

Тбилисский Государственный медицинский университет

На правах рукописи

Тамара Меликия

Поствакцинальные ревматические осложнения и реакции у детей

14.00.39

Ревматология

А в т о р е ф е р а т

Диссертации представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Тбилиси
2006

Работа выполнена в Педиатрической клинике ТГМУ

Научный руководитель – **Манана Жвания**, доктор
медицинских наук, профессор

Научный консультант - **Манана Каландадзе** кандидат
медицинских наук

Официальные оппоненты: - **Лали Киласониа** доктор
медицинских наук,
профессор(14.00.39)

Кетеван Барабадзе доктор
медицинских наук,
профессор(14.00.09)

Защита диссертации состоится _____ 2006 года
_____ часов в Тбилиском государственном медицинском университете
на заседании диссертационного совета m 14.01 №7 (0177, Тбилиси, проспект Важа-
Пшавела, 33).

Ознакомиться с диссертацией можно в библиотеке Тбилиского государственного
медицинского университета (0160, Тбилиси, проспект Важа-Пшавела, 29).

Автореферат разослан _____ 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

М. Джикия

Актуальность проблемы

Многолетняя мировая практика доказала эффективность вакцинации в борьбе со многими заболеваниями (Reinert P, Soubeyrand B, 2003), однако в некоторых случаях имеют место поствакцинальные реакции и осложнения (Maillefert JF, 1999); Причиной высокой реактогенности активной иммунизации, развития вакциноассоциированных заболеваний, может стать неполноценность иммунологического статуса организма, обусловленная генетическими, неблагоприятными экологическими, экономическими и социальными условиями, психоэмоциональной напряженностью и нерациональным питанием (Н.В. Медуницын, 1999). На фоне отмеченного нередко развиваются иммунодефицитные состояния, которые часто связаны с поражением ЦНС, тимомегалией, нарушенным питанием, перенесенными заболеваниями и др. В то же время необходимо отметить, что довольно часто проведение профилактических прививок происходит в продромальном периоде той или иной нозологической единицы, что, в случае неадекватной оценки состояния ребенка, вызывает с одной стороны – провоцирование начала заболевания, а с другой стороны усугубляет тяжесть его течения. Иммунодефицитные состояния детей, сформировавшиеся на фоне существующих в Грузии социально-экономических условий, частые и в некоторых случаях тяжелые осложнения после профилактических прививок, формирование отдельных прогрессирующих системных заболеваний поставило на повестку дня изучение вопросов поствакцинальных реакций и осложнений, а также разработку профилактических мероприятий среди актуальных вопросов клинической и теоретической медицины.

Необходимо правильное определение показаний и противопоказаний иммунизации и их выявлений, до проведения вакцинации, детей с осложненным анамнезом (З.М. Михайлова, Л.Г. Афолина (1986) (М.К. Костинов, 1993; С.М. Харит и др., 1996). Для этого необходимо изучение анамнестических данных пациентов и в том числе выявление предикторов осложнений.

Помимо анамнестических и клинических данных гематологические и иммунологические индексы имеют определенное значение с точки зрения прогнозирования поствакцинальных реакций и осложнений. Таким образом, особый интерес вызывает оценка этих показателей.

Цель исследования

Оценка показателей поствакцинальных ревматических и других осложнений и реакций и прогнозирование риска выявления на основе инициальных характеристик.

Задачи исследования:

1. Определение риск-факторов развития у детей ревматических и других осложнений и реакций в поствакцинальном периоде и оценка относительного шанса осложнений для каждого отдельного фактора
2. Создание системы прогнозирования развития поствакцинальных ревматических и других осложнений и реакций
3. Изучение иммунологических показателей у детей при поствакцинальных ревматических и других осложнениях.
4. Определение информативности гематологических и иммунологических параметров при поствакцинальных ревматических и других осложнениях у детей.

Научная новизна работы

Впервые в детской популяции Грузии:

- установлены риск-факторы формирования ревматических и других осложнений и реакций в поствакцинальном периоде и оценен относительный шанс осложнений для каждого отдельного фактора;
- создана система прогнозирования развития ревматических и других осложнений и реакций в поствакцинальном периоде.
- изучены иммунологические показатели при ревматических и других осложнениях в поствакцинальном периоде
- определена информативность гематологических и иммунологических параметров ревматических и других осложнений в поствакцинальном периоде.

Практическая ценность работы

Полученные нами результаты помогут выделить группу риска детей с ревматическими и другими осложнениями и реакциями в поствакцинальном периоде и будут способствовать их прогнозированию.

Практические рекомендации основанные на результатах работы будут использованы для превенции поствакцинальных ревматических осложнений и реакций.

Основные положения, выносимые на защиту:

- при развитии у детей ревматических заболеваний и других осложнений и реакций в поствакцинальном периоде имеет место изменение иммунореактивности организма, для оценки которого информативными являются показатели клеточного и гуморального иммунитета, гематологические и иммунологические индексы;

- предикторами развития у детей ревматических заболеваний и других осложнений и реакций в поствакцинальном периоде являются акушерско-гинекологический анамнез матери, показатели развития ребенка, искусственное питание, наследственная отягощенность, частая заболеваемость до прививки, нарушение срока проведения прививки;

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в педиатрической клинике ТГМУ.

Публикации

На основе диссертации опубликовано 5 научных работ.

Апробация диссертационной работы

Основные положения работы доложены на объединенном заседании кафедры специализации в педиатрии ТГМУ и ревматологического отделения 17 мая 2006 года; Протокол №537/324 и на заседании ассоциации педиатров Грузии 30 мая 2006 года; Протокол №5.

Объем и структура диссертационной работы

Работа представлена на грузинском языке на 122 страницах, состоит из: Введения, Обзора литературы, 5 глав собственных исследований, анализа полученных результатов, списка использованной литературы. В работе представлены 14 диаграмм, 30 таблиц.

Материалы и методы исследования

Нами ретроспективно проведен анализ 150 истории детей возрасте от 2-х месяцев до 14-и лет из контингента педиатрической клиники ТГМУ с поствакцинальными осложнениями и реакциями, в том числе 46 пациентов с развитием или выявлением тех или иных ревматических осложнений после прививки (16 – больных с ревматизмом, 13 – с геморрагическим васкулитом, 7 – с реактивным артритом 6 – поражением сердца другого генеза, 3 – с ювенильным ревматоидным артритом 1 – с узелковым периартериитом,); 41 пациентов, у которых после прививки отмечалась респираторная патология (18 больных – острыми инфекциями нижних дыхательных путей, 15 – пневмония, 8 – острыми инфекциями верхних дыхательных путей). 63 пациента с развитием или выявлением местных и общих реакций, в том числе: гиперемия кожи на месте инъекции, инфильтрация мягких тканей, температурные и аллергические реакций, гиперплазия региональных лимфатических узлов, транзиторная артралгия, фебрильные судороги, энцефалопатия. Контрольную группу составили данные 108 детей того же возраста, которым были проведены прививки без осложнений. Были изучены следующие гематологические индексы: лейкоинтоксикационный индекс, лимфоцитарный индекс, индекс иммунореактивности, индекс ядерного сдвига, коэффициент резистентности, лимфоцитарно-эозинофильное соотношение, лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент, нейтрофильно-моноцитарный коэффициент, соотношение лейкоцитов и СОЭ, индекс сдвига лейкоцитов.

Нами так же были изучены иммунологические показатели и следующие иммунологические индексы: В/Т, IgM/B, IgG/B, IgA/B, глобулин-лимфоцитарное соотношение и IgG+IgA+IgM. Оценка клеточного иммунитета проводилась по соотносительным показателям лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), фенотипирование лимфоцитов проводилась мультипараметральным двухцветным методом иммунофлуоресцентного анализа при окрашивании моноклонными антителами FITS – с фрагментом конъюгированной анти-крысы F(ab)₂, на проточном цитофлуорометре с конъюгированным флуоресцеин изотиоцианит фикоэритрином. В лимфоциты были определены с помощью образования комплементарных розеток.

Концентрацию **A**, **M** и **G** иммуноглобулинов мы определяли методом радиальной диффузии по Манчини (“Reman”-Москва). Оценка неспецифической резистентности проводилась латекс-реакцией фагоцитоза, определением фагоцитарного показателя (ФП) и фагоцитарного индекса (ФИ), количество циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации.

Для установления риска осложнения были оценены социально-биологические факторы, гинекологический анамнез матери и родов, перенесенные заболевания и инфекции, инициальные факторы пациента. Было проведено ретроспективное контролируемое исследование, тип исследования – случай-контроль. Были вычислены частота факторов в обеих группах, а затем определена статистическая оценка различий между отдельными признаками. Был оценен относительный шанс осложнений и доверительный интервал в соответствии с каждым фактором [Флетчер 2000].

Различие между группами оценивалось по коэффициенту Стьюдента для количественных показателей ($t > 1,96$; $p < 0,05$), а для качественных показателей по критерию χ^2 (Pearson). ($\chi^2 > 3,84$, $p < 0,05$). При оценке количественных показателей вычисляли среднее квадратическое отклонение, при сравнении оценивали равенство

дисперсий по Левену (Levene's Test), математическое обеспечение осуществлялось с использованием пакета программ SPSS 11-5.

Результаты и обсуждение

Поствакцинальные местные и общие реакции имели место после следующих прививок – ДТК₁+ОПВ₁+Вгепатит₁ -9 больных, ДТК₂+ОПВ₂+Вгепатит₂ – 12 , ДТК₃+ОПВ₃ – 10 больных, корь₁+ инфекционный паротит – 9, ДТК₄+ОПВ₄ – 10, ВСГ₂+ ДТ₁+ОПВ₅+корь₁ – 5, ТД₁ – 3. В гепатит₃ – 5.

Выявление ревматических заболеваний совпало со следующими профилактическими прививками: - В гепатит – 5 больных, корь+инфекционный паротит – 5, ДТК₄+ОПВ₄ – 12, ВСГ₂+ ДТ₁+ОПВ₅+корь₂ – 15, ТД₂ – 9. Осложнения со стороны дыхательной системы имели место после следующих прививок – ДТК₁+ОПВ₁+Вгепатит₁ -5 больных, ДТК₂+ОПВ₂+Вгепатит₂ – 9 , ДТК₃+ОПВ₃ – 6, ДТК₄+ОПВ₄–11, корь₁+ инфекционный паротит – 5, ВСГ₂+ ДТ₁+ОПВ₅+корь₂ – 5. Необходимо отметить также, что в ряде случаев имело место нарушение календаря прививок.

Среди обследованных изученных нами пациентов, у которых после прививок было выявлено то или иное ревматическое заболевание (Таблица 1), преобладали дети, семьи которых

Таблица 1
Статистическая оценка поствакцинальных ревматических осложнений.

Анамнез ребенка и родителей		Частота при ревматических заболеваниях	Частота в контроле	χ^2
Тяжелое социальное положение		13.04	3.70	3.22
Низкий уровень образования		19.57	7.41	3.70
Возраст отца >45 лет		8.70	0.93	3.97
Ревматические заболевания среди родственников I-II степени		26.09	3.70	15.04
Акушерско-гинекологический анамнез матери	Мертворождаемость	17.39	0.93	13.04
	Нарушение менструального цикла	23.91	4.63	10.90
	Генитальные заболевания	41.30	12.96	13.75
	Аллергия алиментарная	23.91	5.56	9.28
	Аллергия на медикаменты	17.39	2.78	8.30
	Аллергические заболевания-другие	17.39	4.63	5.25
	Гипертензия	17.39	4.63	5.25
	Анемия	41.30	18.52	7.69
	Хронические инфекции	32.61	7.41	14.20
	Токсикоз в I половине беременности	56.52	29.63	8.82
	Признаки прерывания беременности в I половине беременности	41.30	11.11	16.46
	Признаки прерывания беременности во II половине беременности	8.70	0.93	3.97
	Гипоксия плода	43.48	22.22	6.14
	Патология плаценты	17.39	4.63	5.25
Принятые во время беременности медикаменты	Кесарево сечение	34.78	7.41	16.35
	Загрязненные околоплодные воды	23.91	4.63	10.90
	Противовирусные	17.39	4.63	5.25
	Действующие на систему гемостаза	58.70	29.63	10.33
	Сохраняющие плод в I половине беременности	41.30	14.81	11.43
	Сохраняющие плод во II половине беременности	8.70	0.93	3.97
	Витамины	50.00	18.52	14.36
	Антигистаминные	34.78	0.93	34.29
	Антибактериальные	34.78	3.70	24.89
	Аспирация	26.09	1.85	20.09

Желтуха новорожденных	32.67	8.33	12.66
Искусственное питание	50.00	10.19	27.46
Позднее прикладывание к груди	34.78	3.70	24.89
Отставание в весе	17.39	1.85	10.40
Лишний вес	26.09	3.70	15.04
Частая заболеваемость	34.78	9.26	13.21
Рецидивирующий бронхит	23.91	8.33	5.62
Хронический декомпенсированный тонзиллит	69.57	6.48	64.59
Затяжное течение инфекций	17.39	0.93	13.04
Энтерит и энтероколит	32.61	1.85	28.02
Гельминтоз	17.39	5.56	4.13
Гиповитаминоз	26.09	0.93	23.27
Рахит	0.00	13.89	5.59
Болезни кожи и слизистых оболочек	15.22	0.93	10.63
Тонзилэктомия	8.70	0.93	3.97
Частое применение антибактериальных препаратов	43.48	4.63	33.00
Вирусные инфекции верхних дыхательных путей	15.22	1.85	8.18
Заболевания в течение 4 недель до вакцинации	43.48	13.89	46.05
Нарушение календаря прививок	32.61	9.26	11.27

находились в тяжелом социальном положении, родители отличались низким уровнем образования; в анамнезе матери отмечалась достоверно высокая частота мертворождаемости, лишний вес матери, генитальные заболевания, аллергия (на пищевые продукты, медикаменты, аллергические заболевания), гипертензия, гипотензия, анемия, острые инфекции, хронические инфекции, прием медикаментов в периоде беременности (противовирусные, действующие на систему гемостаза, сохраняющие плод в I половине беременности, сохраняющие плод во II половине беременности, витамины, антигистаминные препараты). Значимым оказался токсикоз в I половине беременности, признаки прерывания беременности в I и II половине в интранатальном периоде, гипоксия плода, патология плаценты, кесарево сечение, загрязненные околоплодные воды, аспирация, возраст отца >45 лет.

В группе поствакцинальных ревматических осложнений была значимо высокая частота тех пациентов, у родственников I-II степени которых наблюдались ревматические заболевания, желтуха новорожденных, искусственное питание, а также анамнез пациента – отставание в весе, лишний вес, частая заболеваемость, затяжное течение инфекций, бронхит, тонзиллит, энтерит и энтероколит, гельминтоз, гиповитаминоз, рахит, инфекционные заболевания кожи и слизистых оболочек, тонзиллэктомия, прием антибактериальных препаратов, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, различные заболевания в течение 4-х недель до вакцинации.

Оценка относительного шанса формирования поствакцинальных ревматических заболеваний дана в таблице 2.

Как видно из таблицы, относительный шанс осложнений повышается из-за осложненного акушерского и гинекологического анамнеза матери, принятия медикаментов в период беременности. Из анамнестических факторов пациента риск повышают инфекционные заболевания, частая заболеваемость, что коррелирует с приемом антибактериальных препаратов.

Относительный шанс формирования поствакцинальных ревматических заболеваний особенно высок в тех случаях, когда имеет место генетическая предрасположенность к ревматологическим заболеваниям и заболевания в течение 4-х недель до вакцинации. Относительный шанс осложнений повышает нарушение сроков вакцинации.

Оценка относительного шанса развития ревматических осложнений в поствакцинальном периоде

Анамнез ребенка и родителей		OR	95%CI	
Анамнез пациента	Аспирация	18.71	3.99	51.55
	Желтуха новорожденных	5.32	2.12	28.44
	Искусственное питание	8.82	3.77	45.77
	Анамнез пробанда – отставание в весе	11.16	2.27	31.13
	Лишний вес	9.18	2.27	33.69
	Частая заболеваемость	5.23	2.15	29.10
	Рецидивирующий бронхит	3.46	1.32	20.66
	Хронический декомпенсированный тонзиллит	32.98	12.25	128.98
	Энтерит и энтероколит	25.65	5.56	70.27
	Гельминтоз	3.58	1.17	18.03
	Гиповитаминоз	37.76	4.74	82.30
	Рахит	7.38	3.33	43.68
	Болезни кожи и слизистых оболочек	19.21	2.29	41.28
	Тонзиллектomia	10.19	1.11	21.39
	Частое применение антибактериальных препаратов	15.85	5.43	59.84
	Вирусные инфекции верхних дыхательных путей	9.51	1.89	26.67
	Заболевания в течение 4 недель до вакцинации	51.77	6.58	113.23
	Нарушение календаря прививок	4.74	1.94	27.02

Оценка фактора риска во время осложнений со стороны дыхательной системы приведена в таблице 3.

Таблица 3

Статистическая оценка факторов риска поствакцинальных респираторных осложнений.

Факторы риска		Частота в группах с респираторными осложнениями	Частота в контроле	χ^2
Тяжелое социальное положение		26.83	2.78	17.47
Низкий уровень образования		53.66	6.48	39.24
Возраст отца >45 лет		26.83	4.63	13.05
Ревматические заболевания среди родственников I-II степени		21.95	4.63	8.54
Акушерско-гинекологический анамнез матери	Неонатальная смертность	21.95	1.85	14.74
	Генитальные инфекции	26.83	10.19	5.29
	Гипертензия	19.51	4.63	6.50
	Анемия	43.90	18.52	8.79
	Острые инфекции	63.41	37.04	7.35
	Хронические инфекции	9.76	7.41	0.02
	Токсикоз в I половине беременности	58.54	29.63	9.39
	Гипоксия плода	51.22	22.22	10.52
	Переношенная беременность	12.20	0.93	7.07
	Стимуляция родовой деятельности	7.32	25.93	5.17
Прем медика-ментов во время беременности	Антибактериальные	17.07	3.70	5.94
	Противовирусные	31.71	4.63	18.04
	Витамины	41.46	18.52	7.20
Анамнез пациента	Аспирация	19.51	1.85	12.12
	Поствакцинальные осложнения у братьев и сестер	14.63	1.85	7.21
	Недоношенность	17.07	3.70	5.94
	Врожденные инфекции	24.39	1.85	17.46
	Повреждения ЦНС	36.59	2.78	28.88

	Искусственное питание	39.02	10.19	14.77
	Отставание в весе	24.39	1.85	17.46
	Частая заболеваемость	39.02	9.26	16.27
	Бронхит	36.59	8.33	15.53
	Пневмония	26.83	1.85	20.25
	Затяжное протекание инфекций	12.20	0.93	7.07
	Гиповитаминоз	4.88	0.93	0.78
	Рахит	43.90	13.89	13.83
	Тимомегалия	17.07	1.85	9.60
	Болезни кожи и слизистых оболочек	14.63	0.93	9.60
	Применение антибактериальных препаратов	19.51	4.63	6.50
Нарушение календаря прививок		29.27	9.26	7.93

При респираторных осложнениях по сравнению с контролем отмечалась достоверно высокая частота тех пациентов, в семьях которых отмечалось тяжелое социально-экономическое положение и родители отличались низким уровнем образования. В семьях также отмечались поствакцинальные осложнения у братьев и сестер, лишний вес матери, высокая частота неонатальной смертности, генитальные инфекции, гипертензия, анемия, острые и хронические инфекции, токсикоз в I половине беременности, гипоксия плода, переношенная беременность, стимуляции родовой деятельности.

Из анамнеза пациентов информативными являлись: аспирация, поствакцинальные осложнения у братьев и сестер, недоношенность, врожденные инфекции, легкая форма повреждения ЦНС, искусственное питание, отставание в весе, частая заболеваемость, бронхит, пневмония, затяжное течение инфекций, гиповитаминоз, рахит, тимомегалия, болезни кожи и слизистых оболочек, применение антибактериальных препаратов.

Высокой частотой отличалось нарушение календаря прививок.

Относительный шанс поствакцинальных респираторных заболеваний приведен в таблице 4.

Таблица 4

Оценка относительного шанса поствакцинальных респираторных осложнений

Факторы риска		OR	95%CI	
Тяжелое социальное положение		12.83	3.36	41.65
Низкий уровень образования		16.71	6.26	70.35
Лишний вес матери		7.55	2.43	
Неблагоприятные экологические факторы -места проживания		5.79	1.81	31.28
Акушерско-гинекологический анамнез матери	Неонатальная смертность	14.91	3.06	25.05
	Генитальные инфекции	3.23	1.27	41.34
	Гипертензия	4.99	1.53	22.34
	Анемия	3.44	1.57	22.21
	Острые инфекции	2.95	1.40	29.05
				33.86
	Хронические инфекции	1.35	0.38	12.53
	Токсикоз в I половине беременности	3.35	1.59	33.89
	Гипоксия плода	3.68	1.72	32.37
	Переношенная беременность	14.86	1.68	31.51
	Стимуляция родовой деятельности	0.23	0.06	35.96
медикаменты принятые во время беременности	Антимикробные	5.35	1.48	21.39
	Противовирусные	9.56	3.14	38.38
	Витамины	3.12	1.42	27.32
Анамнез пациента	Аспирация	12.85	2.60	35.78
	Поствакцинальные осложнения у братьев и сестер	9.09	1.75	25.60
	Недоношенность	5.35	1.48	21.39

	Врожденные инфекции	17.10	3.56	47.25
	Повреждения ЦНС	20.19	5.44	63.95
	Искусственное питание	5.64	2.33	33.00
	отставание в весе	17.10	3.56	47.25
	Частая заболеваемость	6.27	2.54	34.59
	Бронхиты	6.35	2.50	33.63
	Пневмония	19.43	4.08	53.55
	Затяжное течение инфекций	14.86	1.68	31.51
	Гиповитаминоз	5.49	0.48	10.97
	Рахит	4.85	2.13	32.99
	Тимомегалия	10.91	2.16	30.54
	Болезни кожи и слизистых оболочек	18.34	2.13	39.18
	Применение антибактериальных препаратов	4.99	1.53	22.21
Нарушение календаря прививок		4.06	1.59	25.04

Относительный шанс поствакцинальных респираторных осложнений высок в случае низкого социально-экономического уровня и уровня образования, тяжелого акушерско-гинекологического анамнеза матери, частой заболеваемости, в случае частого приема антибактериальных препаратов. Относительный шанс возрастает вследствие контакта вакцинированного с инфекцией и нарушение сроков вакцинации.

На основе проведенного исследования было составлено интегральное уравнение оценки риска для прогнозирования поствакцинальном периоде как ревматических заболеваний так и респираторных осложнений.

В результате анализа выявились значимые факторы для прогнозирования КДФ, которые даны в таблицах 5 и 6.

Коэффициент канонико-дискриминантных функций для оценки риска формирования ревматических заболеваний представлены в таблице 5

Таблица 5

Коэффициенты канонико-дискриминантных функций при формировании ревматических осложнений.

Предикторы осложнений		КДФК
Тяжелое социальное положение		1.16
Низкий уровень образования		0.22
Ревматические заболевания среди родственников I-II степени		0.75
Акушерско-гинекологический анамнез матери	Генитальные заболевания	0.31
	Аллергия на пищевые продукты	1.34
	Аллергические заболевания	0.04
	Гипертензия	1.28
	Анемия	0.41
	Хронические инфекции	1.04
	Токсикоз в I половине беременности	0.72
	Прием противомикробных медикаментов	1.20
	Прием медикаментов действующих на систему гемостаза	0.39
	Прием медикаментов для сохранения беременности	0.79
Анамнез пациента	Аспирация	2.51
	Желтуха новорожденных	1.33
	Искусственное питание	0.40
	Лишний вес	0.47
	Тонзиллит	0.80
	Затяжное течение инфекций	1.06
	Энтерит и энтероколит	0.95
Гельминтоз	0.58	

	Рахит	0.82
	Болезни кожи и слизистых оболочек	1.13
	Патология в течение 4 недель до вакцинации	1.15
	Нарушение календаря прививок	0.71
	(Constant)	-2.71

Дискриминантная функция помещена (-1.4600; 3.4278), когда она близка к минимальной, риск осложнения минимален.

Коэффициент канонико-дискриминантных функций при респираторных осложнениях приведен в таблице 6.

Таблица 6

Коэффициент канонико-дискриминантных функций при респираторных осложнениях

Предикторы осложнений		КДФК
Тяжелое социальное положение		3.67
Лишний вес матери		1.41
Вредные экологические факторы места проживания		0.46
Факторы беременности и родов	Гипертензия	0.35
	Острые инфекции	0.36
	Прием противопаразитарных медикаментов	1.55
	Прием медикаментов для сохранения беременности	2.57
	Токсикоз в I половине беременности	0.57
	Гипоксия плода	0.59
	Затяжная беременность	1.28
Анамнез пациента	Аспирация	1.17
	Врожденные инфекции	0.70
	Легкая форма повреждений ЦНС	1.00
	Искусственное питание	0.23
	Частая заболеваемость	0.28
	Пневмония	0.21
	Рахит	0.77
	Тимомегалия	2.66
	Вирусные инфекции верхних дыхательных путей	1.15
	Патология в течение 4 недель до вакцинации	1.21
	Нарушение календаря прививок	0.27
	(Constant)	-3.04

Дискриминантная функция помещена (-1.8324; 4.8268).

Показатели линейной дискриминантной функции дают возможность определить дискриминантную функцию в любом конкретном случае. Значение КДФ коэффициента можно вставить в КДФ уравнение, $D=X_0+X_1+X_2+...X_n$, в результате чего в формуле мы получим вероятность осложнения для конкретного заболевания:

$$P = \frac{1}{1+e^{-D}}$$

$e=2,7$

если $P>0.5$ вероятность осложнения высока.

Таким образом, поствакцинальные осложнения определяются материнскими факторами и анамнезом пациента, заболеваемостью до прививки и нарушением календаря прививок.

Иммунные показатели при осложнении со стороны дыхательной системы представлены в таблице 8. Как видно из таблицы в группе осложнений со стороны дыхательной системы, по сравнению с контрольной группой имеет место снижение CD3 и CD4, в это же время CD8 значимо не изменяется. Уменьшался индекс иммунорегуляции.

Понижался уровень **B** лимфоцитов, фагоцитарный %, циркулирующие иммунные комплексы. Изменение гуморального звена иммунитета затрагивало различные классы иммуноглобулинов. Имело место повышение уровня **IgG** и **IgA** уменьшение **IgM**.

Иммунные показатели в случае формирования ревматических заболеваний представлены в таблице 7.

В группе с ревматическими осложнениями по сравнению с контрольной имело место значимое уменьшение CD3, также отмечалась тенденция к повышению уровня CD4 и CD8, значимо повышался индекс иммунорегуляции, повышение B лимфоцитов указывает на активизацию гуморального иммунитета, что выражалось нарастанием уровня иммуноглобулинов. Увеличивалось фагоцитарное число и уменьшался фагоцитарный индекс.

Таблица 7

Статистическая оценка иммунологических показателей при формировании поствакцинальных ревматических осложнений.

Иммунологические показатели	контрольная группа		группа с ревматическими осложнениями		t	p
	M среднее	SD	M среднее	SD		
CD3	65.90	6.735	51.24	11.259	9.99	0.0000
CD4	41.13	5.863	44.35	19.637	-1.55	0.1223
CD8	22.48	5.002	22.91	5.796	-0.44	0.6612
CD4/CD8	1.93	0.546	2.63	0.575	-7.05	0.0000
B лимфоциты	18.11	5.261	24.39	6.079	-6.47	0.0000
Nk	15.49	3.003	17.61	3.997	-3.61	0.0004
Фагоцитарное число	6.26	2.115	7.20	2.448	-2.27	0.0260
Фагоцитарный процент	72.77	8.687	69.35	10.985	2.06	0.0410
IgG	7.72	2.757	20.89	8.590	-14.34	0.0000
IgA	1.37	0.560	2.58	1.097	-9.08	0.0000
IgM	1.52	0.302	4.34	8.656	-3.40	0.0009
Циркулирующие иммунные комплексы	38.75	10.051	31.74	6.438	4.36	0.0000

Таблица №8

Статистическая оценка иммунологических показателей при поствакцинальных осложнениях со стороны дыхательной системы.

Иммунологические показатели	контрольная группа		группа с осложнениями со стороны дыхательной системы		t	p
	M среднее	SD	M среднее	SD		
CD3	65.90	6.735	42.90	8.933	16.94	0.0000
CD4	41.13	5.863	27.49	3.729	13.86	0.0000
CD8	22.48	5.002	21.44	5.301	1.09	0.2802
CD4/CD8	1.93	0.546	0.86	0.497	11.35	0.0000
B лимфоциты	18.11	5.261	15.04	10.090	2.42	0.0168
Nk	15.49	3.003	13.10	4.317	3.26	0.0019
Фагоцитарное число	6.26	2.115	7.22	3.298	-2.10	0.0375
Фагоцитарный процент	72.77	8.687	67.32	5.858	3.71	0.0003
IgG	7.72	2.757	12.82	7.842	-5.89	0.0000
IgA	1.37	0.560	2.31	1.728	-5.05	0.0000
IgM	1.52	0.302	1.22	0.612	3.95	0.0001
Циркулирующие иммунные комплексы	38.75	10.051	15.07	16.663	10.57	0.0000

На следующем этапе исследования нами были изучены средние значения лабораторных и иммунологических индексов при осложнениях после прививок ревматическими заболеваниями (Таблица 9).

Таблица 9

Статистическая оценка средних значений лабораторных и иммунологических индексов после прививок при ревматических осложнениях

	контрольная группа		группа с осложнениями со стороны ревматических осложнений		T	p
	M	SD	M	SD		
Лейкоинтоксикационный индекс	0.649	0.272	0.255	0.179	9.039	0.000
Лимфоцитарный индекс	0.417	0.189	1.069	0.659	9.456	0.000
Индекс иммунореактивности	3.578	1.572	5.510	1.937	5.980	0.000
Индекс ядерного сдвига	0.106	0.052	0.118	0.040	1.551	0.124
Коэффициент резистентности	0.464	0.222	1.185	0.689	9.781	0.000
Лимфоцитарно-эозинофильное соотношение	8.240	5.450	16.194	11.123	5.956	0.000
Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент	3.168	1.626	5.042	1.739	6.236	0.000
Нейтрофильно-моноцитарный коэффициент	7.890	3.350	5.691	2.465	4.010	0.000
Соотношение лейкоцитов и СОЭ	1.860	1.283	0.684	0.496	6.019	0.000
Индекс сдвига лейкоцитов	0.116	0.036	0.173	0.057	7.558	0.000
B/T	0.134	0.035	0.242	0.121	8.492	0.000
IgM/B	0.020	0.008	0.090	0.182	3.430	0.001
IgG/B	0.154	0.060	0.447	0.263	10.975	0.000
IgA/B	0.027	0.012	0.053	0.025	8.385	0.000
IgG+IgA+IgM	0.212	0.073	0.590	0.290	12.711	0.000

В группе осложнений с ревматическими заболеваниями по сравнению с контрольной группой из гематологических индексов значимо уменьшается лейкоинтоксикационный индекс и соотношение СОЭ и нейтрофильно-моноцитарный коэффициент. Все иммунологические индексы значимо увеличены.

На следующем этапе исследования нами были оценены средние значения гематологических и иммунологических индексов при осложнениях со стороны дыхательной системы. Средние значения лабораторных и иммунологических индексов при осложнениях со стороны дыхательной системы после прививок даны в таблице 10

Таблица 10

Статистическая оценка средних значений лабораторных и иммунологических индексов при осложнениях дыхательной системы после прививок.

	контрольная группа		группа с осложнениями со стороны дыхательной системы		T	p
	M	SD	M	SD		
Лейкоцитарный индекс	0.649	0.272	0.252	0.168	8.634	0.000
Лимфоцитарный индекс	0.417	0.189	1.511	0.492	19.616	0.000
Индекс иммунореактивности	3.578	1.572	12.859	11.538	8.202	0.000
Индекс ядерного сдвига	0.106	0.052	0.168	0.085	5.313	0.000

Коэффициент резистентности	0.464	0.222	1.791	0.704	17.473	0.000
Лимфоцитарно-эозинофильное соотношение	8.240	5.450	30.174	19.130	10.817	0.000
Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент	3.168	1.626	12.183	10.705	8.537	0.000
Нейтрофильно-моноцитарный коэффициент	7.890	3.350	7.970	5.888	0.104	0.918
Соотношение лейкоцитов и СОЭ	1.860	1.283	1.125	1.205	3.236	0.002
Индекс сдвига лейкоцитов	0.116	0.036	0.136	0.084	2.053	0.042
В/Т	0.134	0.035	0.404	0.141	18.538	0.000
IgM/B	0.020	0.008	0.022	0.012	5.119	0.000
IgG/B	0.154	0.060	0.227	0.128	4.691	0.000
IgA/B	0.027	0.012	0.043	0.042	3.596	0.000
IgG+IgA+IgM	0.212	0.073	0.292	0.158	4.207	0.000

Из всех гематологических индексов группы с осложнениями со стороны дыхательной системы по сравнению с контрольной группой значимо увеличены все индексы, за исключением соотношения лейкоцитов и СОЭ и индекса лейкоинтоксикации. Среди иммунологических индексов наблюдалось значимое увеличение средних значений всех индексов.

Таким образом, средние показатели гематологических и иммунологических индексов не зависят от вида поствакцинальных реакций и осложнений. В обеих группах наблюдалась одинаковая закономерность.

В ы в о д ы :

1. Относительный шанс формирования поствакцинальных ревматических осложнений возрастает за счет социальных факторов, акушерско-гинекологического анамнеза матери, а также анамнестических данных пациента, таких как – желтуха новорожденного, искусственное питание, прикладывание к груди с опозданием, отставание в весе, избыточный вес, частая заболеваемость, затяжное течение инфекций, бронхит, декомпенсированный тонзиллит, энтерит и энтероколит, гельминтоз, гиповитаминоз, рахит, инфекционные заболевания кожи и слизистых оболочек, повторный прием антибактериальных препаратов, вирусные инфекции верхних дыхательных путей. Относительный шанс особенно высок в тех случаях, когда имеет место генетическая предрасположенность к ревматическим заболеваниям и заболеваемость в течение 4-х недель до вакцинации

2. Относительный шанс поствакцинальных осложнений со стороны респираторной системы высок при низком социально-экономическом уровне и низком уровне образования, в случае осложненного акушерско-гинекологического анамнеза матери, частой заболеваемости пробанда и частого приема антибактериальных препаратов, относительный шанс возрастает в случае контакта вакцинированного с инфекцией и нарушения сроков вакцинации.

3. Относительный шанс поствакцинальных общих и местных реакций повышается при неблагоприятных социально-экономических и экологических условиях, при поствакцинальных реакциях среди братьев и сестер, в случаях, когда в анамнезе матери отмечается неонатальная смертность, прием противовирусных средств и аллергия на медикаменты, при недоношенности пробанда, с антенатальной гипотрофией, врожденных инфекциях, при искусственном вскармливании, при отставании в весе и физическом развитии, частых болезнях, болезнях на протяжении 4 недель до вакцинации.

4. Создана система прогнозирования поствакцинальных ревматических и респираторных осложнений, предикторами являются материнские факторы и анамнез пациента, заболеваемость до прививки и нарушение календаря прививок

5. При поствакцинальных ревматических осложнениях отмечалась активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Имеет место значимое повышение средних показателей иммунологических индексов (В/Т, IgM/В, IgG/В, IgA/В, IgG+IgA+IgM) по сравнению с контролем. Так, в случаях с осложнениями со стороны дыхательной системы в поствакцинальном периоде имела место иммуносупрессия.

6. При поствакцинальных ревматических и респираторных осложнениях у детей по сравнению с контрольной группой отмечалось значимое увеличение средних показателей индексов гематологической резистентности; лимфоцитарно-эозинофильного; лимфоцитарно-моноцитарного; лимфоцитарного, а также индекса иммунореактивности; индекс ядерного сдвига; нейтрофильно-моноцитного; и индекса сдвига лейкоцитов.

Практические рекомендации:

- Для превенции поствакцинальных реакций и осложнений рекомендуется изучение инициальных характеристик пациента и избежание управляемых факторов риска.
- Обязательным является правильное определение показаний и противопоказаний иммунизации и в случае необходимости проведение медикаментозного лечения до проведения вакцинации для детей с отягощенным анамнезом.
- Во время поствакцинальных реакций и осложнений особое внимание должно быть уделено изменению реактивности организма, в связи с чем необходимо оценить иммунологический статус больного и изучить гематологические индексы.

Список работ, по теме диссертации

1. Иммунологические показатели во время поствакцинальных реакций и осложнений у детей (соавтор М. Жвания). – Экспериментальная и клиническая медицина, №6, 2006 г. (31) с.38-40 (на груз.)
2. Определение информативности гематологических и иммунологических индексов во время послепрививочных реакций и осложнений у детей (соавтор М. Жвания). – Экспериментальная и клиническая медицина, №7, 2006 г. (32) с.42-44(на груз.)
3. Анализ риск-факторов развития у детей с ревматическими заболеваниями в поствакцинальном периоде (соавтор М. Жвания). – Медицинский вестник Грузии, №2, 2006 г. С. 102-106. (на груз.)
4. Clinical and immunological peculiarities of postvaccination complications (соавтор M.Jvania, M. Chikovani). – International journal on immunorehabilitation. 1999, N14(10). – p.53
5. Показатели иммунного статуса у детей при поствакцинальных осложнениях. (соавтор М. Жвания). – International journal on immunorehabilitation. N11 2001, p. 123.