

Л.А. Волянська, Л.М. Дмитраш

**ВАКЦИНАЦІЯ – РЕАКЦІЇ ТА УСКЛАДНЕННЯ.
ЗАПРОШЕННЯ ДО ДИСКУСІЇ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, КУТОР Тернопільська обласна дитяча комунальна клінічна лікарня

Проведено огляд публікацій з аналізом причинно-наслідкових зв'язків несприятливих вислідів у поствакцинальному періоді. Запрошено до наукової дискусії з цього питання.

Ключові слова: вакцинація, реакції, ускладнення.

Поза сумнівами, у боротьбі з багатьма інфекційними хворобами вакцинопрофілактика є чи не найдійовішим чинником захисту дітей та засобом впливу на епідемічний процес. Проте проведення масової вакцинації, попри дотримання всіх застережних заходів, все ж іноді супроводжується появою відхилень у стані здоров'я. Останнє визначається індивідуальними конституційно зумовленими особливостями організму, генетично запрограмованою відповіддю імункомпетентних клітин на зустріч з вакцинальним препаратом.

Імунізація дітей проти «керованих» життєво небезпечних інфекцій є одним з видатних досягнень медичної науки. Абсолютна необхідність якнайшвидшого охоплення дітей щепленнями є загальноприйнятою в світовій науці істиною (рівень доказовості А). Звичайно, серед нині існуючих вакцин немає абсолютно нереактогенних, і проблема виникнення поствакцинальних реакцій продовжує залишатися актуальною [1-4]. Ми розділяємо точку зору дослідників проблем поствакцинального періоду стосовно того, що, завдячуючи щепленням, загроза морових інфекцій різко зменшилась і на перший план виступили твердження з ряду: «*все більшу увагу звертають на ту обставину, що введення вакцин може мати негативні наслідки*» [5]. Але ми не зовсім згодні з трактуванням несприятливих подій, які мають на увазі, як «*негативних наслідків*» з огляду на негативізм, що протягом останніх років супроводжує планову імунізацію. В цьому сенсі доцільніше було б говорити – як про небажану, наперед непередбачувану, не прогнозовану подію. Подію, яку ми, на превели-

кий жаль, ініціювали своїм виваженим рішенням, поставивши на шальки терезів: об'єм **користі** для особи зокрема та людської спільноти загалом і **мізер** ймовірного несприятливого перебігу поствакцинального періоду, який у більшості випадків або з нею безпосередньо не пов'язаний, або спровокований програмними помилками при організації щеплень.

В одній з публікацій у визначенні поняття «вакцина» її названо «*комплексом, який поряд з необхідними для формування імунітету компонентами містить різні за хімічним складом баластні речовини і має побічну дію, що може викликати в організмі дитини розвиток патологічних реакцій*» [5]. Тобто, в самому визначенні заздалегідь закладено рівняння «вакцина = побічна дія». На нашу думку, більш коректним було б назвати вакцину імунобіологічним препаратом, введення якого в організм викликає імунну відповідь, що завершується формуванням захисту від інфекції. Безумовно, вакцина – комплекс з багатьма складниками. До складу навіть найдосконаліших, крім корисного антигену, входить ряд допоміжних речовин – як бажаних для формування виразної захисної реакції, так і не зовсім (нинішні технологічні умови ще не дозволяють цілком від них позбавитись):

- суспендуючі агенти (вода, фізрозчин);
- консерванти (сорбітол, гідролізований желатин);
- ад'юванти (підсилювачі, наприклад солі алюмінію);
- залишкові речовини (преципітати з живильних середовищ, антибіотики). Кількість цих додаткових речовин у сучасних вакцинальних препаратах зведена до мінімуму і вимагає обережного, зваженого їх застосування лише в окремих осіб з вираженою алергічною настроєністю до певних компонентів вакцин (*про що потрібно пам'ятати і ретельно читати інструкцію про склад вакцини*). Доказова база відсутності достовірного зв'язку не-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

сприятливих подій у поствакцинальному періоді з окремими складовими вакцин, за даними багатьох джерел, є достатньо великою, хоч це не виключає ймовірності появи досліджень протилежного характеру. Незаперечною є лише теза – зв'язок має бути доведеним з високим рівнем доказовості.

В одній з наших попередніх публікацій ми пропонували, враховуючи морально-етичні аспекти проблеми реагування дитячого організму на вакцинацію, «*всі зміни стану здоров'я дитини в поствакцинальному періоді... коли немає можливості доказово пов'язати зміни, що виникли, з вакцинальним препаратом, називати «патологічний стан, наявний у дитини», а часовий зв'язок з введенням тієї чи іншої вакцини вказати лише в анамнезі захворювання. Такий запис зменшить негативізм батьків до щеплень, особливо коли немає можливості довести об'єктивно причинно-наслідковий механізм даного відхилення в стані здоров'я дитини. Разом з тим, це буде причиною внутрішнього розслідування такого зв'язку....*» [2]. Тому хотілося б, щоб у висновках про розслідування поствакцинальних подій, часовий збіг з вакцинацією чітко домінував би в прикладах, що наводяться авторами окремих публікацій [5]. Адже, приклади історій хвороб засвідчують наявність загальних проблем, з якими стикаються лікарі-практики, коли в період після вакцинації виникають найрізноманітніші захворювання і створюється необхідність розслідування зв'язку чи його відсутності з введенням імунобіологічного препарату.

Проте, автори в обговоренні цих прикладів зазначають, що «*на введення вакцини організм дитини може реагувати, з одного боку, звичайними клінічними проявами, що відображають нормально перебігаючий вакцинальний процес, з іншого – аномальними, патологічними реакціями – ускладненнями...*» та «*вакцинація супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин; біохімічні та серологічні зсуви в поствакцинальному періоді – це зниження неспецифічного імунітету, сенсibilізація... У той же час вони діють так, що після вакцинації дитина майже беззахисна перед інτερкурентними інфекціями...*» [5]. Закономірно виникає кілька запитань: «Що таке вакцинальний процес?», «Що є відображенням нормально перебігаючого вакцинального процесу?», «Що слід розуміти під поняттям «аномальних, патологічних реакцій»?», «Чому вакцинація «супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин»? та «Чому «після вак-

цинації дитина майже беззахисна перед інτερкурентними інфекціями»?».

Діти до 1,5-річного віку знаходяться практично в постійному поствакцинальному періоді, тому практикуючі педіатри постійно стаються в своїй роботі із загрозою виникнення у своїх пацієнтів несприятливих подій в періоді після введення вакцини, які є збігом у часі. І у них має сформуватись чітка теоретично обґрунтована навичка в такого роду розслідуваннях, яка базується на знаннях ймовірності виникнення окремих (лише доказово доведених) реакцій, пов'язаних зі складом вакцин, порушенням правил їх зберігання, транспортування чи введення, конституційними особливостями у дітей тощо.

Для формування одностайності в питаннях висвітлення проблем поствакцинального періоду, мабуть, варто використовувати загальноприйняті поняття, визнані ВООЗ:

– **поствакцинальна реакція** – реакція, що викликана властивостями вакцини;

– **програмна помилка** – реакція, спричинена порушеннями в процесах поводження з вакцинами та введення вакцин;

– **збіг у часі** – зміни стану, що відбулись після імунізації, але не пов'язані з вакциною чи з процесом вакцинації (випадковий збіг);

– **реакція на ін'єкцію** – хвилювання, пов'язане зі щепленням, чи біль при введенні вакцини, але не спричинена вакциною/процесом вакцинації;

– **несприятливий прояв** – негативний наслідок без проведення оцінки причинно-наслідкового зв'язку;

– **несприятлива реакція** – негативний наслідок, що спровокований вакциною (чи препаратом) за наявності доказів причинно-наслідкового зв'язку.

Тому, з нашої точки зору, негативної оцінки заслуговує теза: «*Вакцинація супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин; біохімічні та серологічні зсуви в поствакцинальному періоді – це зниження неспецифічного імунітету і сенсibilізація (алергізація), які невіддільні від вакцинації, про це кожен повинен пам'ятати. У той же час вони діють так, що після вакцинації дитина майже беззахисна перед різними інτερкурентними інфекціями, які нашаровуються у цей період та знижують ефективність вакцинації. Отже, введення будь-якої вакцини призводить до глибоких, в першу чергу, прихованих змін, спрямованих на зростання титру антитіл, що забезпечують*

імунітет, і негативних зрушень, які супроводжуються зниженням неспецифічної імунологічної реактивності організму та розвитком сенсibiliзації» та наступна: «Під ускладненнями вакцинального процесу слід розуміти розвиток тяжких явищ, не притаманних звичайному вакцинному процесу, що фактично є «вакцинною хворобою», внаслідок і на тлі вакцинації. Ця хвороба розвивається в результаті спотворення та незвичайного перебігу вакцинного процесу або інших факторів: приєднання інфекції, активації дремаючої в організмі флори, загострення хронічних захворювань; нехтування протипоказаннями та помилками, допущеними в процесі вакцинації» [5]. Ці дві тези засвідчують наявність різночитань в поняттях вакцинального процесу загалом та тих подій, які можливі в поствакцинальному періоді. Вони також засвідчують глибоко замаскований, підсвідомий супротив деякої частини медичної громадськості всезагальному охопленню щепленнями та відсутність у них чіткого переконання у безпечності цього методу захисту населення від інфекційної патології.

Поза будь-якою потребою в дискусії – нетипова реакція у поствакцинальному періоді повинна бути ретельно розслідувана, і зв'язок її із імунологічним препаратом має бути об'єктивно доведеним. Якщо це алергічні реакції – визначенням рівня IgE, якщо гіперемія, набряк, інфільтрат – визначенням зв'язку із місцем ін'єкції, але обов'язково пов'язані з вакцинацією в часовому аспекті [6, 7].

Коли стан після вакцинації називається терміном «вакцинальна хвороба», що приводиться авторами, очевидно, за аналогією «сироваткова хвороба», варто звернутись до МКХ-Х і поставити всі крапки над «і» [5]. Консенсус з приводу застосування термінів для опису подій поствакцинального періоду ми уже навели раніше.

Зв'язок тяжких неврологічних порушень з вакцинами за багатьма аспектами є дискутабельним, навіть при збігу в часі цих уражень зі щепленнями, довести це важко, оскільки така ж клінічна картина може розвиватись і за відсутності вакцинації. Зв'язок тяжких неврологічних порушень (м'язова гіпотонія в поєднанні із загальмованістю чи втратою свідомості, судомою з гарячкою чи без неї, енцефалопатія, різноманітні неврологічні порушення, розумова відсталість і ДЦП) з кашлюковим компонентом вакцини залишається спірним, хоча ці проблемні стани збігаються у часі з введенням вакцини. Точнісінько така ж картина може розвинутиись і за відсутності щеплення.

«... дослідження з використанням сучасних статистичних і експериментальних методів не підтвердили причинно-наслідкового зв'язку між вакцинацією проти кашлюку і деякими реакціями, що їх приписують (включаючи симптом порушення уваги, гіперактивність, зниження здатності до навчання, аутизм, симптом раптової дитячої смерті). Очевидно, в певних випадках вакцинація є провокуючим фактором для більш раннього прояву цих реакцій (наприклад, судомою) у дітей, у яких вони однаково виникли б» [8]. Тому Національна консультативна Рада США по вакцинах зробила висновок, що даних для визначення чи є віддалені неврологічні порушення прямим наслідком гострих неврологічних розладів, пов'язаних з введенням АКДП, наразі недостатньо. Академія педіатрії і Консультативна Рада з імунізації служби громадської охорони здоров'я США згодні з цим висновком. Поширення застосування сьогодні безклітинного кашлюкового компоненту взагалі має зняти це питання [7, 9].

Побічні ефекти поліомієлітної вакцини розділяються на два варіанти: вакциноасоційований поліомієліт (ВАП) при використанні оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) та рідкісні алергічні реакції на компоненти інактивованої ПОЛІО-вакцини Солка та її сучасного варіанту з підвищеною імуногенністю (пов'язані з вмістом неоміцину, стрептоміцину, поліміксину В) [10]. За даними статистики, на території Російської Федерації щороку реєстрували не більше 10 випадків ВАП (з 1998 по 2004 рр. 86 випадків, або 1 випадок на 113000 первинних доз, здебільшого у дітей з імунодефіцитними станами) [11, 12]. У 80-ті роки минулого століття в США 1 випадок гострого в'язлого паралічу припадав на 2,5 млн доз ОПВ, в Латинській Америці – на 2,2 млн, в Білорусії – на 6 млн [13]. Зв'язок імунізації ПОЛІО-вакцинами із синдромом Гійєна-Барре не підтверджено [10]. За даними G. Tesovic, з 1988 по 1992 рр. у Хорватії після застосування тривакцини зареєстровано 90 випадків серозного менінгіту на 100 тис. щеплених [14]. В.Ф. Учайкін вказує на значно менший відсоток діагностики серозних менінгітів, пов'язаних в часі зі щепленнями проти паротитної інфекції, – 1 на 100-200 тис. вакцинованих [11]. Зв'язок вакцинації проти паротитної інфекції з виникненням серозного менінгіту багатьма дослідниками вважається спірним: «дискусія з приводу поствакцинального менінгіту не буде мати під собою достатнього підґрунтя до того часу, доки кожен такий випадок не буде підтверджено за

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

допомогою молекулярно-біологічного аналізу» [15]. Такої ж думки дотримується і Американський комітет з безпеки вакцин, зазначаючи, що «в повідомлених випадках серозних менінгітів у щеплених вакциною зі штаму Jeryl Lynn це неможливо» [16, 17]. Зв'язок імунізації проти гепатиту В із синдромом Гійєна-Барре, розсіяним склерозом та іншими демієлінізуючими захворюваннями не підтверджено [18, 19]. Проте існують повідомлення про посилення гіперчутливості сповільненого типу до антигенів мозку (зокрема до мієліну 5-100) у частини дітей, щеплених коровою вакциною, і тому цей факт потрібно враховувати при вирішенні питання вакцинації дітей з обтяженим анамнезом через можливу участь реакції сповільненого типу до мієліну в патогенезі демієлінізуючих захворювань [20].

Очевидним висновком з огляду наведених повідомлень є те, що для підтвердження чи виключення зв'язку змін у нервовій системі із введенням імунобіологічного препарату має бути використане молекулярно-біологічне дослідження, в усіх інших випадках це буде лише збіг у часі дебюту захворювання та вакцинації. Незаперечним є також і той факт, що такі несприятливі події після щеплення трапляються вкрай рідко. На цьому акцентують увагу і автори статті, демонструючи результати аналізу реєстрації несприятливих подій в поствакцинальному періоді в своїй області.

Нам дуже приємно, що окремі наші думки, опубліковані протягом 2008-2010 рр. в ряді провідних українських журналів, знайшли підтримку у колег із Донецька [5]. Безумовно, нині можливість незвичних реакцій практично на будь-яку вакцину загальновізнана. На превеликий жаль, повністю виключити ймовірність їх виникнення практично неможливо. Тому незвичні реакції в поствакцинальному періоді змушують лікарів у кожному конкретному випадку шукати відповідь на низку запитань:

1. Чи це реакція з функціональними (швидкоминучими) порушеннями діяльності органів, чи ускладнення з морфо-функціональними змінами?

2. Чи це ускладнення, чи нашарування гострого інфекційного захворювання?

3. З чим саме пов'язані патологічні зміни стану пацієнта: особливостями його організму, специфікою вакцинального препарату, технікою щеплення, умовами зберігання і транспортування (дотримання «холодового» ланцюга) імунобіологічних засобів тощо?

4. Чи слід фіксувати цей випадок незвичної реакції та які наслідки матиме його оприлюднення для персоналу, який проводив вакцинацію?

На жаль, й дотепер відсутні об'єктивні науково-обґрунтовані (протокольні) передбачувані ознаки ризику ймовірного виникнення незвичних реакцій та єдині критерії оцінки поствакцинального періоду. Не виникає сумнівів у потребі формування чітких критеріїв визначення кожного з можливих незвичних поствакцинальних станів з позиції доказової медицини для запобігання можливим конфліктним ситуаціям при проведенні масових щеплень [2].

З огляду на те, що питання оцінки поствакцинальних подій є перманентно актуальним у практиці лікарів усіх спеціальностей, пропонується винесення його на обговорення лікарської громадськості для вироблення однотайного ставлення до цієї проблеми. Ставлення, яке ґрунтується на засадах доказовості та відповідає підходам, визнаним у цивілізованому світі. Враховуючи морально-етичні аспекти проблеми реагування дитячого організму на вакцинацію, формування однотайного ставлення є надзвичайно актуальним. В Україні проблеми широкого спектру станів, що спостерігаються у дітей в поствакцинальному періоді, так чи інакше пов'язані зі застосуванням вакцин, є особливо чутливими через далеко не завжди обґрунтоване і професійне висвітлення в засобах масової інформації, тому усі наукові дискусії перенесімо на шпальти наших професійних видань.

Література

1. Железняков Г.Ф. Иммуномодулирующее действие вакцин: новые аспекты известной проблемы / Г.Ф. Железняков // Иммунология. – 2000. – №4. – С. 20-23.

2. Проблемні питання оцінки несприятливих подій у поствакцинальному періоді (огляд літератури) / [Л.А. Волянська, Л.М. Дмитраш, Л.В. Бугель та ін.] // Современная педиатрия. – 2010. – №1 (29). – С. 196-200.

3. Проблемні аспекти оцінки реакцій дитячого організму на профілактичні щеплення / [Л.А. Волянська, Л.Б. Романюк, Л.М. Дмитраш та ін.] // Ліки України. – 2008. – № 2 (118) додаток [березень]. – С. 39-43.

4. До питання правильності оцінки реакцій дитячого організму в поствакцинальному періоді / [Л.А. Волянська, Л.Б. Романюк, Л.М. Дмитраш та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 40-42.

5. Бобровицька А.І. Вакцинація – реакції та ускладнення / А.І. Бобровицька, Т.А. Біломеря // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 85-89.

6. Петров В.Ю. Вакцининдуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура у детей / В.Ю. Петров, Т.Г. Плахута, Г.И. Сосков // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 8-12.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

7. American Academy of Pediatrics: 2000 Red Book: Report of Committee on Infections Diseases, 25th ed./ Ed. by L.K.Pickering. – Elk Grove Village, 2000.
8. Иммунопрофилактика / [В.К. Таточенко, Н.А. Озерский, А.М. Федоров и др.]. – М., 2005. – 190 с.
9. Сухин М.В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики / М.В. Сухин // Эпидемиол. Вакцинопрофилактика. – 2005. – № 6 (25). – С. 17-21.
10. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control: Revised recommendation for routine poliomyelitis vaccination // MMWR. – 1999. – Vol. 48. – P. 590.
11. Учайкин В.Ф. Национальный календарь профилактических прививок: достоинства и недостатки / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2004. – № 2 (7). – С. 4-8.
12. Вундцеттель Н.Н. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, коклюша и столбняка: Автореф. дисс. ... к.м.н. / Н.Н. Вундцеттель. – М., 2006. – 19 с.
13. Розповсюдження в'ялих паралічів у період ерадикації поліомієліту / В.І. Задорожна, В.Ш. Бондаренко, П.В. Моїсєєва та ін. // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 65-71.
14. Tesovic G., Begovac J., Vass A. et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1541.
15. Сравнительная оценка нейровирулентности отечественной и зарубежных живых паротитных вакцин / [О.А. Максимова, В.Ф. Попов, Т.А. Бектимиров и др.] // Вопр. вирусол. – 2001. – № 5. – С. 31-35.
16. Colville N.A. Mumps meningitis and measles, mumps and rubella vaccine / N.A. Colville, S. Pugh // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 786.
17. Suglura A. Aseptic meningitis as a completion of mumps vaccinations / A. Suglura, A. Yamada // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1991. – Vol. 10, N 3. – P. 209-213.
18. Hepatitis B and central nervous system demyelinating diseases / [N.A. Halsey, P. Duclos, P. van Damme et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1999. – Vol. 18. – P. 23-24.
19. American Academy of Pediatric, Committee on Infections Diseases. The relationship between pertussis vaccine and central nervous system sequelae // Continuing assessment, Pediatrics. – 1996. – Vol. 97. – P. 279-281.
20. Иммунопрофилактика целевых инфекций у детей: Об. метод. рекомендаций и пособий для врачей / [С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.А. Лакоткина и др.]. – СПб., 1998. – С. 17-18.

VACCINATION – REACTIONS AND COMPLICATIONS. INVITATION FOR DISCUSSION

L.A. Volyanska, L.M. Dmytrash

SUMMARY. A review of publications on the analysis of causality of adverse events in post-vaccination period. Invited to the scientific discussion on this issue.

Key words: vaccination, reactions, complications.

Отримано 29.11.2011 р.

Шановні колеги!

10-11 жовтня 2012 р. у м. Судак (АР Крим) відбудеться всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю і Пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД».

Матеріали конференції публікуватимуться в одноіменному збірнику. Редакційні вимоги будуть надіслані в травні на адресу обласних і АР Крим науково-медичних товариств інфекціоністів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – (0352) **52-47-25**,
доц. **Олег Любомирович Івахів** – (0352) **25-19-66** служб., моб. **050-377-59-85**.
Факс: (0352) **52-72-69**. E-mail: olivakhiv@ukr.net або infecdis@ukr.net