакций различной степени тяжести (повышение температуры тела, судорожный синдром, аллергические сыпи); среди осложнений наиболее известен поствакцинальный энцефалит [6, 11, 12, 104].

Вместе с тем, к настоящему времени в литературе имеются свидетельства связи вакцинации с рядом патологических состояний и заболеваний. Так, после введения различных вакцин описывается возникновение у привитых неспецифических (по отношению к вакцине) инфекционных заболеваний [14, 23, 29, 82, 115, 121, 127], нередко протекающих с токсикозом [109]; аллергических заболеваний - атопического дерматита [95], бронхиальной астмы [7, 64, 96], анафилактического шока [12, 57, 76], многоморфной экссудативной эритемы [32, 87], синдрома Лайела [13]; иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний - геморрагического васкулита [27, 81], идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [12, 28, 68, 107], гломерулонефрита [69, 93], миокардита [9], системной красной волчанки [42, 92], системной склеродермии [42, 85], дерматомиозита [40, 42, 85], сывороточной болезни [12, 76], узелкового полиартериита [41, 85], рассеянного склероза [59], синдрома Гийена-Барре [116, 124], синдрома Рея [117], гемолитико-уремического синдрома [69, 126], тромботической тромбоцитопенической пурпуры [8], аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми

антителами [107а], эпилепсии [25, 26], острого тубулоинтерстициального нефрита [18]; подострого склерозирующего панэнцефалита [36], лейкоза [5, 20, 105].

Хотя осложнения после иммунизации встречаются редко, общее число заболевших может быть довольно значительным из-за широкого распространения вакцинации, особенно это касается так называемых «вторых болезней». Анализ литературных источников по распространенности некоторых заболеваний в популяции детского населения и частоты возникновения этих заболеваний после прививок позволил нам сопоставить эти показатели (табл. 1).

Таблица 1

**Частота развития некоторых заболеваний после иммунизации и их распространенность в популяции**

| Нозологическая форма  | Распространенность заболевания в популяции     | Частота развития заболевания после вакцинации |
|---|--|---|
| Атопический дерматит  | 101,1:100000 [95]                              | 3-20% [95]                                    |
| Бронхиальная астма  | 5-10% [64]                                     | 2.5% [7]; 3.4 [96]                            |
| Геморрагический васкулит  | 2.3-2.6:10000 [37]                             | 1.7% (1:60) [27]                              |
| Острый лейкоз   | 3.7:10000 [20]<br>5.1:10000 [67 <sup>а</sup> ] | 5.2% [20]                                     |
| Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура:<br>-острая<br>-хроническая | 10-125:1000000 [28]                            | 4.8 % [107]<br>8% [68]<br>2,5% [68]           |
| Гемолитико - уремический синдром  | Сведений не имеется                            | 3.2% (3 из 98) [69]                           |
| Эпилепсия   | 50-100:100000 [113]                            | 7% [25]<br>2,4% [26]                          |
| Неревматический кардит  | Сведений не имеется                            | 11.4 [9]                                      |

Примечание: в скобках указан литературный источник.

Как известно, возможность побочного действия вакцин связана как с качеством вакцинных препаратов (которое в последнее время значительно улучшилось), так (по-видимому, в большей степени) и с теми изменениями, которые возникают в организме прививаемых [58]. В вакцинации принимают участие мало связанные друг с другом специалисты разных профилей. Так качество вакцин является предметом пристального внимания микробиологов и эпидемиологов, в то время как с клиническими проявлениями течения вакцинального процесса, в ряде случаев патологического, сталкиваются врачи-педиатры. В связи с этим до настоящего времени остаются малоизученными особенности реактивности и состояния здоровья детей, у которых развиваются поствакцинальные реакции и осложнения.

Целью настоящего исследования явилось обобщение материалов, полученных нами при наблюдении за детьми, имевшими патологическое течение вакцинального процесса.

### Материал и методы

В течение более чем 20 лет наблюдались 122 ребенка (74 мальчика и 48 девочек) в возрасте от 3 мес. до 8 лет с поствакцинальными реакциями, осложнениями и различными заболеваниями в поствакцинальном периоде, возникшими на сроках от нескольких часов до 4 мес. после вакцинации. Дети госпитализировались в базовые отделения Морозовской детской городской клинической больницы, а также наблюдались в поликлиниках г. Москвы; о нескольких детях сведения были получены при разборе летальности.

У наблюдавшихся детей, привитых как моновакцинами (59 детей), ассоциированными вакцинами (64 ребенка), так и двумя вакцинными препаратами одновременно (32 ребенка), было отмечено различное патологическое течение поствакцинального периода. Все наблюдавшиеся дети были разделены на несколько групп: I группа из 4 детей, у которых наблюдалась реакция в месте парентерального введения вакцины (местная реакция); II группа - состояла из 28 детей, у которых наблюдались общие поствакцинальные реакции в виде повышения температуры тела, аллергических сыпей, энцефалической реакции; III группа - состояла из 40 детей, у которых в поствакцинальном периоде развились инфекционные заболевания (неспецифические по отношению к вакцине), IV группа включала 17 детей, у которых после вакцинации наблюдалось первичное

возникновение или обострение имевшихся ранее аллергических заболеваний, V группа состояла из 13 детей, у которых в поствакцинальном периоде впервые были зарегистрированы аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания. Особую VI группу составили 20 детей, имевших различные сочетания перечисленных патологических состояний. У 1/5 наблюдавшихся детей (в последующем) отмечались повторные постпрививочные реакции и осложнения (от 1 до 5 за срок наблюдения). В целом у 122 детей отмечалось 155 реакций и осложнений (табл. 2). В табл. 3 представлены сведения о частоте возникновения реакций и осложнений у детей после введения различных вакцинных препаратов.

Таблица 2

**Структура поствакцинальных реакций и осложнений у наблюдавшихся детей, %**

| Поствакцинальные реакции и осложнения  | Количество   |                         | Поствакцинальные реакции и осложнения       | Количество   |                         |
|--|--------------|-------------------------|---|--------------|-------------------------|
|  | детей, n=122 | реакций и осложн. n=155 |   | детей, n=122 | реакций и осложн. n=155 |
| I. Реакции:                            | 26,2         | 28,4                    | 2. развитие «вторых болезней», в том числе: | 51,6         | 52,3                    |
| 1. Местные                             | 3,2          | 3,9                     | -инфекционных                               | 32,0         | 38,0                    |
| 2. общие                               | 22,9         | 24,5                    | -аллергических                              | 9,0          | 7,0                     |
| в том числе:                           |              |                         | а) бронхиальная астма                       | 2,4          | 1,9                     |
| -лихорадка                             | 4,9          | 9,0                     | б) атопический дерматит                     | 5,7          | 5,2                     |
| -аллергическая сыпь                    | 1,6          | 1,3                     | в) поллиноз                                 | 0,8          | 1,3                     |
| -энцефалическая                        | 14,8         | 12,9                    | -аутоиммунных и иммунокомплексных           | 10,7         | 8,4                     |
| II. Осложнения                         |              |                         | а) энцефалит                                | 1,6          | 1,3                     |
| 1. обострение хронических заболеваний, | 5,7          | 6,5                     | б) острый гломерулонефрит                   | 2,4          | 1,9                     |
| в том числе:                           |              |                         | в) ЮРА*                                     | 1,6          | 1,3                     |
| -атопический дерматит                  | 2,4          | 3,9                     | г) ИТП**                                    | 1,6          | 1,3                     |
| -бронхиальная астма                    | 2,4          | 1,9                     | д) другие                                   | 3,2          | 2,6                     |
| -пиелонефрит                           | 0,8          | 0,6                     | III. Сочетанные                             | 16,4         | 12,9                    |

\* ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит;

\*\* ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Таблица 3

**Частота патологических состояний, развившихся после введения отдельных вакцин, в структуре реакций и осложнений группы наблюдавшихся детей**

| вакцина   | Частота в общей структуре группы |      |
|---|----------------------------------|------|
|   | абс., n=155                      | %    |
| Оспенная (живая)  | 4                                | 2,3  |
| Полиомиелитная (живая)                                    | 20                               | 12,9 |
| Паротитная (живая)  | 6                                | 3,9  |
| АКДС  | 45                               | 29,0 |
| АКДС + полиомиелитная (живая)                             | 28                               | 18,0 |
| АДС – М   | 15                               | 9,7  |
| АДС – М + полиомиелитная (живая)                          | 3                                | 1,9  |
| Коревая (живая)   | 24                               | 15,5 |
| БЦЖ (живая)   | 5                                | 3,2  |
| Комплексная против кори и паротита (живая)                | 1                                | 0,6  |
| Комплексная живая против кори, паротита и краснухи        | 2                                | 1,3  |
| Против гепатита В рекомбинантная + полиомиелитная (живая) | 1                                | 0,6  |

У всех детей, помимо клинического наблюдения, тщательно анализировался семейный и личный анамнез, история болезни, история развития ребенка; у госпитализированных в стационар проводились общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови с определением содержания белка, у ряда больных - белковых фракций, С-реактивного протеина, серомукоида, у детей раннего возраста с судорожным синдромом определяли содержание кальция, фосфора, щелочной фосфатазы. В целях подтверждения вирусной природы острых респираторных заболеваний применялся метод прямой иммунофлюоресценции с использованием конъюгированных с флюоресцинизоционатом антител к вирусам гриппа А1, А2, В, парагриппа I, II, III типов, RS-вирусу и аденовирусам типа 3, 6, 7; мазки со слизистой оболочки верхних дыхательных путей исследовались в первые три дня пребывания больных в стационаре; изучалась также реакция связывания комплемента и реакция торможения гемагглютинации в парных сыворотках. Для постановки серологических

реакций использовались антигены тех же респираторных вирусов, а также вируса Коксаки В1, В3, В5, В6. Реакция считалась положительной при нарастании титра специфических антител в 4 раза и более. У детей с подозрением на инфекционные заболевания определяли уровень IgM, IgG, IgA в сыворотке крови на высоте инфекционного процесса. По показаниям проводилась рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование вилочковой железы, сердца, нейросонография. Катамнестическое исследование (от 6 мес. до 23 лет) проведено у 66 детей.

### Результаты и обсуждение

Сравнительное наблюдение за группами детей позволило выявить некоторые клинические особенности течения поствакцинальных патологических состояний, установить их возрастную структуру, сроки развития, возможную специфическую связь с различными прививками, предрасполагающие к их развитию факторы макроорганизма.

**Местные реакции**, проявившиеся с первого дня после введения вакцины у 4 больных 6 - 12 мес., гиперемией, отеком и длительно (в течение 2 - 4 недель) не рассасывающимся инфильтратом отмечены после АКДС, АДС-М и противокоревой вакцин. Развитие инфильтратов сопровождалось повышением температуры тела, недомоганием; в анализах крови отмечались лейкоцитоз, ускорение СОЭ, диспротеинемия.

Возникновение местной реакции в виде инфильтрата, вероятно, связано с наличием в составе вакцин (АКДС, АДС-М) адьюванта (оксида алюминия) [14, 99], способного вызывать на участках введения воспалительную реакцию [58]. Инфильтрат представляет собой не что иное, как проявление гиперергического варианта воспаления - позднее иммунное воспаление, протекающее по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [91, 125]. Моделью данной реакции у морских свинок является реакция Джонса - Моута (кожная базофильная гиперчувствительность), развивающаяся при подкожном введении белка с неполным адьювантом Фрейнда [17, 46, 91]. У человека развитие такой же реакции описано при введении различных аллергенов [119], при контактном дерматите [91], в ткани легкого [108]. Это классическая реакция ГЗТ, особенностью которой является массивная инфильтрация базофильными гранулоцитами. Выделяющиеся при дегрануляции последних медиаторы воспаления (гистамин и другие) тормозят функцию Т-лимфоцитов-эффекторов и одновременно вызывают сосудистую реакцию (повышение проницаемости сосудов, расширение венул, отек) [46, 91]. Местные локализованные реакции не сопровождаются увеличением концентрации базофилов в периферической крови [43].

С действием адьюванта, а также с сенсibiliзующими свойствами вакцинных препаратов связывают развитие местных реакций по типу отека и гиперемии, обусловленных повышением сосудистой проницаемости под действием медиаторов воспаления [75]. В процессе иммунизации различными вакцинами отмечают увеличение содержания тучных клеток в тканях [45], а также повышение уровня гистамина в крови [45, 101].

К развитию данных реакций предрасполагает измененная иммунологическая реактивность. У наблюдавшихся детей данной группы отмечался аллергический диатез, при котором, как известно, имеется повышение базального уровня гистамина [16, 95], у 1 ребенка в катамнезе зарегистрирован рецидивирующий фурункулез - маркер гуморального иммунодефицита [90].

**Общие поствакцинальные реакции** наблюдались у 28 детей. Основную часть их составили повышение температуры тела и энцефалическая реакция. Повышение температуры тела, чаще легкой (37,1-37,5 С) и средней (37,6-38,5 С) степени [89], отмечалось в основном в первые сутки после вакцинации и сопровождалось нарушением общего состояния ребенка. Дети поступали в стационар с подозрением на инфекционное заболевание, однако ни катаральных явлений, ни воспалительных изменений в анализах крови в первые сутки не выявлялось.

Лихорадку относят к одной из самых частых поствакцинальных реакций [22], связывая ее развитие с действием экзогенных пирогенов - эндотоксинов

грамотрицательных микроорганизмов [53]. Эндотоксины входят в состав клеточной стенки бактерий, АКДС-вакцину [56]. Все наблюдавшиеся нами дети с лихорадкой были иммунизированы этой вакциной.

У 2 детей имел место гипертермический синдром, рефрактерный к жаропонижающим средствам; улучшение состояния у них наступало на фоне дегидратационной терапии.

У 20 из 28 детей данной группы на фоне повышения температуры тела в первые часы - первые трое суток после вакцинации отмечались тонико-клонические (реже - клонические) судороги, сопровождавшиеся потерей или нарушением сознания, периоральным цианозом. В 67% наблюдений судороги развивались у детей первого года жизни, что, как мы полагаем, частично может быть связано с анатомо-физиологическими особенностями детей этого возраста (слабая дифференцировка коры головного мозга и преобладание тонуса паллидарной системы, функциональная незрелость надпочечников, лабильность водно-электролитного обмена, повышенная проницаемость гемато-энцефалического барьера), предрасполагающими как к судорогам, так и к более легкому развитию полнокровия, отека, сосудистой реакции без воспалительной инфильтрации, нарушений ликвородинамики.

Реализация указанной предрасположенности при вакцинации, как и при инфекционном процессе, происходит вследствие развивающихся повышенной проницаемости сосудов и изменений микроциркуляторного русла в виде снижения количества действующих капилляров, замедления кровотока, конгломерации эритроцитов, отека [24, 75, 118]. Данными изменениями объясняют развитие энцефалической реакции при инфекциях и вакцинации [48].

У 2 детей энцефалическая реакция имела летальный исход вследствие развития отека-набухания головного мозга, подтвержденного морфологически. Этим же (отеком-набуханием мозга в поствакцинальном периоде) можно объяснить наблюдавшийся нами у 2 детей гипертермический синдром, неконтролируемый жаропонижающими средствами. Доказательством справедливости данного положения может быть положительный эффект от дегидратационной терапии.

В 76,3% наблюдений энцефалические реакции возникали после АКДС-вакцинации. Реакции со стороны нервной системы после введения данной вакцины наблюдаются сравнительно часто [6]. Их развитие связывают с остаточной токсичностью коклюшных микробов (коклюшный токсин, являющийся протективным антигеном АКДС-вакцины, вызывает геморрагии, стойкое сужение сосудов, гиперинсулинемию; тормозит гипергликемию, вызванную адреналином [56, 58, 112]), нарушением синтеза гамма-аминомасляной кислоты [71], сенсibiliзирующим действием АКДС-вакцины [12, 58, 59].

Возможность сенсibiliзации связана с наличием в составе АКДС-вакцины и в ткани головного мозга перекрестно реагирующих антигенов [78]. Хотя аутоиммунные заболевания практически не наблюдаются у детей первых двух лет жизни вследствие возрастной физиологической недостаточности CD4-лимфоцитов и повышения супрессорного потенциала [16, 90], нельзя исключить участие аутоиммунного компонента в развитии сосудистой воспалительной (энцефалитической) реакции головного мозга, судорожного синдрома, особенно в затяжных (энцефалопатия) и отсроченных случаях, а также при возникновении судорог после повторной вакцинации. У 2/3 наблюдавшихся нами детей судороги возникали после второго или (чаще) после третьего введения вакцины. Помимо сосудистой реакции [78], аутоантитела к мозговой ткани могут оказывать эпилептогенный эффект, вызывая образование генератора патологически усиленного возбуждения [50]. По мнению Т. И. Мецкан [59], все поствакцинальные энцефалитические реакции, энцефалопатии, возникающие после АКДС-вакцинации, правильнее относить к энцефалитам с проведением соответствующего лечения, а В.П. Брагинская и А.Ф. Соколова указывают на сложность дифференциальной диагностики между этими состояниями [12].

Учитывая наличие лихорадки, иногда катаральных явлений, дети данной группы находились в стационаре или наблюдались в поликлинике с диагнозами: ОРВИ в раннем поствакцинальном периоде, ОРВИ с судорожным синдромом, фебрильные судороги, хотя при обследовании воспалительные изменения в общем анализе крови нами были отмечены только у 3 из 10 детей и ни у одного из 7 обследованных детей не определялись антигены респираторных вирусов в мазках из носоглотки. Это может свидетельствовать о гиподиагностике поствакцинальных реакций [58].

Отдифференцировать поствакцинальные и фебрильные судороги на фоне инфекционных заболеваний сложно - они имеют единые патогенетические механизмы развития, сходную клиническую картину [6, 8, 94]. Вместе с тем, по мнению Л. О. Бадаляна [6], к фебрильным судорогам не следует относить поствакцинальные энцефалические реакции.

Поствакцинальный судорожный синдром развивается преимущественно (60%) у детей с неблагоприятным преморбидным фоном. У половины наблюдавшихся нами детей с энцефалической реакцией отмечалось перинатальное поражение головного мозга: гипертензионно-гидроцефальный синдром - у 8, синдром мышечной дистонии - у 10, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости - у 7 детей, у 1 ребенка была микроцефалия. У 10 детей отмечались признаки аллергического диатеза; 5 детей страдали рахитом I-II степени (подострое течение), у 2 из 8 обследованных отмечалась тенденция к гипокальциемии, однако судороги не носили тетанического характера, не было и других симптомов спазмофилии. У 9 детей была диагностирована (рентгенографически, либо по данным УЗИ) тимомегалия, еще 4 ребенка имели характерные признаки лимфатико-гипопластической конституции (особенности фенотипа, частые инфекционные заболевания, отягощенность семейного анамнеза иммунопатологическими состояниями [55, 86].

Дети с тимомегалией составляют группу риска по развитию различных поствакцинальных реакций и осложнений [51, 79, 86]. Развитие энцефалических реакций у этих детей после вакцинации может быть связано с такими особенностями их нейроэндокринной системы как недостаточность опиоидных пептидов, гипокортицизм, гипопаратиреоз, лабильность фосфорно-кальциевого и водно-электролитного обмена, а также их склонность к аутоиммунным процессам [63, 79, 86].

В развитии энцефалических реакций прививки играют роль не столько причинного, сколько провоцирующего фактора, выявляющего генетическое и онтогенетическое предрасположение [48]. Поствакцинальные судороги в дальнейшем иногда трансформируются в эпилептический синдром, эпилепсию [25, 26]. Из 20 наблюдавшихся нами детей с энцефалическими реакциями у 2 в последующем сформировался эпизиндром.

Немногочисленную группу общих поствакцинальных реакций составили аллергические сыпи, возникшие у детей с аллергическим диатезом. В ряде случаев дифференциальная диагностика их с проявлениями последнего представляла определенные трудности, учитывая полиморфизм поствакцинальных сыпей, объясняемый действием тех же медиаторов воспаления [11, 34].

**Инфекционные заболевания** в поствакцинальном периоде отмечены у 39 (32%) детей, составив 38% в структуре реакций и осложнений. Наиболее часто среди них встречались ОРВИ которые в 2/3 случаев имели осложненное течение (первичный инфекционный токсикоз, синдром крупа, обструктивный бронхит, пневмония, ангина, пиелонефрит); реже наблюдались дисфункции желудочно-кишечного тракта (7 из 39) и бактериальные заболевания: менингококкцемия (3), гнойный менингит (1), инфекционный эндокардит (2). Указанные заболевания возникали у детей, преимущественно второго года жизни, в сроки от первых суток (ОРВИ, менингококкцемия) до 3-4 мес. (инфекционный эндокардит). Последний имел место у детей на фоне врожденных пороков сердца после серии перенесенных ОРВИ с бактериальными осложнениями в поствакцинальном периоде.

Из 39 детей данной группы 4 ребенка погибли: 1 - в возрасте 9 мес. от двусторонней пневмонии на 10 день после вакцинации АДС-М, 1 ребенок с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией от декомпенсации врожденной гидроцефалии на фоне ОРВИ с обструктивным бронхитом на 10 день после вакцинации против полиомиелита, двое детей 1,5 лет и 11 мес. от менингококцемии в первые трое суток после вакцинации противооспенной и АКДС-вакциной соответственно.

Повышенную инфекционную заболеваемость в поствакцинальном периоде можно объяснить двумя факторами: 1) предшествующим вакцинации иммунодефицитным состоянием ребенка, связанным с генетическими, возрастными, конституциональными факторами, а также с перенесенным в превакцинальном периоде инфекционным заболеванием, чаще острым респираторным; 2) иммуномодулирующим действием вакцин.

При определении содержания иммуноглобулинов сыворотки крови на высоте инфекционного процесса из 9 обследованных детей данной группы у 1 ребенка отмечалось снижение концентрации IgG, еще у 1 - IgA. Катамнестическое наблюдение за 21 ребенком из этой группы выявило в последующем высокую частоту иммунопатологических и иммунодефицитных состояний - формирование бронхиальной астмы (у 6 детей), для которой как известно, характерна недостаточность Т-клеточного звена иммунной системы [97], высокая склонность к ОРВИ - (у 4), у 1 ребенка в возрасте 6 лет развился инфекционный эндокардит, у 1 - острый лимфобластный лейкоз. У 1 ребёнка, умершего в поствакцинальном периоде от пневмонии, морфологически был диагностирован комбинированный иммунодефицит с преимущественным поражением В-системы иммунитета и атрофией морфологически незрелого тимуса.

Возникновение инфекционных осложнений преимущественно на втором году жизни коррелирует с приходившимся на этот возраст критическим периодом развития иммунобиологической реактивности [16, 90]. Для детей этого возраста вообще характерна склонность к повторным вирусным и вирусно-бактериальным заболеваниям с наиболее частым поражением органов дыхания и ЛОР - органов. Это связано с такими особенностями их иммунной системы, как сохраняющийся первичный характер иммунного ответа (синтез IgM) на многие антигены, обусловленный функциональной неполноценностью CD4-лимфоцитов, контролирующих синтез IgG и IgA В-лимфоцитами [110], недоразвитие системы местного иммунитета, физиологический дефицит IgG2, что наблюдается примерно у 30% детей [16, 90].

Почти все дети данной группы имели особенности превакцинального периода. У 11 из 39 детей была зарегистрирована тимомегалия, ещё 5 детей имели косвенные признаки лимфатической конституции. Как известно, Т-клеточный иммунодефицит, распространяющийся и на другие звенья иммунной системы (дисиммуноглобулинемия со снижением уровня IgG, IgA, особенности фагоцитоза, снижение активности комплемента, лизоцима) является ведущим из нарушений у детей, имеющих увеличенную вилочковую железу [86]. У 1/3 детей имелись признаки аллергического диатеза, у такой же части детей - перинатальное поражение ЦНС ишемического генеза или его последствия. Для этих состояний также характерна более или менее выраженная недостаточность иммунной системы [95, 106].

У 1/3 детей вакцинация проводилась на фоне или в периоде реконвалесценции ОРВИ.

Действие данных факторов макроорганизма при введении вакцины, усугубляется теми изменениями в иммунной системе, которые касаются иммунного ответа на не родственные (по отношению к инфекционному агенту вакцины) антигены. Впервые такая антиген неспецифическая модуляция иммунного ответа была обнаружена у вакцины BCG, что явилось основанием для ее применения при различных заболеваниях (онкологических, инфекционных). Однако вакцины как иммуномодуляторы оказывают не только защитное действие. При введении различных бактериальных и вирусных вакцин описаны однотипные изменения в иммунной системе, которые носят двухфазный характер.

Первая фаза - иммуностимуляция, сопровождающаяся увеличением числа циркулирующих лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов. Вторая фаза - фаза транзиторного иммунодефицита. Она развивается через 2-3 недели после введения вакцины и характеризуется снижением численности всех субпопуляций лимфоцитов (преимущественно Т-хелперов, иногда в сочетании с увеличением количества Т-супрессоров), и снижением их функциональной активности - способности отвечать на митогены, синтезировать антитела. У ряда привитых отмечался выраженный иммунодефицит продолжительностью до 4,5 мес. [49, 66, 67, 72, 84].

Вторая фаза необходима для ограничения иммунного ответа на антигены вакцины. Однако это ограничение распространяется на посторонние по отношению к вакцине антигены и связано с формированием клона Т-супрессоров, способных оказывать антиген-неспецифический супрессорный эффект [10]. Патогенетически поствакцинальный иммунодефицит не отличим от вторичных иммунодефицитов, возникающих в ходе вирусных или бактериальных инфекций, хотя и менее выражен по длительности [15, 84, 88].

Определенный вклад в развитие поствакцинального иммунодефицита может вносить развивающийся при вакцинации общий адаптационный синдром [12, 19, 33, 45], который сопровождается угнетением выработки интерферона, функции НК-клеток [35].

Помимо изменения численности и функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов, вакцинация вызывает изменения и в системе неспецифической реактивности - угнетение активности комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов, что особенно выражено впервые 15 дней после прививки [1, 60, 70], а также интерфероновую гипореактивность, длительностью до 6 мес. [123].

Вклад перечисленных механизмов в повышение инфекционной заболеваемости на разных сроках после вакцинации различен. В наших наблюдениях обращали на себя внимание два «пика» повышенной заболеваемости в поствакцинальном периоде - первые три дня (у 40,3% наблюдавшихся детей) и период от 10 до 30 дня после вакцинации (у 34,4%). Заболеваемость в первые дни, видимо, связана с изменениями в системе неспецифической реактивности, хотя нельзя исключить и наложения инфекции при контакте ребенка с возбудителем в предшествующем вакцинации периоде или сразу после вакцинации, когда в условиях адьювантного иммунного ответа на антигены вакцины ответ на другие антигены снижается. Второй «пик» инфекционной заболеваемости, вероятно, обусловлен Т-клеточным иммунодефицитом, интерфероновой гипореактивностью.

Поствакцинальный вторичный иммунодефицит протекает тем тяжелее, чем у более иммунокомпromетированных лиц он развивается. К его развитию особенно предрасположены дети, имеющие в превакцинальном периоде Т-клеточный иммунодефицит, в частности дети с увеличенной вилочковой железой и реконвалесценты инфекционных заболеваний [15, 84, 86].

Совокупным действием указанных факторов могут объясняться и особенности структуры инфекционной заболеваемости у привитых. Мы полагаем, что характерная повышенная заболеваемость респираторными вирусными инфекциями в поствакцинальном периоде связана с развитием поствакцинального вторичного транзиторного Т-клеточного иммунодефицита, учитывая контроль данных инфекций Т-системой иммунитета [21]. В связи с тем, что Т-хелперам принадлежит центральная роль в организации и регуляции комплексного иммунного ответа [21], снижение их числа и функциональная недостаточность в поствакцинальном периоде могут индуцировать снижение активности системы фагоцитоза и В-звена иммунитета. Клинически это проявляется высокой частотой бактериальных осложнений. Тяжелые формы менингококковой и других пиогенных инфекций могут быть обусловлены развитием в раннем поствакцинальном периоде гипокомплементемии, способствующей проявлению



этих инфекций [16, 90] у предрасположенных лиц с латентным дефицитом терминальных компонентов комплемента.

Среди поствакцинальных патологических состояний **аллергические**, включая обострение имевшихся аллергических заболеваний, составили 14% в общей группе и 24,3% среди «вторых болезней». Осложнения данной группы распределялись следующим образом: обострение (у 3) и манифестация (у 7) атопического дерматита, приступ бронхиальной астмы (у 6, при этом у 3 это был дебют заболевания), поллиноз (у 3). Детям с текущим аллергическим заболеванием прививки были сделаны в стадии ремиссии.

Аллергия, возникающая при вакцинации, связана с различными компонентами вакцинных препаратов [57, 76, 83]. Описывается аллергия, направленная к антигенным субстанциям самой вакцины. Примером может быть АКДС-вакцина, особенно ее коклюшный компонент. Показано, что в процессе иммунизации АКДС-вакциной и АДС-анатоксином возникает кратковременное повышение уровня специфических и неспецифических (к немикробным аллергенам, например к пыльце растений, домашней пыли) IgE специфических антител у детей с атопическими заболеваниями [12, 57, 58, 80]. Эти изменения объясняются способностью АКДС-вакцины вызывать поликлональную активацию В-клеток или усиливать функцию Т-хелперов, влияющих на В-клетки, синтезирующие IgE [21, 57]. Рецидивы аллергии, например возобновление астматических приступов, связаны со способностью коклюшного компонента вакцины блокировать бета-адренергические рецепторы, вызывая изменения на пострецепторном уровне (АДФ-рибозилирование регуляторных G-белков) [2, 56, 57]. У половины наблюдавшихся нами детей с аллергическими осложнениями их развитию предшествовала АКДС, АДС-М-вакцинация.

Помимо антигенов микроорганизмов, в вакцинах, как правило, присутствуют антигены, не обладающие протективными свойствами, но способные вызывать аллергию. Аллергические реакции на введение вирусных вакцин связаны с наличием в их составе гетерологичных белков (белков культуральных сред, птичьего эмбриона), антигенов гетерологичной животной ткани, а также антибиотиков (канамицина) [76, 98, 99]. Не у всех детей с аллергией к гетерологичному белку развивается аллергическая реакция при введении вакцины, содержащей этот белок, однако иммунизация такой вакциной может способствовать сенсибилизации у предрасположенных лиц, которая проявится впоследствии [12, 58].

Аллергические осложнения возникали главным образом у детей в возрасте после 1 года в сроки от 3 дня до 1 мес. после вакцинации. Позднее возникновение аллергических осложнений может быть связано с длительностью повышения уровня IgE (до 30-45 дня) после вакцинации, как это наблюдается после АКДС, противокоревой прививок у детей с атопией [80], с сенсибилизацией к гетерологичным белкам и антибиотикам, входящим в состав вакцины, при контакте с ними после вакцинации [58], а также с участием в их развитии аллергических реакций ГЗТ, описанных при бронхиальной астме [7], и атопическом дерматите [95].

У 1/3 детей данной группы на первом году жизни в превакцинальном периоде отмечались выраженные проявления аллергического диатеза, у 8 - имелись признаки лимфатического диатеза, который, по данным литературы, сопровождается аллергическим дерматитом в 49,2% случаев, бронхиальной астмой в 13% [39]. В семейном анамнезе детей с поствакцинальными аллергическими заболеваниями отмечалась высокая (58,8%) отягощенность по аллергическим заболеваниям, частота которых не отличалась от таковой в семьях детей, страдавших различными аллергическими заболеваниями вне связи с вакцинацией [7]. У родителей 2 из 17 детей данной группы в детстве также отмечались аллергические реакции на прививки (мать девочки, у которой возник поллиноз после АКДС-вакцинации, в возрасте 16 лет сама перенесла аллергическую сыпь после прививки АКДС; у отца пятилетней девочки с

манифестировавшим после противокоревой прививки atopическим дерматитом в детстве отмечалась тяжелая аллергическая реакция по типу отека Квинке на ту же прививку).

Данные наблюдения, а также случаи повторной поствакцинальной аллергии у одних и тех же детей (у 3) могут свидетельствовать о наличии у ряда детей данной группы не просто наследственной предрасположенности к аллергии (атопии), а предрасположенности именно к развитию поствакцинальных аллергических реакций. В литературе имеются данные о генетической запрограммированности силы иммунного ответа на инфекционные антигены и антигены вакцины [3, 21, 59, 73, 88, 90], а также указания на связь предрасположенности к различным поствакцинальным реакциям с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA [12, 58].

У 16 детей с известным анамнезом, имевших поствакцинальные аллергические реакции, в последующем отмечено формирование бронхиальной астмы (у 4 детей), и atopического дерматита (также у 4 детей).

**Аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания**, как и по данным литературы [14 58], встречались реже других осложнений вакцинации, однако характеризовались особо тяжелым течением и неблагоприятным исходом. У наблюдавшихся нами детей данной группы в поствакцинальном периоде развились следующие заболевания: поствакцинальный энцефалит - у 2, острый гломерулонефрит - у 3, геморрагический васкулит - у 1, синдром целиакии - у 1, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) - у 2, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) - у 1, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) - у 2, гемолитико-уремический синдром (ГУС) с летальным исходом - у 1. Чаще других к развитию данных осложнений приводили АКДС- и противокоревая вакцинация. Живыми вакцинами в этой группе были привиты 7 из 13 детей.

Развитие данных иммунопатологических состояний после вакцинации имеет, по-видимому, несколько механизмов.

Во-первых, под действием возбудителей, находящихся в составе живых вакцин, может произойти изменение антигенов тканей макроорганизма, и приобретение ими новых антигенных свойств. С таким механизмом связывают развитие поствакцинальных энцефалитов, описанных при противосыпной, противокоревой, АКДС-вакцинации [6, 104]. Об аутоиммунном механизме их развития свидетельствуют экспериментальные данные [44, 77, 78, 120], а также сходная морфологическая картина (вне зависимости от вызвавшего их фактора) в виде диффузного демиелинизирующего аллергического лейкоэнцефалита) [6]. При вакцинации данный процесс гетерогенизации антигенов происходит реже, чем при инфекции, что связано с аттенуацией свойств возбудителя. Последнее подтверждается более редким возникновением ИТП, ГУС, гломерулонефрита после вакцинации по сравнению с перенесенной вирусной или бактериальной инфекцией [68, 69]. Вместе с тем, существенный вклад в реализацию данного аутоиммунного механизма и нередко сопутствующего ему иммунокомплексного механизма, может вносить нефизиологический (по сравнению с естественной инфекцией) путь введения антигена при вакцинации, при котором повышается доступность последнего не только для лимфоидной ткани [17, 21], но и для так называемых «фильтрующих тканей» (гломерулы, синовиальные суставы, околоуставные и кожные сосудистые сети) [31, 47]. Это предрасполагает к развитию таких осложнений вакцинации как гломерулонефрит, ГУС, артрит (в возникновении последнего, однако, вероятно, могут принимать участие и другие механизмы, о чем может свидетельствовать развитие ЮРА в наших наблюдениях после перорально введенной полиомиелитной вакцины).

Приобретение клетками организма-хозяина чужеродности происходит при внедрении в них генома вируса, что отмечается как при инфекции, так и при вакцинации живыми вирусными вакцинами [38, 56, 83]. Интересными в связи с этим представляются данные о высокой частоте сенсибилизации к коревому антигену (до 80%) у больных с гломерулонефритом [102]; в лимфоцитах у 54% больных этим заболеванием был обнаружен геном вируса кори [65]. В наших наблюдениях из 3 случаев

поствакцинального гломерулонефрита 2 возникли после противокоревой вакцинации, развитию у 2 больных пиелонефрита, осложнившего течение ОРВИ, также предшествовала иммунизация этой вакциной.

Данные наблюдения указывают на определенный тропизм вируса кори, в том числе вакцинального штамма, к почечной ткани, что согласуется с данными литературы о высокой частоте поражения почек при кори (до 20%) с развитием тубуло-интерстициального нефрита [69], морфологические признаки которого (перитубулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация) нередко выявляются и при пиелонефрите [18, 29, 130]. В пользу данного предположения свидетельствуют, и своеобразные изменения в анализах мочи в виде гематурии и альбуминурии при почечных осложнениях вакцинации против кори [52].

Во-вторых, имеет значение выработка аутоантител и формирование аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов, связанная с наличием перекрестно-реагирующих антигенов в составе вакцин и у макроорганизма. Образование аутоантител к различным органам было зарегистрировано у людей после вакцинации против кори, столбняка, брюшного тифа, полиомиелита, туберкулеза, причем максимум накопления антител приходился на период со 2 по 4 неделю после вакцинации [61, 111]. По времени это совпадает с регистрацией различных поствакцинальных иммунопатологических состояний [58]. Перекрестно-реагирующие антигены были обнаружены у вирусов полиомиелита, кори, микобактерий туберкулеза [103], а также в составе ряда вакцин (АКДС, бактериальных). Так, в составе АКДС-вакцины были обнаружены перекрестные антигены с мозговой тканью [78], эритроцитами человека [4], с чем может быть связано развитие специфических для данной вакцины осложнений, наблюдавшихся и нами в виде АИГА, энцефалита.

В-третьих, не исключается усиление образования аутоантител под действием находящихся в составе вакцин адъювантов (компонентов бактериальной стенки или искусственных), обеспечивающих полноценное включение в иммунный ответ Т-клеток, а также вследствие повышения содержания в сыворотке крови привитых лиц провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухолей) [58]. В условиях эксперимента аутоиммунное заболевание легко индуцируется введением смеси собственных тканевых антигенов с компонентами бактериальной стенки или с адъювантом Фрейнда [17, 21]. Влияние гиперцитокинемии на развитие аутоиммунных заболеваний связывают с экспрессией под действием фактора некроза опухолей белков главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса на соматических клетках, что делает их мишенями для аутореактивных клонов Т-лимфоцитов у предрасположенных лиц [31]. Коклюшная вакцина провоцирует аутоаллергию путем поликлональной активации В-клеток под действием эндотоксина, прямой активации аутореактивных Т-хелперов за счет увеличения концентрации в них цАМФ [31, 58].

В-четвертых, выработка аутоантител может быть результатом мутации в иммунокомпетентных клетках, приводящей к утрате ауто толерантности. Возможность данного механизма, общего для аутоиммунных расстройств [129], нельзя исключить и при вакцинации, учитывая выраженные изменения в геноме клеток макроорганизма, возникающие после вакцинации живыми вакцинами [38].

В-пятых, в процессе вакцинации не исключено повышение содержания иммунных комплексов в связи с нарушением их элиминации. Их образование, в частности, было показано при вакцинации против гепатита В [47], введении АДС-М-вакцины [48a]. Образование иммунных комплексов является нормальной реакцией организма при его встрече с антигенами, однако у ряда лиц под их действием развиваются иммунокомплексные реакции, что связано с нарушением элиминации [47]. К нарушению элиминации иммунных комплексов, помимо факторов макроорганизма, могут приводить снижение активности фагоцитов, комплемента [1, 60], наблюдаемые в ходе вакцинального процесса.

Данные иммунопатологические осложнения возникали преимущественно в поздние сроки после вакцинации (не ранее второй - третьей недели), в основном, у детей старше 1 года (на втором году жизни у 6 детей, старше 2 лет - у 4) и в 3 раза чаще у девочек, чем у мальчиков, что резко контрастирует с преобладанием мальчиков среди всех наблюдавшихся нами детей с поствакцинальными патологическими состояниями.

Несмотря на то, что аутоиммунную природу заболевания в поствакцинальном периоде мы смогли подтвердить только у одной девочки 1 года 4 мес. с АИГА, выявив у нее в крови антиэритроцитарные аутоантитела (в тесте агрегат-гемагглютинации), отмеченные выше данные могут служить косвенным подтверждением действительно аутоиммунной природы сформировавшихся заболеваний. Характерными для них являются отсроченность развития во времени, необходимая для сенсibilизации; возраст (второй-третий год жизни), являющийся критическим периодом для проявления аутоиммунных заболеваний [16, 90]; половая структура, аналогичная таковой при ряде аутоиммунных заболеваний (ЮРА, системной красной волчанке). Хотя в детском возрасте половые железы функционально неактивны, у детей обоего пола в возрасте до 2 лет имеются относительно нестабильные высокие показатели гонадотропных и половых гормонов [30], у мальчиков и девочек выявляются определенные различия в содержании последних, однонаправленные с таковыми для взрослых [54]. Этим можно объяснить повышенную склонность девочек к развитию аутоиммунных заболеваний, поскольку андрогены усиливают, а эстрогены ограничивают супрессорную функцию лимфоцитов [31, 128].

При анализе состояния здоровья детей в этой группе обращала на себя внимание высокая (до 38%) частота регистрации у детей лимфатико-гипопластической конституции, предрасполагающей к иммунокомплексным и аутоиммунным заболеваниям в связи с такими особенностями иммунной системы как Т-клеточный иммунодефицит, снижение поглощающей и переваривающей способности фагоцитов и как следствие - нарушение элиминации циркулирующих иммунных комплексов с повышением их уровня в крови [51, 86, 100].

VI группу составили 20 детей, имевших различные **сочетания** патологических состояний, встречавшихся у детей предыдущих групп: местные реакции в сочетании с развитием инфекционных заболеваний в поствакцинальном периоде (у 5), инфекционные заболевания, сопровождавшиеся обострением аллергических заболеваний (у 5), ОРВИ с судорожным синдромом (у 6), инфекционные заболевания (энтеровирусная инфекция), осложнившиеся реактивным артритом, полиневритом (у 1), развитие судорожного синдрома (у 1 ребенка с почечной недостаточностью), судорожного синдрома и обострения атопического дерматита (у 1). Реакции и осложнения данной группы иллюстрируют нередкую сложность в установлении связи патологических состояний с вакцинацией и переплетение различных механизмов ее патогенного действия, а также определенную условность любых классификаций.

### Заключение

Среди всех наблюдавшихся нами детей патология вакцинального процесса развивалась главным образом у детей второго года жизни, чаще после иммунизации АКДС-вакциной, как наиболее реактогенной из современных вакцин, входящих в календарь прививок [58]. Второй год жизни - критический период постнатального развития иммунной системы, который характеризуется проявлением различных иммунопатологических состояний [16, 90]. Половина из наблюдавшихся нами детей была привита с нарушением сроков вакцинации: вакцинация у них проводилась позднее предписанных календарем прививок сроков в связи с сопутствующими заболеваниями, требовавшими отсрочки вакцинации.

В состоянии здоровья детей с поствакцинальной патологией, помимо вышеуказанных состояний, отмечалась высокая (до 16,6%) частота различных проявлений дисфункции соединительной ткани, а в анамнезе, известном у 66 детей - высокая частота иммунопатологических состояний (бронхиальная астма у 12, частые респираторные заболевания и другие проявления иммунодефицитного состояния - у 6, острый гломерулонефрит - у 2, пиелонефрит - у 2, атопический дерматит - у 7, у 1 ребенка развился папиломатоз гортани, у 1 - острый лимфобластный лейкоз), независимо от группы поствакцинальных осложнений. Последнее еще раз подтверждает ведущую роль состояния иммунной системы не только в формировании вакцинального иммунитета, но и в развитии осложнений.

Возможность развития побочных реакций после иммунизации обусловлена теми изменениями, которые возникают в организме прививаемых. Как известно, целью вакцинации является формирование иммунологической памяти. В процессе иммунного ответа, как при вакцинации, так и при инфекционном процессе, формированию Т- и В-клеток памяти предшествует последовательная активация макрофагального, клеточного, гуморального звеньев иммунной системы [21], которая сопровождается закономерными изменениями в функционировании нейро-эндокринной, сердечно-сосудистой, выделительной и других систем организма [19, 24, 45].

Другими словами, введение лишенных вирулентных свойств инфекционных агентов при вакцинации воспроизводит инфекционный процесс, являясь имитацией [14] инфекционного заболевания, и закономерности инфекционного процесса, определяющие развитие осложнений при нем, распространяются и на вакцинальный процесс. Как и вакцинация, инфекционные заболевания у детей нередко осложняются гипертермическим и судорожным синдромами, развитием вторичного иммунодефицита с наложением вторичной бактериальной инфекции, аллергическими, аутоиммунными, иммунокомплексными реакциями и заболеваниями.

При анализе данных литературы выявляется генетическая связь между изменениями, наблюдающимися в организме при введении вакцин, и механизмами развития поствакцинальной патологии, что позволяет рассматривать ее, как патологию компенсаторно-приспособительных реакций, возникающих в организме в ответ на нарушение антигенного гомеостаза. Адаптационные изменения со стороны различных органов и систем при определенных условиях могут приобретать патологический характер, являясь патогенетической основой развития поствакцинальных осложнений. Так, общий адаптационный синдром может привести к выраженным нарушениям обмена веществ, иммунодефициту, явиться фактором развития ряда заболеваний, известных как «болезни адаптации»; развивающийся (при введении живых вакцин) инфекционный процесс может перейти в инфекционное заболевание; лихорадка, являющаяся компонентом ответа острой фазы, - в гипертермический синдром; компенсаторные неспецифические сдвиги в иммунной системе (изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов, нейтрализация антигена в иммунных комплексах, выработка связывающих неоантигены аутоантител) могут привести к формированию иммунодефицитного состояния, иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний. Данную связь вакцинального процесса и поствакцинальной патологии можно представить следующим образом (см. схему).

Схема

**Связь вакцинального процесса с патологией**

| Биологический смысл | Состояние нейро-иммуно-эндокринной системы | Поствакцинальная патология |
|---------------------|--|----------------------------|
|---------------------|--|----------------------------|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Преиммунный ответ:</b><br/> - Развитие ВР в месте введения АГ с целью повышения его доступности ИКК<br/> -Изменение ОВ(гипераминоацидемия, гипергликемия, гиперлипидемия), направленного на энергетическое и субстратное обеспечение иммунного ответа.<br/> - Изменение физиологических систем (измененная электрическая активность ГМ, тахикардия, усиление кровотока в печени, почках и др.)<br/> <b>Презентация АГ</b></p> | <p style="text-align: center;">АГ<br/>↓<br/> <b>Мф</b><br/> ИЛ-1   Ответ<br/>   острой<br/>   фазы<br/>   ↓<br/>   →Стресс</p> | <p>Местная реакция<br/> Генерализованное повышение сосудистой проницаемости с развитием отека-набухания ГМ, гипертермического и КВ синдромов.<br/> Болезни ОВ.<br/> «Болезни адаптации».<br/> ОНН; ИЗ вследствие снижения активности НК-клеток, продукции интерферона.<br/> ИЗ вследствие снижения неспецифической резистентности.</p> |
| <p><b>Клеточный иммунный ответ:</b><br/> Пролиферация АГ-специфических Т-л<br/> Ограничение развивающегося иммунного ответа<br/> <i>Формирование Т-клеток памяти</i></p>  | <p style="text-align: center;">↓<br/> <b>Т-л</b><br/> ←ИЛ-2</p>  | <p>Местная реакция ГЗТ.<br/> АИЗ и реакции вследствие формирования аутоагрессивных клонов Т-л.<br/> Лейкоз*<br/> ИЗ вследствие Т-клеточного ИДС.</p>   |
| <p><b>Гуморальный иммунный ответ</b><br/> Связывание АГ в ИК<br/> Выработка антител для защиты пограничных тканей.<br/> Выработка аутоантител для связи неоантигенов, образовавшихся в ходе вакцинации<br/> <i>Формирование В-клеток памяти.</i></p>  | <p style="text-align: center;">IgM      IgG<br/> ↙      ↑<br/>             В-л<br/> IgE ↙      ↓<br/>             Ауто АТ</p>  | <p>Имунокомплексные реакции и заболевания<br/> Аллергические реакции и заболевания.<br/> АИЗ и реакции, обусловленные аутоантителами.</p>  |

Условные обозначения: АГ - антиген, ВР - воспалительная реакция, ИКК - иммунокомпетентные клетки, Мф - макрофаг, ГМ - головной мозг, ОВ - обмен веществ, КВ – кардиоваскулярный синдром, ОНН - острая надпочечниковая недостаточность, ИЗ - инфекционные заболевания, Т-л - Т-лимфоцит, АИЗ - аутоиммунные заболевания, ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа, ИЛ - интерлейкины, ИДС - иммунодефицитное состояние, ИК - иммунный комплекс, В-л – В-лимфоциты, АТ – антитела.

\* В группу наблюдавшихся нами детей с поствакцинальными реакциями и осложнениями не была включена группа детей 6 мес. - 3 лет с острым лейкозом, в которой у 21 из 76 детей начальные признаки основного заболевания появились в период от нескольких дней до 4 недель после вакцинации. В литературе имеются указания на провоцирующую роль профилактических прививок в выявлении данного заболевания [5, 20, 105]. Основой для этого возможного побочного действия вакцин является гормональная и иммунологическая стимуляция пролиферативных процессов в лимфоидной ткани под действием вакцины. Данный процесс может происходить и под влиянием инфекционного агента [5]. Как при вакцинации, так и при инфекционном процессе развиваются ответ острой фазы и стресс, сопровождающиеся увеличением содержания соматотропного гормона (СТГ) и ряда цитокинов [31, 45, 58]. Эти вещества обладают выраженной пролиферативной активностью по отношению к лимфоцитам. Группу риска по развитию лейкоза вследствие иммунологической стимуляции составляют дети с лимфатизмом [5], у которых имеет место высокий уровень СТГ и надпочечниковая недостаточность [86], предрасполагающая к снижению антипролиферативного действия глюкокортикоидов на лимфоциты на разных стадиях дифференцировки, благодаря включению механизмов апоптоза [74].

На основании собственных наблюдений и данных литературы, обобщающих патогенетические механизмы развития поствакцинальных осложнений (см. схему), можно предложить следующую рабочую группировку патологических состояний, ассоциированных с вакцинацией (табл. 4).

Таблица 4

**Клинико - патогенетическая группировка патологических состояний, ассоциированных с вакцинацией, у детей**

| Патологические состояния  | Клинические проявления   |
|---|--|
| <b>I. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ САМОЙ ВАКЦИНЫ</b> |  |
| 1. Реакции:   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Гиперемия, отек, инфильтрация на месте парентерального</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <p>а) местные<br/>б) общие</p> <p>2. Осложнения<br/>а) специфические</p> <p>б) неспецифические</p>   | <p>введения вакцины;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Повышение температуры тела, энцефалическая реакция, кардиоваскулярный синдром, аллергические сыпи</li> <li>▪ Перисистирующая и диссеминированная БЦЖ (волчанка, оститы, БЦЖиты и др.); генерализованные формы БЦЖ-инфекций;</li> <li>▪ Вакциноассоциированный полиомиелит;</li> <li>▪ Митигированная корь; поствакцинальный коревой энцефалит; подострый склерозирующий панэнцефалит; коревая пневмония (гигантоклеточная пневмония Гехта);</li> <li>▪ Острый паротит, паротитный менингит</li> <li>▪ Синдром Рея</li> <li>▪ Гемолитико-уремический синдром</li> </ul>  |
| <p>II. «ВТОРЫЕ БОЛЕЗНИ» (возникновение и обострение)</p>   |   |
| <p>1. Иммунодефицитные состояния</p> <p>2. Аллергические заболевания</p> <p>3. Иммунокомплексные заболевания</p> <p>4. Аутоиммунные заболевания</p> <p>5. Другие</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ -Неспецифические острые инфекционные заболевания, обострение хронических инфекций;</li> <li>▪ -Анафилактический шок, отек Квинке, атоп. дерматит, бронхиальная астма, синдром Лайела, многоморфная экссудативная эритема</li> <li>▪ -Геморрагический васкулит, сывороточная болезнь, узелковый полиартериит, гломерулонефрит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура</li> <li>▪ -Поствакцинальные энцефалиты, энцефаломиелиты, синдром Гийена-Барре, поствакцинальные артриты, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, миокардит, гломерулонефрит, тубоинтерстициальный нефрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, системная склеродермия, ювенильный ревматоидный артрит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, рассеянный склероз, эпилепсия</li> <li>▪ -Лейкозы, солидные опухоли, апластическая анемия</li> </ul> |

Таким образом, побочное действие вакцинации - это патология адаптации к введению вакцин у предрасположенных лиц. Можно согласиться с мнением С. П. Карпова с соавт. [45], что «явления, в медицинском обиходе деликатно именуемые «побочным действием вакцин», суть не что иное, как видимая часть айсберга, о подлинных размерах которого мы только начинаем догадываться».

Сведения, имеющиеся в литературе, о связи ряда приведенных патологических состояний с вакцинацией противоречивы и не всегда эта связь имеет эпидемиологическую доказательность в виду редкости развития некоторых осложнений после вакцинации. Вместе с тем, анализ патогенетических механизмов их развития доказывает принципиальную возможность и биологическую правдоподобность таких состояний, что некоторым образом может восполнить недостаточность эпидемиологических данных [122].

На необходимость разделения поствакцинальных патологических состояний по патогенетическому принципу в литературе указывается давно [12, 19, 66а]. Основанием для такого разделения служат многочисленные данные о влиянии профилактических прививок на организм и сведения о патогенетических механизмах развития поствакцинальной патологии. Значение приведенной группировки состоит в обосновании патогенетического лечения развившихся осложнений и возможности выделения на ее основе факторов и лиц группы риска по развитию поствакцинальных патологических состояний с дальнейшим углубленным изучением особенностей данного контингента лиц.

Вклад вакцин и состояния макроорганизма в развитие данных патологических состояний различен. Если возникновение состояний I группы связано преимущественно с реактогенностью самой вакцины и носит специфический характер, (что распространяется и на поствакцинальные реакции), то развитие «вторых болезней» определяется, главным образом, состоянием макроорганизма, прежде всего его иммунной системы.

Наши наблюдения за детьми, перенесшими поствакцинальные реакции и осложнения, позволяют сформулировать некоторые практические выводы, касающиеся контингента прививаемых:

1. Прививаться должны здоровые дети. Несоблюдение относительных противопоказаний к вакцинации (проведение прививок ранее 4 недель после острых или обострения хронических заболеваний) способствует патологическому течению вакцинального процесса.
2. Дети, имеющие увеличенную вилочковую железу, лимфатико-гипопластическую конституцию, гипертензионно-гидроцефальный синдром и другие проявления перинатального поражения ЦНС, аллергический диатез, а также наследственную отягощенность по аллергическим и другим иммунопатологическим состояниям, реакциям на вакцинацию, (в т.ч. любые реакции на вакцинацию в анамнезе), а также реакции на вакцинацию у сибсов представляют группу риска по развитию поствакцинальных патологических состояний. Эти дети нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий в превакцинальном периоде. Детям с аллергическим диатезом показаны антигистаминные препараты в возрастных дозах в течение 7 – 10-и дней до вакцинации и 3-х дней после неё; при наличии текущего аллергического заболевания с целью профилактики аллергических осложнений вакцинации могут использоваться мембраностабилизирующие средства. Детям с гипертензионно-гидроцефальным синдромом и с увеличенным тимусом рекомендуется сразу после введения вакцины дать однократно мочегонное средство быстрого действия (фуросемид, диакарб) в возрастной дозировке с целью предупреждения возможного развития острого отека-набухания мозга. Ряд детей нуждается в проведении иммунокоррекции.
3. Необходимо стремиться к минимальному расхождению сроков вакцинации со сроками, установленными в календаре прививок. Прививки, проводимые при изменении сроков вакцинации на втором году, жизни достоверно чаще сопровождаются осложнениями.
4. Дети в поствакцинальном периоде нуждаются в охранительном режиме как в части физических и эмоциональных нагрузок, так и в отношении дополнительного антигенного воздействия (ограничение контактов в течение месяца) с целью профилактики развития осложнений.
5. Поствакцинальные иммунопатологические состояния у перенесших их лиц являются предикторами иммунопатологических заболеваний в последующем. Роль вакцинации в развитии этих осложнений мало отличается от действия причинных факторов развития иммунопатологических состояний - они одинаково выявляют генетическую предрасположенность к ним, однако вакцинация раньше, являясь в онтогенезе одним из первых экстремальных факторов, с которыми сталкивается ребенок.

Под нашим наблюдением находилась сравнительно небольшая, гетерогенная группа детей с поствакцинальными патологическими состояниями. Полученные данные несколько не дискредитируют иммунизацию, предохраняющую миллионы людей от потенциально летальных инфекционных заболеваний, но, надеемся, они должны явиться стимулом оптимизации вакцинопрофилактики, могут способствовать уменьшению ее возможного побочного действия.



## Л и т е р а т у р а

1. *Абидов А. А., Мирисмаилов М. Н.* Влияние вакцинации на некоторые факторы естественной резистентности. - Ташкент, 1979.
2. *Авдонин П. В., Ткачук В. А.* Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М., 1994.
3. *Авербах М. М., Литвинов В. И., Мороз А. М. и др.* Генетический контроль восприимчивости к инфекциям. / Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей (под ред. В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова). - М., 1994. - С. 90-111.
4. *Александрова Л. З., Баева Е. А., Глинская Е. В. и др.* Антигенная общность коклюшного компонента АКДС-вакцины и эритроцитов человека. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. -1982. - №6. - С. 82-88.
5. *Алексеев Н. А., Воронцов И. М.* Лейкозы у детей. - Л.: Медицина, 1988. - С. 75-82.
6. *Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Всевожская М. Н.* Руководство по неврологии раннего детского возраста. - К.: Здоровья, 1980. - С. 256-259, 430.
7. *Балаболкин И. И.* Бронхиальная астма у детей. - М.: Медицина, 1985. - С. 26, 36.
8. *Баркаган Л. З.* Нарушения гемостаза у детей. - М.: Медицина, 1993. - С. 169.
9. *Белоконь Н. А.* Нервматические кардиты у детей. - М.: Медицина, 1984. - С. 88.
10. *Бляхер М. С., Щурина Г. В., Вегер Е. М.* Роль Т-супрессоров и поверхностных структур их мембраны в регуляции поствакцинального иммунитета. /Современные аспекты изучения иммунологической безвредности и эффективности вакцин. Сб. ст. Моск. НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Г. Н. Габричевского. - М., 1988. - С. 105-117.
11. *Бондарев В. Н., Войтинский Е. Я.* Профилактика и лечение вакцинальных осложнений у детей. - Л.: Медицина, 1972.
12. *Брагинская В. П., Соколова А. Ф.* Активная иммунизация детей. М.: Медицина, 1990. - 208 с.
13. *Брюханова Л. К., Привалова Г. К.* Синдром Лайела после вакцинации АКДС у ребенка 9 мес. // Педиатрия. - 1979. - № 2. - С. 60-61.
14. *Вакцинопрофилактика: Справочник (под ред. В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковского), М.,* Междунар. Фонд охраны здор. Матери и ребенка, РАМН, 1994. - 180 с.
15. *Варгин В. В., Семенов Б. Ф.* Вторичные иммунодефициты, возникающие в ходе инфекций. / Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей (под ред. В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова). - М., 1994. - С. 178-192.
16. *Вельтищев Ю. Е.* Становление иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. / Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция № 21. - М, 1996. - 80 с.
17. *Вершигора А. Е.* Общая иммунология. - К.: Выща школа, 1990. - С. 510, 673, 721.
18. *Внутренние болезни: Лекции (под ред. Б. И. Шулуто). Т. 2. - СПб., 1994. - С. 652-654, 673.*
19. *Воробьев А. А., Пригода А. С.* Анализ некоторых клинических, морфологических и биохимических реакций при вакцинации с позиции нормы и патологии. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1976. - №12. -С. 10-15.
20. *Воронцов И. М., Курачева Н. А.Б Миронович В. К.* Острый лейкоз у детей. - Л.: Медицина. - 1972.- С.19, 23-38.
21. *Галактионов В. Г.* Иммунология. - М.: Изд. МГУ, 1998. - 480 с.
22. *Гапочко К. Г., Магазов Р. Ш., Василенко А. Ж. и др.* Поствакцинальные реакции: механизм развития и профилактика. - Уфа, 1991.
23. *Горшунова Л. П., Бурмистрова А. Л., Эберт Л. Я.* / Детские инфекции. Сб. ст. Вып. 6. - К.: Здоровья, 1976. - С. 29-31.
24. *Грачев С. В., Синельникова Т. Г.* Инфекционный процесс. / Патофизиология: Курс лекций (под ред. П. Ф. Литвицкого) - М.: Медицина, 1995. - С. 148-165.
25. *Дадиомова М. А., Пратусевич Р. М.* Острые серозные менингиты и энцефалиты у детей. - Л.: Медицина, 1974.
26. *Дадиомова М. А., Лакоткина Е. А., Коссова Е. Т.* Отдаленные исходы и вопросы реабилитации поствакцинальных поражений нервной системы. / Всесоюзная научно-практическая конференция по детской неврологии и психиатрии: Тезисы. - Вильнюс, 1989. - С. 32-33.
27. *Данилина З. А.* Клиника и лечение капилляротоксикоза у детей. - М.: Медгиз, 1961. - С. 15.
28. *Донюш Е.К.* Современное состояние вопроса об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей. // Педиатрия. - 1999. - №2. - С. 56-77.
29. *Езерский Р. Ф.* Пиелонефрит у детей. - Л.: Медицина, 1977.- С. 28-30.
30. *Жуковский М. А.* Детская эндокринология. - М.: Медицина, 1995. -С. 373.
31. *Зайчик А. Ш., Чурилов А. П.* Основы общей патологии. Ч. 1. Основы общей патофизиологии. - СПб.: ЭЛБИ, 1999. - С.66, 354-364, 448-449, 469-470.
32. *Зверькова Ф. А.* Болезни кожи детей раннего возраста. СПб.: Сотис, 1994. - С.159.
33. *Здоровский П. Ф., Гурвич Г. А.* Основы иммуногенеза и его регуляция. М.: Медицина, 1972.
34. *Здоровский П. Ф.* Проблема прививочной профилактики инфекционных заболеваний и ее перспективы. // Вестн. АМН СССР. - 1973. - №3. - С. 18-26.
35. *Зимин Ю. И.* Стресс: иммунологические аспекты. / Итоги науки и техн. ВИНТИ. Сер. Иммунология, вып. 12. - М., 1983.

36. *Зуев В. А.* Медленные вирусные инфекции человека и животных. - М.: Медицина, 1988. - С. 28.
37. *Ильин А. А.* Геморрагический васкулит у детей. - Л.: Медицина, 1984.
38. *Ильинских Н. Н., Ильинских Н. И.* Хромосомные изменения при вакцинации. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1984. - № 2. - С. 140-147.
39. *Иноземцева Фермин Е. А.* Катамнез детей с увеличенной вилочковой железой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1994. - С. 12-13.
40. *Исаева Л. А., Жвания М. А.* Дерматомиозит у детей. - М.: Медицина, 1978. - С.22.
41. *Исаева Л. А., Лыскина Г. А.* Узелковый периартериит у детей. - М.: Медицина, 1984.
42. *Исаева Л. А.* Диффузные болезни соединительной ткани. / Детские болезни (под ред. *Л. А. Исаевой*). - М.: Медицина, 1994. - С. 274-301.
43. Исследование системы крови в клинической практике (под ред. *Г. И. Козинца, В. И. Макарова*). - М.: Триада-Х, 1997. - С. 219.
44. *Канчури А. Х.* Роль аутоаллергических процессов в патогенезе поствакцинальных осложнений. / Труды Моск. НИИ вакцин и сывороток им И. И. Мечникова. М., 1969. - С. 73-83.
45. *Карпов С. П., Васильев Н. В., Федорова Т. С. и др.* Влияние антигенов на неспецифическую реактивность организма. - Томск: Изд. Томского Универс., 1978. - 238 с.
46. *Кауфман О. Я.* Лаброциты, базофильные и эозинофильные гранулоциты. / Воспаление: Руководство для врачей (под ред. *В. В. Серова, В. С. Паукова*). - М.: Медицина, 1995. - С. 144-146.
47. *Константинова Н. А.* Иммунные комплексы и повреждение тканей. - М.: Медицина, 1996. - С. 131-136.
48. *Коровин А. М.* Судорожные состояния у детей. Л.: Медицина, 1984. - с. 82. 48а. *Костинов М. П.* Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями. / Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей (под ред. *М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина*). - М.: Медицина, 1998. - С. 329.
49. *Краскина Н. А., Зегер Э., Лопатина Т. К. и др.* Неспецифические изменения в иммунной системе, возникающие в процессе формирования поствакцинального иммунитета. / Современные аспекты изучения иммунологической безвредности и эффективности вакцин. Сб. ст. Моск. НИИ эпидемиол. и микробиол. Им. Г. Н. Габричевского. - М., 1988. - С. 44-65.
50. *Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В.* Нейроиммунопатология. - М., 1997. - С. 146-152.
51. *Кузьменко Л. Г.* Лечебно-профилактическая помощь детям с увеличенной вилочковой железой. // Педиатрия. - 1996. - № 4. - С. 63-69.
52. *Лакоткина Е. А., Якобсон М. И.* Осложнения со стороны почек и мочевыводящих путей при профилактических прививках у детей. // Педиатрия. - 1971. - №4. - С. 37-39.
53. *Лобзин Ю. В., Марьянович А. Т., Цыган В. Н.* Терморегуляция и лихорадка. - М.: Вузовская книга, 1998. - 62 с.
54. *Мазурин А. В., Воронцов И. М.* Препедевтика детских болезней. - М. Медицина., 1985. - 432 с.
55. *Маслов М. С.* Аномалии конституции (диатезы) в детском возрасте. / Многотомное руководство по педиатрии. - Т. 1. М.: Медгиз, 1960. - С. 471-526.
56. Медицинская микробиология. Гл. ред. *В. И. Покровский, О. К. Поздеев* - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - С. 329-333.
57. *Медуницын Н. В.* Аллергия при инфекциях и вакцинации. / Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей (под ред. *В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова*). - М., 1994. - С. 163-177.
58. *Медуницын Н. В.* Вакцинология. - М.: Триада-Х, 1999. - 272 с.
59. *Мецкан Т. И.* Осложнения профилактических прививок, их лечение и профилактика. / Руководство по воздушно-капельным инфекциям (под ред. *И. К. Мусабаева*). - Ташкент: Медицина УзССР, 1982. - С. 652-678.
60. *Михайлова З. М., Соколова А. Ф.* Влияние профилактических прививок на неспецифический и специфический иммунитет. / Влияние профилактических прививок на организм ребенка. - Л.: Медицина, 1968. - С. 108-132.
61. *Мовсесянц А. А.* Антителообразование у детей, привитых против кори. / Стандарты, штаммы и методы контроля бактериальных и вирусных препаратов. Ч. 2. - М., 1976. - С. 30-33.
62. Мониторинг побочных реакций после иммунизации в расширенной программе иммунизации. - ВОЗ, 1991. / Цит. по: *Медуницын Н. В.* Вакцинология. М.: Триада - Х, 1999, С. 110.
63. *Назарова Т. И.* Опиоидная активность крови у детей первых трех лет жизни с острой респираторной инфекцией: Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1994. - 180 с..
64. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». - М., 1997. - С. 16, 26.
65. *Невраева Е. Г., Богомолова Н. Н., Чаплыгина Н. М. и др.* Персистенция генома вируса кори в лимфоцитах периферической крови у больных гломерулонефритом и системной красной волчанкой. // Тер. Арх. - 1991. - № 2. - С. 108-110.
66. *Николаенко В. Н.* Сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток у людей, иммунизированных различными вакцинальными препаратами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - 1990.
- 66а. *Носов С. Д., Брагинская В. П.* О систематизации реакций, возникающих после профилактической вакцинации. // Педиатрия. - 1972. - N2. - С. 10-15.

67. Нуриудинова Н. Р. Перестройка иммунной системы организма, индуцированная введением АКДС-вакцины. / Современные аспекты изучения иммунологической безвредности и эффективности вакцин. Сб. ст. Моск. НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Г. Н. Габричевского. - М., 1988. -С. 65-70.
- 67а. Очерки по экологии человека (под ред. Н. А. Агаджаняна, И. Н. Полунина). - М. - Астрахань, 1987. - С. 42.
68. Папаян А. В., Шабалов Н. П. Геморрагические диатезы у детей. - Л.: Медицина, 1982. - С. 83.
69. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. - СПб.: Сотис, - 1997. - С. 409, 514-516, 626.
70. Плещитый Д. Ф., Аверьянова Л. Л., Фомина В. Г. Иммуногенез и неспецифические факторы естественной резистентности. Сообщ. 10. О механизмах подавления гуморальных реакций естественного иммунитета при вакцинации. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1974. - №5. - С. 91-98.
71. Покровская Н. Я., Ковальская С. Я., Озерецковский Н. Я. и др. Судорожный синдром при АКДС-вакцинации (клинико-экспериментальное исследование) // Педиатрия. - 1983. - С. 37-39.
72. Прилепин Н. А., Семенов Б. Ф. Бактерии и бактериальные вакцины как неспецифические модуляторы иммунологической реактивности. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1980. - № 11. - С. 5-11.
73. Прилуцкий А. С., Сохин А. А., Ектова Л. И. и др. Ассоциации некоторых генетических маркеров с интенсивностью антителообразования у детей при иммунизации живой коревой вакциной. / Детские инфекции. Сб. ст. Вып. 20. - К.: Здоровья, 1990. - С. 75-79.
74. Программированная клеточная гибель (под ред. В. С. Новикова). - СПб.: Наука, 1996. -276 с.
75. Пухальский А. Л., Кузьменко Л. Г. Вакцины и поствакцинальные осложнения. / Клиническая иммунология: Руководство для врачей. (под ред. Е. И. Соколова). - М.: Медицина, 1998. - С. 181-190.
76. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. - М.: Медицина, 1991. - С.182-188.
77. Розина Э. Э. Экспериментальные вирусные инфекции. М., 1972.
78. Романов В. А. Механизмы иммунопатологических реакций макроорганизма на введение бактериальных и вирусных вакцин: Дисс. ... докт. мед. наук. - Ярославль, 1985.
79. Рыбка В. И. Особенности вакцинального процесса (АКДС, АДС-М, коревого) у детей 1-3 лет с увеличением вилочковой железы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Томск, 1996. - 50 с.
80. Сальникова С. И., Таточенко В. К., Соколова А. Ф. и др. Аллергия и профилактическая иммунизация. / Актуальные вопросы аллергии в педиатрии. Ч. 2. - М., 1987. - С. 361.
81. Семенкова Е. Н. Системные васкулиты. - М.: Медицина, 1988. - С. 139.
82. Семенов Б. Ф. Разработка критериев безопасности вакцин с позиции иммунопатологии инфекционных болезней. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. -1977.-№2. - С. 3-7.
83. Семенов Б. Ф., Гаврилов В. И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. - М.: Медицина, 1976.
84. Семенов Б. Ф., Варгин В. В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации. / Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Вирусология, вып. 17. - М. 1989. - 163 с.
85. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. М. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1994. - 542 с.
86. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей. (под ред. М. И. Мартыновой, Л. Г. Кузьменко, Н. А. Тюрина). - М.: Изд. РУДН, 1993. - 201 с.
87. Смирнова Г. И. Острые токсико-аллергические реакции. / Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей (под ред. М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина). - М.: Медицина, 1998. - С. 290.
88. Сохин А. А. Иммунологическая реактивность и вакцинация детей раннего возраста. - К.: Здоровья, 1981. - 208 с.
89. Справочник по применению бактериальных и вирусных препаратов (под ред. С. Г. Дзагурова, Ф. Ф. Резепова). - М.: Медицина, 1975.
90. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста :Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 382 с.
91. Струков А. И. Воспаление. / Общая патология человека. Руководство (под ред. А. И. Струкова, В. В. Серова, Д. С. Саркисова). - М.: Медицина, 1982. - С. 315-320.
92. Тареев Е. М. // Вестн. АМН СССР. - 1963. - №4. - С. 50-55.
93. Тареев Е. М. Острый гломерулонефрит. / Нефрология: Руководство для врачей (под ред. И. Е. Тареевой). Т. 2. - М.: Медицина, 1995. - С. 50-57.
94. Темин П. А. Судорожные состояния у детей (факторы риска, диагностика, лечение и профилактика) // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция № 16. - М., 1997. - С. 32-33.
95. Торопова Н. П., Синявская О. А. Экзема и нейродермит у детей. - Екатеринбург, 1993.- 448 с.
96. Тюрин Н. А. Бронхиальная астма у детей. - М.: Медицина, 1974.- 232 с.
97. Тюрин Н. А., Пушко Л. В., Кузьменко Л. Г. // Педиатрия. - 1996. - № 4. - С. 46-48.
98. Учайкин В. Ф. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний. // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция № 22. М., 1995. - С. 19-24.
99. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - С. 27-46.
100. Фадеева О. А., Чемоданов В. В., Баклушина А. Е. Циркулирующие иммунные комплексы у детей с лимфатизмом. / Актуальные проблемы педиатрии. Сб. ст. - Ярославль, 1997. - С. 121-122.
101. Федотова А.М.,Ефимова А. А.,Большакова Т. Н. // Педиатрия.-1966.-№3. - С.3 - 6.

102. *Филлимонова Р. Г.* Вирусы и заболевания почек. / Нефрология: Руководство для врачей (под ред. *И. Е. Тареевой*). Т. 1. - М.: Медицина, 1995. - С. 143-151.
103. *Фонталин Л. Н.* Иммунологическая толерантность при инфекциях./ Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей (под ред. *В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова*). - М., 1994. - С. 148-162.
104. *Цукер М. Б.* Клиническая невропатология детского возраста. - М.: Медицина, 1978.
105. *Шабалов Н. П.* Иммунизация и лейкоз у детей. // Вопр. гематологии в педиатрии. Сб. 4. - Л., ЛПМИ, 1970. - С. 218-224.
106. *Шабалов Н. П., Ярославский В. К., Ходов Д. А. Любенко В. А.* Асфиксия новорожденных. - Л.: Медицина, 1990. - С. 61-65.
107. *Шабалов Н. П.* Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. / Гематология детского возраста: Руководство для врачей (под ред. *Н. А. Алексеева*). - СПб.: Гиппократ, 1998. - С. 317-318.
- 107a. *Шабалов Н. П.* Детские болезни. - СПб.: Питер Ком, 1999. - С. 741-742.
108. *Шабашова Н. В.* Лекции по клинической иммунологии. - СПб., 1998. - С. 85.
109. *Шляев Р. Р., Бакушин А. Е., Чемоданов В. В. и др.* Критерии диагностики и интенсивная терапия патологических синдромов у детей. - Иваново, 1997. - С.5.
110. *Anderson U.*, 1985 / Цит. по: *Вельтицев Ю. Е.* Иммунобиологическая реактивность и пневмонии у детей. / Пневмонии у детей (под ред. *С. Ю. Казанова, Ю. Е. Вельтицева*), М.: Медицина, 1995, С. 10.
111. *Hackett E., Beech M., Forbes I.* Autoimmune complement-fixation reaction in 1014 patients. // Brit. Med. J. - 1960. - 5191. - P. 17-21.
112. *Hannik C. A., Cohen H.* Pertussis vaccine experience in Netherlands. // Intern. Symposium on Pertussis. - Maryland, 1978. - P. 279-283.
113. *Hauser A., Hesdoffer D. H.*, 1990//Цит. по: Наследственные болезни нервной системы у детей: Руководство для врачей (под ред. *Ю.Е. Вельтицева, П. А. Темина*), М.: Медицина, 1998, С. 105.
114. *Hocata Y., Coleman M. K., Rilleu R. F.*//J. Immunol. - 1960. - Vol. 85. - P. 72-77.
115. *Jaber L., Shohat M., Mimouni M.* Infections episodes following diphtheria-pertussis-tetanus vaccination. - A preliminary observation in infants.//Clin. Pediatr. - 1988, 27. - N 10. - P.491-494.
116. *Kinnunen E., Farkilla M.* Случай синдрома Гийена-Барре во время вакцинации полиовирусной вакциной, проводимой в национальном масштабе.//Neurology. - 1989. - Vol. 39. - N 8. - P. 1034-1036.
117. *Mogens*, 1979/Цит. по: *Брагинская В. П., Соколова А. Ф.* Активная иммунизация детей, М.: Медицина, 1990, С. 84.
118. *Osunde S. E. (Осунде С. Е.)* Побочное влияние АКДС-вакцины на детский организм и некоторые показатели функций сердечно-сосудистой системы у вакцинированных: Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1981. - 171 с.
119. *Parker Ch. W. (Паркер Ч. В.)* Медиаторы: высвобождение и функции./Иммунология: Пер. с англ. (под ред. *У. Пола*). Т.3 - М.: Мир, 1989. - С. 185-206.
120. *Pette H., Colm H.* Die Enzündlichen Erkrankung des Cehhirus//Handb. d. Inn. Med., 4 Aufl., Shinger. - 1953. - Bd. V/III.
121. *Rods*, 1953. /Цит. по: *Футер Д. С.* Острый полиомиелит, М: Медгиз, 1958. - С.25.
122. *Roduald L. (Родуалд Л.)* Важность безопасности вакцин. / Научные обоснования и практическая реализация программ иммунизации детей в России и США: Сб. материалов семинара. Ч. I. - Новгород, 1996.
123. *Rosenbaum M. J., Gray J. A., Startmann R. et al.*/Progress in Anmicrobial and Anticancer chymotherapy. - Baltimore, 1970. Vol. 2. - P. 86-89.
124. *Shapiro W. P. (Шапиро У.)* Демиелинизирующие заболевания. /Руководство по медицине. Диагностика и терапия: Пер. с англ. (под ред. *Р. Беркоу, Э. Флетчера*). Т. 1. - М.: Мир, 1997. - С. 1015-1017.
125. *Sell S.* Immunopathology (Teaching monograph). /Amer. J. Path., 1978, Vol. 90. - N 1. - P. 211-288.
126. *Steiniger V., Muhlendahl K. (Штайнигер У. Мюлендаль К.)* Неотложные состояния у детей: пер. с нем. - Минск, 1996. - С. 208.
127. *Stetler H. C., Orenstein W. A., Plinman A. R.*/Vaccine. - 1987. - N 5. - P. 169-174.
128. *Talal N.* Immunoendocrinology: endocrine aspects of autoimmune diseases. /Immunoregulation. - N. J. Lond, 1983. - P. 259 -270.
129. *VanArsdel Paul P. (Ван Арсдел П.)* Патология, обусловленная гиперчувствительностью. /Руководство по медицине. Диагностика и терапия: пер. с англ. (под ред. *Р. Беркоу, Э. Флетчера*, Т. 1). - М.: Мир, 1997, с. 209-230).
130. *Zollinger H. U. (Золлингер Г.)* Интерстициальный нефрит. / Почки: пер. с англ. (под ред. *Ф. Мостофи, Д. Смит*). - М.: Медицина, 1972. - С. 235-244.