

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, Л.А. Шишло

Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Вакцинация детей с хронической почечной недостаточностью в пред- и посттрансплантационный период

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 11.02.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

Статья посвящена крайне важной проблеме детской нефрологии и детской трансплантологии — вакцинации детей с хронической почечной недостаточностью с целью профилактики вакциноуправляемых инфекций. Банальные, часто легко протекающие для здоровых детей вирусные и бактериальные инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, могут привести к развитию жизнеугрожающих состояний, а также к потере трансплантата у детей с пересаженной почкой. В нашей стране так же, как и во всем мире, нет единых протоколов вакцинации этих детей. Кроме того, считается, что детям с хроническими болезнями почек, и особенно в стадии почечной недостаточности, вакцинацию проводить не следует, что во многих случаях необоснованно. Авторы представляют собственный опыт вакцинации детей до и после пересадки почек.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, инфекции, профилактика, вакцинация, трансплантация, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 66–70)

ВВЕДЕНИЕ

Кандидаты на трансплантацию и реципиенты трансплантированных органов входят в группу повышенного риска по развитию инфекционных осложнений, чему по большей мере способствует проводимая иммуносупрессивная терапия. Вакцинация способна предупредить развитие этих заболеваний и снизить репликацию и диссеминацию опасных микроорганизмов. Поэтому данной категории пациентов рекомендуется специфическая вакцинация, включающая пневмококки, вирусы гриппа, гепатита В, коклюша, столбняка–дифтерии; а также гемофильную палочку, полиомиелит. В исклю-

чительных случаях показана вакцинация против гепатита А, клещевого энцефалита и других инфекций.

Ветряная оспа — высококонтагиозное заболевание у детей, имеющее, как правило, благоприятный исход. Однако, у детей, получающих иммуносупрессию, оно часто сопровождается серьезными осложнениями. Хотя использование противовирусных препаратов несколько уменьшило тяжесть ветряной оспы, все же смертность от нее продолжает оставаться высокой у данной популяции пациентов [1].

Предупреждение развития системных вирусных и бактериальных инфекций представляет собой главную

V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, M.M. Morozova, L.A. Shishlo

Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow

Vaccination of Children with Chronic Renal Failure in Pre- and Posttransplantation Periods

The article is dedicated to an extremely important issue of pediatric nephrology and pediatric transplantology — vaccination of children with chronic renal failure for prevention of vaccine-manageable infections. Commonplace and often mild (in healthy children) viral and bacterial infections in the patients on immunosuppressive therapy may cause development of life-threatening conditions and loss of a transplant in children with transplanted kidneys. There are no common vaccination protocols for such children neither in Russia nor in any other country. Moreover, it is presumed that vaccination should not take place in children with chronic renal diseases, especially in the stage of renal failure; however, in many cases it is unreasonable. The authors present personal experience of children's vaccination before and after kidney transplantation.

Key words: chronic renal failure, infections, prevention, vaccination, transplantation, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 66–70)

задачу детской нефрологии, курирующей детей в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), которым затем выполняется операция аллотрансплантации почки с использованием длительной иммуносупрессии. Данный обзор касается следующих аспектов:

- риска развития вакциноконтролируемых заболеваний;
- иммуногенности и клинической эффективности доступных вакцин;
- внедрения протоколов иммунизации.

Необходимо отметить, что среди врачей нет должного понимания эффективности, безопасности и протоколов введения некоторых вакцин у данной популяции пациентов. В силу того, что иммуносупрессивная терапия имеет несколько протоколов, возникает ряд вопросов.

1. Каково воздействие иммуносупрессии на продолжительность предтрансплантационной вакцинации, проводимой как на ранней, так и в терминальной стадии заболевания?
2. Эффективны ли вакцинации, проводимые как в раннем, так и в отдаленном посттрансплантационном периоде?
3. Каковы побочные действия живых и инактивированных вакцин у пациентов на фоне иммунодепрессии, каково их воздействие на функцию пересаженной почки?

Но главным остается вопрос: не спровоцирует ли вакцинация развитие отторжения, приведя, таким образом, к гибели пересаженной почки [2–5]? Именно поэтому целью работы стало изучение, способствует ли проведение вакцинации росту частоты отторжения трансплантированных органов у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении трансплантации почки ФГБУ «РНЦХ имени акад. Б. В. Петровского» РАМН вакцинацию начали проводить с сентября 2010 г. За период с сентября 2010 по февраль 2011 г. 46 больным детям было выполнено 78 введений вакцин: однократная вакцинация — 26 пациентам, по 2–5 введений (в общей сложности 60 вакцинаций) — 20. Возраст детей на момент вакцинации составлял от 2 до 18 лет (в среднем $11,2 \pm 5,04$ года).

Во всем мире принято считать, что оптимальный период для вакцинации — предтрансплантационный: не только потому, что введение вакцины реципиентам аллотрансплантированных органов чревато развитием отторжения [6, 7], но и в связи с мнением, что агрессивная иммуносупрессия в посттрансплантационном периоде препятствует действию вакцины.

Из наблюдаемых нами пациентов только 7 было вакцинировано до трансплантации почки (I группа). В данную группу вошли пациенты в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем $9,0 \pm 6,6$). Девочек было 3, мальчиков 4. Проводилась вакцинация за 0,2–12 мес до трансплантации (в среднем $2,78 \pm 3,85$). Двум пациентам вакцинация была проведена дважды с интервалом между введениями 7 и 14 дней.

Однократная вакцинация в посттрансплантационном периоде была выполнена 26 больным (II группа) в сроки

от 0,82 до 144 мес после трансплантации (в среднем $36,42 \pm 33,76$). Возраст детей — от 2 до 18 лет (в среднем $11,77 \pm 5,00$). Детей мужского пола было 17, женского — 9.

14 пациентам вакцинация проводилась многократно (III группа), число введений вакцины варьировало от 2 до 6 (в среднем $3,44 \pm 1,39$). Возраст пациентов — от 2 до 17 лет (в среднем $9,54 \pm 4,98$). Детей мужского пола было 7, женского тоже 7. Спектр вводимых вакцин идентичен вакцинам, вводимым пациентам 1-й и 2-й группы.

Для вакцинации были использованы следующие препараты:

1. Флюарикс (СмитКляйн Бичем, Бельгия): для профилактики гриппа; инактивированная.
2. Ваксигрип (Sanofi Pasteur, Франция): для профилактики гриппа; инактивированная.
3. Хаврикс-720 для детей (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия): для профилактики гепатита А; инактивированный вирус гепатита А.
4. Энджерикс (ООО «ГлаксоСмитКляйн», Россия): для профилактики гепатита В; инактивированная.
5. Пентаксим (Sanofi Pasteur, Франция): для профилактики дифтерии–коклюша–полиомиелита–гемофильной инфекции и столбняка у детей от 6 мес; инактивированная.
6. Пневмо 23 (Sanofi Pasteur, Франция): для профилактики пневмококковой инфекции у детей старше 2 лет; инактивированная.
7. Превенар (Вайет/WYETH WHITEHALL, США): для профилактики пневмококковой инфекции у детей до 2 лет; конъюгатная инактивированная.
8. Церварикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия): для профилактики инфекции, вызванной вирусом папилломы человека.
9. ФСМЕ-ИММУН Инжект (фирма Baxter, Австрия): для профилактики клещевого энцефалита.
10. Гардасил (Мерк Шарп и Доум Инк., США): для профилактики вируса папилломы человека.
11. Хиберикс (GlaxoSmithKline Biological, Бельгия): для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b.

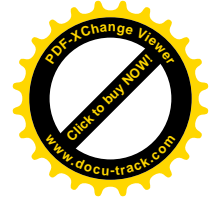
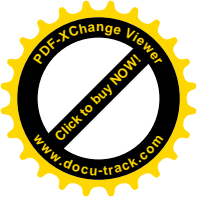
РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные, которым вакцинация проводилась в предтрансплантационном периоде (I группа)

Одному больному была введена противогриппозная вакцина, а через 7 дней — Пентаксим и Пневмо 23; другому больному трижды была введена сыворотка против гепатита В, а через 2 нед — Пневмо 23. Четверо больных получили однократную инъекцию вакцины (Ваксигрип, Пентаксим или Церварикс); одному пациенту последовательно ввели Пентаксим, затем Пневмо 23.

Нежелательную реакцию на введение вакцин наблюдали только у одного больного, которому вводили Пентаксим и Пневмо 23: развилась гипертермия до $37,5^\circ\text{C}$ с ознобом. Вышеперечисленные явления были купированы введением антигистаминных препаратов.

Трем больным данной группы после трансплантации почки были выполнены пункционные биопсии трансплан-



татов. Во всех случаях ответ был один: отторжение отсутствует. Что же касается функции трансплантированной почки, то креатинин крови колебался от 0,5 до 1,8 мг% (в среднем $1,00 \pm 0,46$), величина клубочковой фильтрации — 22,4–148,8 мл/мин (в среднем $63,18 \pm 48,38$). Можно считать, что функция трансплантированной почки во всех случаях была удовлетворительной.

Небольшое число больных, которых вакцинировали в предтрансплантационном периоде, не дает нам права делать основополагающие выводы, но с их помощью было наглядно показано, что проведенная вакцинация не спровоцировала иммунный конфликт между донорским органом и реципиентом, а также не сказалась отрицательно на состоянии аллотрансплантированной почки.

Больные, которым вакцинация проводилась однократно в посттрансплантационном периоде (II группа)

Всем больным перед вакцинацией оценивали следующие показатели: креатинин крови, величину клубочковой фильтрации, суточную экскрецию белка с мочой. Затем эти же параметры были оценены через 2–4 и 6–8 нед после вакцинации (рис. 1).

На представленном рис. видно, что после вакцинации отрицательной динамики со стороны показателей функции аллотрансплантированной почки не наблюдалось.

Кроме того, была проведена сравнительная оценка результатов пункционной биопсии трансплантатов (ПБТ) до и после вакцинации. Биопсии как до, так и после вакцинации были выполнены у 16 больных, а полученный материал консультирован морфологом. По его мнению,

сравнительная оценка результатов ПБТ до и после вакцинации не выявила отрицательной динамики: следовательно, можно утверждать, что вакцинация не провоцирует развитие криза отторжения и не оказывает отрицательного воздействия на функцию пересаженной почки. Данные сравнительной оценки результатов пункционной биопсии трансплантата представлены в табл. 1.

Оценка биоптатов по Banff-классификации производилась количественно по десяти морфологическим параметрам, степень выраженности которых оценивали в шкале от 0 до 3. Сумма значений тех или иных параметров (если они больше 1,0) показывает степень выраженности процесса в нем от 0 (норма) до 9–11 (острое отторжение 2b).

Статистическая обработка показала, что разница между данными до и после вакцинации недостоверная ($t = 0,52$; $p > 0,1$): это служит еще одним подтверждением, что однократная посттрансплантационная вакцинация не провоцирует развитие отторжения.

Больные, которым вакцинация проводилась неоднократно в посттрансплантационном периоде (III группа)

Оценка функции трансплантированных почек проводилась по тому же принципу, что и у больных II группы. Результаты математической обработки представлены на рис. 2.

Оценка влияния многократных вакцинаций на функцию пересаженных почек проводилась по тем же параметрам, что и у больных группы 2. Представленный рис. наглядно показывает, что на протяжении всего пери-

Таблица 1. Сравнительная оценка результатов пункционной биопсии трансплантированных почек до и после вакцинации

Результат ПБТ до проведения вакцинации	Количественная оценка по Banff	Результаты ПБТ после проведения вакцинации	Количественная оценка по Banff
Рубцовые изменения. Признаки ХТН	0	Отторжение отсутствует	0
Норма	0	Признаков отторжения нет	0
Отторжения нет	0	Признаков отторжения нет	0
Слабые пограничные изменения	0	Хроническая гломерулопатия	0
Слабые пограничные изменения	0	Хроническая гломерулопатия	0
Слабые проявления острого отторжения	1	Отторжение отсутствует	0
Острое отторжение	1	Острое отторжение	1
Начальные проявления ХТН	0	Интерстициальный склероз	0
Отторжения нет	0	Острое отторжение в рамках 1a	1
Пограничные изменения	0	Признаков отторжения нет	0
Отторжение отсутствует	0	Отторжение отсутствует	0
Пограничные изменения	0	Артериологалиноз II стадия	0
ХТН	0	ХТН	0
Отторжение отсутствует	0	Отторжение отсутствует	0
Отторжение отсутствует	0	Острое отторжение 1a	1
Пограничные изменения	0	Отторжение отсутствует	0
$M \pm m$	$0,13 \pm 0,35$	$M \pm m$	$0,2 \pm 0,41$

Примечание. ПБТ — пункционная биопсия трансплантата, ХТН — хроническая трансплантационная нефропатия.

Рис. 1. Динамика показателей функции аллопочек до и после вакцинации

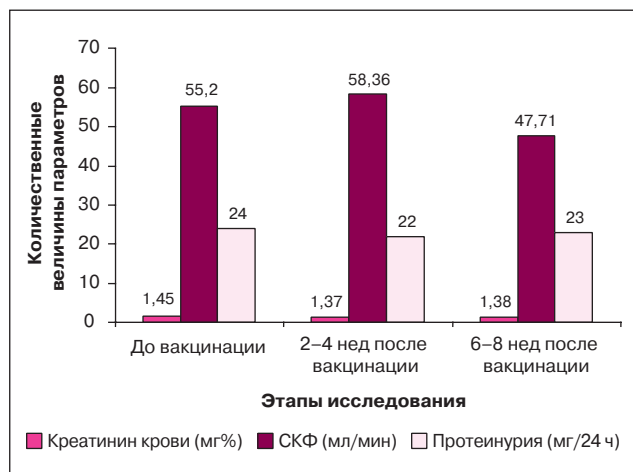
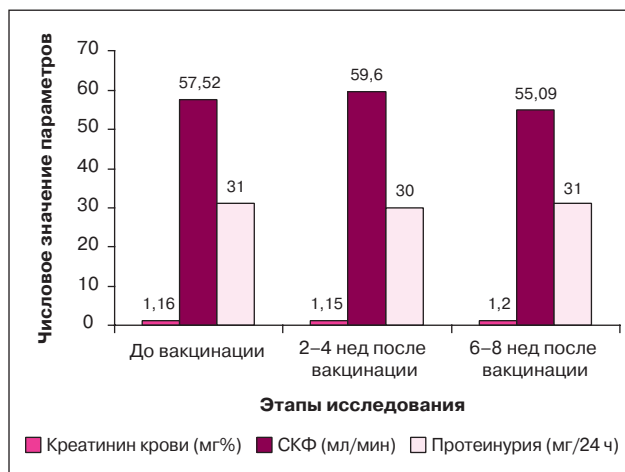


Рис. 2. Результаты математической обработки динамики функции аллопочек до и после неоднократных вакцинаций



Примечание. Здесь и на рис. 2, 3: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Сравнительная оценка результатов пункционной биопсии трансплантированных почек до и после вакцинации

Результат ПБТ до проведения вакцинации	Количественная оценка по Banff	Результаты ПБТ после проведения вакцинации	Количественная оценка по Banff
Очаговый склероз стромы	0	Отторжения нет	0
Норма	0	Отторжения нет	0
Норма	0	Очень слабые ПИ	0
Отторжение отсутствует	0	Отторжения нет	0
Острое отторжение 1а	1	Начальные признаки ХТН	0
Слабые пограничные изменения	0	Слабые пограничные изменения	0

Примечание. ПБТ — пункционная биопсия трансплантата, ПИ — пограничные изменения, ХТН — хроническая трансплантационная нефропатия.

ода исследования ухудшения функции трансплантированных почек не наступило. Следовательно, можно сделать вывод, что и многократные вакцинации не ухудшают функцию аллотрансплантированных почек.

Что касается пункционной биопсии трансплантатов в поствакцинационном периоде, то она была выполнена только у 6 пациентов из 14. Результаты представлены в табл. 2. Ни у кого из пациентов, вошедших в данную подгруппу, не было отрицательной динамики со стороны морфологии аллогенных почек. Недостаточное число больных, которым была выполнена пункционная биопсия после вакцинации, не дает нам право делать выводы по всей группе 3 в целом, но важно отметить, что ни у одного из шести больных не было отрицательной динамики со стороны морфологии трансплантированных почек (см. табл. 2).

Таким образом, можно сказать, что и многократные вакцинации у реципиентов трансплантированных почек также не вызывают ухудшения их функции.

Протокол вакцинации и побочные действия вакцин

Наш опыт проведения вакцинаций реципиентов трансплантированных почек дает нам основание считать внутримышечный способ введения вакцин оптимальным,

за исключением тех случаев, когда производитель рекомендует вводить вакцину подкожно. При многократных вакцинациях мы не всегда имели возможность соблюдать инструкцию по применению: в случаях, когда риск развития инфекционного заболевания был крайне высоким, а трансплантацию нужно было выполнить срочно, вакцинация проводилась по ускоренным схемам. Также не был соблюден протокол и у тех больных, у которых мы были вынуждены ограничиться однократным введением.

Подобно любому биологически активному препарату, вакцины могут вызывать различные нежелательные реакции как местного, так и общего характера.

Из местных реакций у детей, вакцинированных после трансплантации, мы наблюдали болезненность в месте инъекции, гиперемию, отечность у 4 из 46 пациентов (8,7%); гиперемию в области инъекции — у 2 (4,35%), инфильтрат в области введения вакцины — у 1 (2,17%). Из общих явлений мы наблюдали только головную боль (у 2; 4,35%).

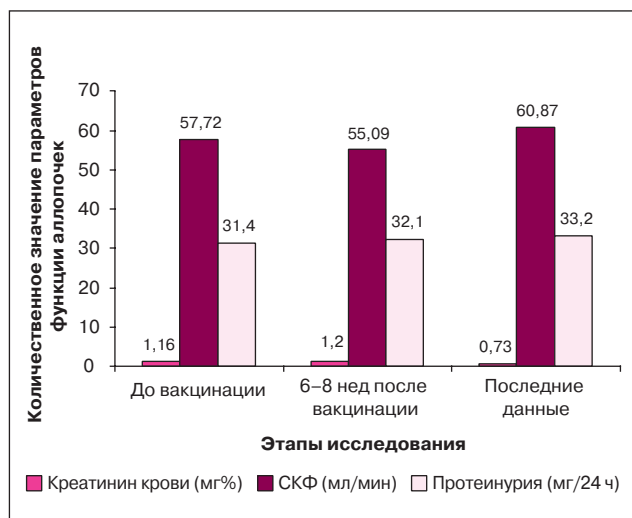
Таким образом, можно считать, что вакцинация у наших пациентов прошла без серьезных последствий, ее можно считать безопасной.

Для большей наглядности информация по нежелательным явлениям вакцинации представлена в табл. 3.

Таблица 3. Нежелательные реакции, развившиеся после вакцинации кандидатов на трансплантацию и реципиентов аллотрансплантированных почек

Наименование побочного действия	Число больных (%)
Болезненность в области инъекции	4 (8,7)
Гиперемия в области инъекции	2 (4,35)
Инфильтрат в области инъекции	1 (2,17)
Головная боль	2 (4,35)

Рис. 3. Анализ уровня креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации и суточной экскреции белка с мочой



Выживаемость в группе вакцинированных пациентов

На момент написания данной работы все вакцинированные пациенты были живы, аллотрансплантированные почки функционировали удовлетворительно, ни одной трансплантированной почки не было потеряно. Анализ уровня креатинина крови, его клиренса и суточной экскреции белка с мочой представлен на рис. 3.

Рис. 3 наглядно показывает, что на протяжении всего поствакцинального периода ухудшения функции аллотрансплантированных почек не наступило. Следовательно, проведение вакцинации детям-реципиентам транс-

плантированных почек не вызывает у них развития отторжения пересаженных органов. Это может быть связано с тем, что нами использовались только вакцины, в состав которых не входят полиоксидоний и интерферон, обладающие выраженным иммуностимулирующим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидность того, что вакцинация безопасна и эффективна у пациентов, получающих иммуносупрессию, большинство вакцин у данной категории больных используются недостаточно [8, 9]. Следует придерживаться следующих принципов при иммунизации реципиентов трансплантированных органов:

- эффективность вакцинации, измеренная путем определения титра антител, обычно снижена по сравнению с показателями у здоровых лиц;
- эффективный противoinфекционный иммунитет может исчезнуть раньше, чем у здоровых людей;
- профили безопасности модифицированы и специфические осложнения, такие как отторжение и дисфункция трансплантата, существуют, по крайней мере, теоретически;
- живые ослабленные вакцины обычно противопоказаны;
- иммунная реакция лучше, когда вакцинация назначена до начала иммуносупрессивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Реципиентам трансплантированных органов показано проведение вакцинации.
2. У этой группы пациентов следует использовать инактивированные вакцины, так как их нежелательные реакции минимальны.

Рекомендовано дальнейшее продолжение исследований, направленных на улучшение уже имеющихся протоколов для данной популяции, с четким дизайном, включением большего числа пациентов и созданием групп сравнения по времени вакцинации (до или после трансплантации), следованию существующим протоколам вакцинации (их соблюдение, ускоренный режим, применение больших доз), виду (против пневмококковой инфекции, гриппа, Hib и т.д.) и составу вакцин (моно- или поликомпонентные).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zamora I., Simon J.M., Di Silva M.F. et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrology*. 1994; 8: 190–192.
2. Blumberg E.A.J., Fitzpatrick P.C., Stutman F.G. et al. Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplantation*. 1998; 17: 1075–1080.
3. Grabenstein J. Immunization and organ transplant donors and recipients. *Pharm Pract Manage*. 2001; 20: 11–22.
4. Hibberd P.L., Rubin R.H. Approach to immunization in the immunosuppressed host. *Infect Dis Clin. North America*. 1990; 4: 123–142.
5. Wagner C.R., Hossenpud J.D. Enhanced lymphocyte proliferative responses to donor-specific aortic endothelial cells following influenza vaccination. *Transplant Immunol*. 1993; 1: 83–85.
6. Avery R.K. Immunization in adult immunosuppressed patients: which to use and which to avoid. *Cleveland Clin J Med*. 2001; 68: 337–348.
7. Rytel M.W., Dailey M.P., Schiffmann G. et al. Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986; 182: 468–473.
8. Henning K.J., White M.N., Serkowitz K.A. et al. National survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. *JAMA*. 1997; 277: 1148–1151.
9. Гайворонская А.Г., Галицкая М.Г., Гречуха Т.А., Ткаченко Н.Е., Ивардава М.И. Анализ эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с различными отклонениями в состоянии здоровья. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 10–14.