

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ

На правах рукописи

В. Ф. АСКЕРОВ

ВЛИЯНИЕ ЖИВЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ КОРИ,
ПОЛНОМИЕЛЛИТА И ОСПЫ НА ОРГАНИЗМ
ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

(Клинико-иммунологическое исследование)

(№ 758. Детские болезни с детскими инфекциями)

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК



Москва — 1968

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ

На правах рукописи

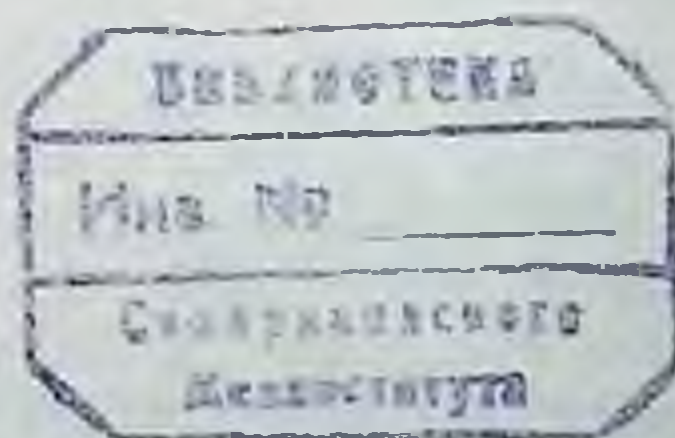
В. Ф. АСКЕРОВ

ВЛИЯНИЕ ЖИВЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ КОРЫ,
ПОЛНОМНЕЛТА И ОСПЫ НА ОРГАНИЗМ
ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

(Клинико-иммунологическое исследование)

(№ 758 Детские болезни с детскими инфекциями)

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК



Москва — 1968

Работа выполнена в инфекционном отделении (зав. — член-корр. АМН СССР, проф. С. Д. НОСОВ) Института педиатрии АМН СССР (директор — проф. М. Я. СТУДЕНИКИН) и на кафедре детских инфекционных болезней (зав. — доц. М. М. КУЛИЕВ) Азербайджанского медицинского института им. Н. Нариманова (ректор — заслуженный деятель науки, член-корр. АН Азерб. ССР, проф. Б. Ф. МЕДЖИДОВ).

Научные консультанты:

член-корреспондент АМН СССР, профессор С. Д. НОСОВ,
доктор медицинских наук А. В. МАШКОВ.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор А. Л. СТРУЦОВСКАЯ,
доктор медицинских наук З. М. МИХАЙЛОВА,
доктор медицинских наук, профессор В. А. ТАБОЛИН.

Ведущее предприятие — Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РСФСР.

Защита диссертации состоится на заседании Ученого совета Института педиатрии АМН СССР «11» февраля 1969 г. в 14 час.

Автореферат разослан «10» января 1969 г.

Адрес Института педиатрии АМН СССР: Москва, В-296, Ломоносовский проспект, 2/62.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.

Ученый секретарь

Р. Н. Рылева.

В Постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 14 января 1960 г. «О мерах по дальнейшему улучшению медицинского обслуживания и охраны здоровья населения СССР» перед органами здравоохранения и медицинской наукой была поставлена задача резкого снижения одних и ликвидации других инфекционных заболеваний в стране. Огромную роль в разрешении этой задачи призвана сыграть специфическая профилактика инфекционных заболеваний.

Известно, что именно профилактическим прививкам мы обязаны большими успехами в осуществлении программы ликвидации или резкого снижения заболеваемости некоторыми воздушно-капельными инфекциями. Так, оспа ликвидирована в Советском Союзе уже более 30 лет тому назад; заболеваемость дифтерией в 1966 г. по сравнению с 1959 г. снизилась в 30,7 раз, коклюшем в 5 раз (С. Д. Носов, 1968).

За последние годы разработана и внедрена в практику высокоэффективная живая вакцина против полиомиелита из штаммов Сэбина. Большой вклад в решение этой проблемы внесли коллективы, возглавляемые действительными членами АМН СССР проф. А. А. Смородинцевым и проф. М. П. Чумаковым.

Осуществление массовой специфической иммунизации населения позволило практически ликвидировать заболевания полиомиелитом во многих странах, в том числе и в СССР. Показатель заболеваемости полиомиелитом в 1965 г. на 100 000 населения по Советскому Союзу составил всего лишь 0,1 (М. П. Чумаков с соавт., 1967). В 1965 г. по сравнению с 1958 г. заболеваемость полиомиелитом в СССР была уменьшена в 82 раза (Б. В. Петровский, 1967).

Крупные успехи достигнуты также по проблеме активной иммунизации против кори. Наиболее ценные результаты в области разработки и изучения эффективности живых вакцин против кори были получены в США (Enders et al., 1957—1968; Schwarz, 1960—1968) и в СССР (А. А. Смородинцев и сотр., 1958—1968; М. П. Чумаков и сотр., 1967, 1968). Внедрение в широкую практику этих вакцин показало высокую их иммунологическую и эпидемиологическую эффективность.

Не подлежит сомнению, что иммунизация детей как убитыми, так и живыми вакцинами, вызывает в организме ответную реакцию, заключающуюся не только в специфической иммунологической перестройке, но и в целом ряде общих, неспецифических реакций, затрагивающих по существу весь организм.

До последних лет при испытании убитых и живых вакцин как в эксперименте, так и в клинике, основное внимание обращалось на изучение их реактогенности, определяемую внешними клиническими проявлениями местных и общих поствакцинальных реакций, и специфической иммунологической реактивности. Вопросы же, связанные с общим, неспецифическим действием вакцин на различные функции организма и на происходящие в нем интимные процессы, оставались не изученными. Между тем, специфические реакции составляют лишь одну из сторон ответа организма на действия вакцин и не исчерпывают полностью все защитные и адаптационные реакции, которыми располагает организм в борьбе с патогенными агентами.

Несмотря на давность применения противосспенной вакцины, а также включение в схему-календарь профилактических прививок иммунизации живыми вакцинами против полиомиелита и кори, до сих пор некоторые актуальные как в теоретическом, так и в практическом отношении, вопросы по существу не были предметом исследований. В частности, практически не изученными остаются вопросы влияния живых вирусных вакцин против кори, полиомиелита и оспы на состояние неспецифической иммунологической реактивности организма детей и на состояние ранее приобретенного поствакцинального иммунитета к другим инфекциям.

Следует отметить, что в связи с перегруженностью детского организма в младшем возрасте различными прививками одной из важнейших проблем современной клинической иммунологии является изучение возможности одновременной вакцинации несколькими антигенами, направленной на создание специфической защиты против ряда инфекций. Эта проблема приобретает особую актуальность сейчас, когда в схему-календарь профилактических прививок внедрена живая противокоревая вакцина и создаются новые вакцины против ряда детских инфекций, которые, возможно, в будущем будут применены в практике. В настоящее время, в связи с внедрением в практику живой вакцины против кори, при проведении плановых прививок у детей старше года имеется возможность совпадения иммунизации против кори и ревакцинации против полиомиелита. Однако вопрос о допустимости одновременной вакцинации двумя живыми вакцинами против кори и полиомиелита остается по существу не изученным. Не исследованными остаются также вопросы иммунологической и эпидемиологической эффективности одновременной вакцинации против кори и полиомиелита и влияние такого способа иммунизации на неспецифическую иммунологическую реактивность, а также на ранее

приобретенный специфический поствакцинальный иммунитет к другим инфекциям.

Исходя из всего вышесказанного, мы поставили перед собой следующие основные задачи:

1. Сравнительное изучение влияния вакцинального процесса, развивающегося при иммунизации здоровых детей живой противокоревой вакциной из штамма Л-16, и естественной кори на клиническое состояние детей, а также на состояние общей и неспецифической иммунологической реактивности организма и ранее приобретенного специфического поствакцинального иммунитета к дифтерии, коклюшу, столбняку, полиомиелиту, оспе и туберкулезу.

2. Изучение влияния вакцинального процесса, развивающегося при иммунизации здоровых детей против оспы, на состояние неспецифической иммунологической реактивности организма и ранее приобретенного специфического поствакцинального иммунитета к дифтерии, коклюшу, столбняку, полиомиелиту и туберкулезу.

3. Изучение влияния вакцинального процесса, развивающегося при иммунизации здоровых детей против полиомиелита, на состояние неспецифической иммунологической реактивности и на ранее приобретенный специфический поствакцинальный иммунитет к дифтерии, коклюшу, столбняку, оспе и туберкулезу.

4. Изучение допустимости и эффективности одновременной иммунизации живыми вакцинами против кори и полиомиелита; изучение влияния вакцинального процесса, развивающегося при одновременной иммунизации здоровых детей, на состояние неспецифической иммунологической реактивности и ранее приобретенного иммунитета к дифтерии, коклюшу и туберкулезу.

Кроме того, было намечено проведение ряда наблюдений и исследований, о которых упоминается по ходу изложения материалов диссертации.

Для решения намеченных задач нами с 1963 года по 1967 год были проведены наблюдения за детьми, находившимися в различных детских коллективах для здоровых детей (ясли, сады, дома грудного ребенка и др.) городов Баку и Москвы. Для наблюдения отбирались только практически здоровые, физически нормально развитые и не отягощенные какими-либо хроническими заболеваниями (рахит, проявления диатеза и др.) дети, с учетом общепринятых постоянных и временных противопоказаний к прививкам. Особое внимание обращали на анамнестические данные; в случае выявления частых заболеваний в прошлом дети под наблюдение не брались.

Под наблюдением находилось 1442 ребенка, привитых различными живыми вакцинами (719 — против кори, 102 — против оспы, 467 — против полиомиелита и 154 — одновременно против кори и полиомиелита). Одновременно в тех же группах детских учреждений, где проводились прививки, вели наблюдения над непривитыми (контрольными) детьми. Число контрольных детей было 1179.

Кроме того, для сравнения с привитыми против кори, мы также наблюдали 158 детей, больных корью (из них 107 в условиях клиники). Таким образом, общее количество исследованных детей составляло 2779. Возраст детей — в основном от 1 года до 7 лет.

Состояние здоровья привитых и непривитых детей изучалось путем систематического врачебного наблюдения. Каждый ребенок в течение 2—3 месяцев подвергался ежедневному двукратному термометрированию и полному клиническому осмотру. За этот же период как у привитых, так и у контрольных детей регистрировалась частота возникавших интеркуррентных заболеваний.

Для иммунизации против кори применялась живая противокоревая вакцина из штамма Л-16 (без одновременного введения гаммаглобулина), производства Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (серии 23, 25, 33, 43, 49, 57, 87, 101, 105). Серии 23 и 25 были жидкими, а остальные — лиофилизированными.

Для иммунизации против полиомиелита мы применяли живую трехвалентную вакцину (серии 24, 38, 39, 47, 285, 296, 297, 317), производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Серии вакцины 24, 38, 39 и 47 были в форме конфет-драже, а остальные — жидкими. Прививки против полиомиелита проводились двукратно с интервалом в 1 месяц.

Для иммунизации против оспы была использована лиофилизированная противооспенная вакцина из штамма ЭМ-63 (серия 29) Московского научно-исследовательского института вирусных препаратов МЗ СССР.

У детей, больных корью и привитых против этой инфекции, кроме обычного клинического наблюдения мы провели исследования по изучению биоэлектрической активности головного мозга, которая регистрировалась на электроэнцефалографе типа Альвар-Реега. Электроэнцефалограммы записывались в г. Баку с помощью научного сотрудника Центральной научно-исследовательской лаборатории Азгосмединститута Ф. А. Ябарова, а расшифровка и их анализ проводились в Отделе развития и воспитания здорового ребенка (зав. — проф. З. И. Коларова-Бирюкова) Института педиатрии АМН СССР совместно со старшим научным сотрудником Н. С. Мирзоян.

В соответствии с намеченной задачей у привитых и непривитых (контрольных) детей, а также у детей, больных корью, мы провели специальные исследования, отражающие состояние общей и неспецифической иммунологической реактивности, а также специфического иммунитета в отношении других инфекций, приобретенного в результате ранее проведенных прививок.

Состояние общей иммунологической реактивности (о. и. р.) было нами изучено с помощью пробы В. И. Иоффе. Для ее постановки опытная и контрольная сыворотки нам любезно предоставлялись старшим научным сотрудником Отдела микробиологии

(зав. — проф. В. И. Иоффе) Института экспериментальной медицины АМН СССР (Ленинград) Б. И. Иоанесян.

В качестве показателей неспецифической иммунологической реактивности были использованы: определение содержания пропердина и комплемента в сыворотке крови и фагоцитарная активность лейкоцитов крови. Характеристика фагоцитарной активности дана на основе следующих семи показателей: общий, завершённый и незавершённый фагоцитарный показатели; общее, завершённое и незавершённое фагоцитарные числа и индекс размножения фагоцитированных бактерий. Изучение указанных показателей неспецифической иммунологической реактивности проведено нами совместно с врачом-лаборантом А. Н. Садыховой.

Применяя перечисленные показатели общей и неспецифической иммунологической реактивности, мы, конечно, отдавали себе отчет в том, что они лишь частично отражают состояние резистентности детского организма. Последняя, очевидно, помимо гуморальных показателей реактивности и фагоцитоза, определяется и мощностью адаптационных механизмов, и предшествующей сенсibiliзацией, и интерферогенным действием живых вирусных вакцин в отношении вирусных инфекций и т. д.

Из показателей специфического иммунитета нами были исследованы следующие: дифтерийный и столбнячный антитоксины, противокклюшные антитела, антитела к вирусам оспы, кори и к полиовирусам типа I, II и III, а также реакции Шика и Манту.

Для определения показателей неспецифической иммунологической реактивности и специфического иммунитета кровь брали из пальца.

Исследования по титрованию дифтерийного и столбнячного антитоксинов проводились нами в Отделе сывороток и анатоксинов Государственного контрольного института медицинских и биологических препаратов МЗ СССР под руководством проф. Ф. А. Чертковой совместно со старшими научными сотрудниками Е. С. Шаин и С. В. Чеботаревой, а также со старшим научным сотрудником Р. Б. Джавадовым.

Для постановки реакции агглютинации коклюшный диагностикум любезно предоставлялся нам докт. мед. наук З. М. Михайловой (Институт педиатрии АМН СССР) и проф. М. С. Захаровой (ИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР). Реакция Манту служила косвенным показателем иммунитета к туберкулезу. Для ее постановки стандартный разведенный раствор туберкулина, активностью 5 ТЕ в 0,1 мл, любезно предоставлялся нам канд. мед. наук Т. Я. Яблоковой (зав. лабор. стандартизации и контроля туберкулина и БЦЖ Государственного контрольного института им. Л. А. Тарасевича). Готовый для постановки реакции Шика раствор дифтерийного токсина получали из ИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР.

Определение титров антител к полиовирусам проводилось в лаборатории иммунологии Института полиомиелита и вирусных

энцефалитов АМН СССР под руководством проф. М. К. Ворошиловой.

Исследования по титрованию противооспенных антител были проведены в лаборатории профилактики оспы Московского научно-исследовательского института вирусных препаратов Минздрава СССР под руководством проф. С. С. Маренниковой.

Противокоревые антитела определялись в лаборатории кори и других детских вирусных инфекций (зав. — канд. мед. наук Л. М. Бойчук) Ленинградского ИЭМ им. Пастера под руководством старш. научн. сотрудника Е. С. Шикиной*.

Обязательным условием нашей работы было тщательное динамическое обследование одного и того же ребенка, что позволило проводить анализ полученных результатов как по средним, так и по индивидуальным показателям. Объем наших наблюдений и методы исследований приведены в табл. 1.

Полученные результаты подвергались статистической обработке, которая проводилась с помощью электронной вычислительной машины «БЭСМ-2М», выполняющей 10 000 операций в секунду, в Институте кибернетики АН Азерб. ССР.

В первом разделе наших собственных наблюдений представлены результаты исследований по клинко-иммунологической характеристике вакцинального процесса, возникающего при иммунизации здоровых детей живой противокоревой вакциной Л-16 (изучение реактогенности, иммунологической и эпидемиологической ее эффективности; изучение частоты интеркуррентных заболеваний, возникавших в поствакцинальном периоде, и биоэлектрической активности коры головного мозга), а также влияние указанного процесса на показатели общей и неспецифической иммунологической реактивности организма детей и на состояние специфического иммунитета к другим инфекциям, приобретенного в результате ранее проведенных прививок, в сопоставлении с естественной корью.

Сравнительное изучение клиники коревого вакцинального и инфекционного процессов проведено у 719 привитых и у 107 больных корью детей.

Наши наблюдения, также как и исследования других клиницистов, позволили нам прийти к заключению, что современная корь полностью сохраняет свойственный ей клинический облик и течение, сопровождаясь интоксикацией и возникновением частых и нередко тяжелых осложнений, приводящих в отдельных случаях к летальному исходу, несмотря на наличие эффективных терапевтических и профилактических средств (антибиотики, гаммаглобулин и др.).

* Пользуясь случаем, выражаю благодарность Д. А. Бабаеву, Л. М. Бойчук, М. К. Ворошиловой, Р. Б. Джавадову, М. С. Захаровой, Б. И. Иоанесян, З. И. Коларовой-Бирюковой, С. С. Маренниковой, Н. С. Мирзоян, З. М. Михайловой, Г. С. Ревни, А. Н. Садыховой, С. В. Чеботаревой, Ф. А. Чертковой, Е. С. Шани, Е. С. Шикиной, Ф. А. Ябарову, Т. Я. Яблоковой и другим за помощь и оказание содействия в проведении исследований.

Таблица 1

ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИИ

Исучавшиеся показатели и методы исследования

пропердин (зимоаным методом в модификации А. В. Машкова и З. М. Михайловой, 1962)	комплемент (по Фаллю)	фагоцитоз по отношению к суюч-ной агаровой культуре золотистого стафилококка № 209 (по В. М. Берману и Е. М. Славсон, 1958)	общая иммунологическая реактив-ность — о. и. р. (по пробе В. И. Иоффе)	реакция Шлика	дифтерийный антитоксин (по Мен-сену на уровне 1:300 и 1:3000 ME/мл)	столбнячный антитоксин (по мето-ду, принятому в ГКИ им. Тарасе-вича, на уровне 0,1 ME/мл)	антитела к кокалюшному микробу (в р-ции аглютинации с кокалюш-ным диагностикумом)	антитела к полновирусам типа I, II и III (в р-ции нейтрализации по методу цветной пробы на тканевых культурах в модификации М. К. Во-рошиловой и др., 1964)	реакция Манту (со стандартным разведенным туберкулином РРД-Л, активностью 5 TE в 0,1 мл)	антитела к вирусу оспы (в р-ции нейтрализации на куриных эмбрио-нах по методу Bouler, 1957, и в РИГА)	антитела к вирусу кори (в РИГА в модификации А. А. Колчуринной и Л. И. Семеньковой, 1965)	Электронцефалография
---	-----------------------	---	--	---------------	---	---	---	---	--	---	---	----------------------

Группы обследованных детей

Число обследованных детей

1. Здоровые невакцини-рованные (контроль-ные)	689	634	326	—	200	40	17	69	24	72	56	—
2. Больные корью	86	86	46	29	—	14	—	17	22	—	43	11
3. Вакцинированные против кори	143	143	86	163	181	97	65	165	161	101	103	318
4. Вакцинированные против оспы	75	62	62	—	—	44	24	72	27	77	68	—
5. Вакцинированные против полиомелита	137	137	68	—	196	78	21	97	44	138	72	—
6. Одновременно при-витые против кори и полиомелита	39	39	—	—	—	63	—	63	90	81	—	90

В противоположность коревой инфекции, при иммунизации живой противокоревой вакциной почти у половины привитых детей (48%) не возникали клинические проявления вакцинального процесса. У другой половины привитых детей вакцинальный процесс проявлялся определенными клиническими симптомами, которые, в отличие от коревой инфекции, были выражены не только реже (повышение температуры в разной степени — у 52% детей, появление незначительных катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и глаз — у 22,7%, а сыпи — у 14,7% детей из числа всех привитых), но и значительно слабее. Они выступали как отдельные признаки, лишенные характерной для кори цикличности и закономерности их сочетаний. Самое же главное, при вакцинальном процессе почти полностью отсутствовали явления интоксикации и не обнаруживались осложнения. Обычно, даже при сильных вакцинальных реакциях, общее состояние детей не нарушалось; у отдельных же детей (1,6% из числа привитых) при наличии симптомов интоксикации они в течение короткого времени исчезали полностью и состояние их здоровья быстро восстанавливалось. В отличие от коревой инфекции, при вакцинальном процессе полностью отсутствовала контагиозность привитых детей.

Следует отметить, что нами также, как и некоторыми другими исследователями, была отмечена значительная пестрота показателей как частоты, так и выраженности температурных реакций на иммунизацию различными сериями вакцины, что указывает на нестандартность отдельных серий примененной противокоревой вакцины.

Исследование лейкоцитов периферической крови было проведено нами у 107 детей, больных корью, и у 47 — привитых против этой инфекции. Мы также, как и другие исследователи, у больных корью детей выявили резкую лейкопению. У детей же, привитых против кори, лишь в единичных случаях обнаруживали лейкопению, которая встречалась с одинаковой частотой как у детей с клиническими проявлениями вакцинального процесса, так и у детей, не давших подобной реакции.

В связи с тем, что иммунизация живой коревой вакциной у части привитых детей проявляется клиническим симптомокомплексом, напоминающим модифицированную корь (по выражению С. Д. Носова), представляло определенный интерес сравнительное изучение биоэлектрической активности коры головного мозга у привитых и больных корью детей. Следует отметить, что подобных исследований при коревой иммунизации у детей проведено мало и имеющиеся в литературе единичные работы выполнены лишь за рубежом (Gibbs и Rosenthal, 1962; Müller и Eckoldt, 1966).

Результаты наших исследований показали, что при заболевании корью у большинства обследованных детей (у 8 из 11) имело место изменение биоэлектрической активности, основной характер которой состоял в появлении на электроэнцефалограмме синхро-

низированных высокоамплитудных колебаний, генерализованных по всем отделам мозга. По-видимому, механизм этих изменений связан не только с нарушением функциональной деятельности коры, но и с заинтересованностью в патологическом процессе подбугровых отделов мозга.

Нарушения биоэлектрической активности состояли не только в замедлении колебаний и появлении синхронизированных медленных волн, но также и в изменении характера самой кривой, выражающемся в нарушении устойчивости и выраженности основного ритма и, в ряде случаев, в полном его исчезновении.

Основные электроэнцефалографические изменения в виде синхронизации биоэлектрической активности были неоднозначны: в первые две недели с момента заболевания они характеризовались появлением высокоамплитудной дельта-активности, а затем — наличием замедленной основной активности или, так называемого, тета-ритма.

Следует отметить, что при коревой инфекции полной корреляции между клиническим состоянием ребенка и выраженностью патологических изменений на ЭЭГ-мме нами не было обнаружено; сильные ЭЭГ-кие изменения обнаруживались не только у детей с тяжелым клиническим течением кори, но и у детей со средне-тяжелым и легким ее течением, а также после клинического выздоровления на фоне нормальной температуры.

При иммунизации живой коревой вакциной изменения ЭЭГ-ммы были обнаружены всего лишь у двух из 19 детей с клиническими проявлениями вакцинального процесса. По сравнению с детьми, больными корью, у этих детей изменения ЭЭГ-ммы были незначительными и заключались в периодическом появлении кратковременных пароксизмальных разрядов.

Отсутствие серьезных ЭЭГ-ких изменений у привитых детей, по сравнению с детьми, больными корью, является дополнительным подтверждением коренного отличия вакцинального процесса от процесса, возникающего при коревой инфекции. В то же время наличие кратковременных и незначительных ЭЭГ-ких изменений у части детей с сильными клиническими проявлениями вакцинального процесса (температура $38,6^{\circ}$ и выше), связанных, по-видимому, с реакцией неспецифических таламических структур, ставит вопрос о необходимости поисков путей для дальнейшего снижения реактогенности живой коревой вакцины при условии сохранения ее высокой эффективности.

Для характеристики общей сопротивляемости организма мы попытались выяснить вопрос о возникновении интеркуррентных заболеваний у привитых и непривитых здоровых детей в первые 3 недели наблюдения и далее до 3-х месяцев. За указанные сроки интеркуррентные заболевания были нами учтены у 640 привитых и у 369 непривитых (контрольных) детей, находившихся в период наблюдения в одних и тех же группах детских учреждений. Выяснилось, что в первые 3 недели наблюдения невакцинированные

дети заболевают чаще, чем вакцинированные (14,1% против 4,7%), тогда как разницы в заболеваемости у детей обеих групп в последующие сроки наблюдения (до 3-х месяцев) не наблюдалось (18,2% против 16,5%). Аналогичная картина наблюдалась также при учете числа всех заболеваний, которые у отдельных детей возникали более одного раза. Оказалось, что в первые 3 недели наблюдения частота всех заболеваний среди невакцинированных детей также значительно превышала таковую, отмеченную среди вакцинированных детей: 31 (4,8%) заболевание среди 640 привитых и 59 (16%) заболеваний среди 369 непривитых детей. При этом, разница была выражена в основном за счет острых респираторных инфекций. Основываясь на данных литературы (Petrali et al., 1965; Merigan et al., 1965 и др.), этот факт, по-видимому, предположительно можно было бы объяснить интерферогенным действием аттенуированного коревого вируса в ближайшие сроки после иммунизации, что могло оказать предупреждающее влияние на развитие острых респираторных заболеваний. Сопоставление возникавших интеркуррентных заболеваний (по степени выраженности температурной реакции и основных клинических симптомов, длительности течения и т. д.) у привитых и непривитых детей не выявило каких-либо существенных различий их клинического течения.

Таким образом, судя по показателям частоты и течения интеркуррентных заболеваний, нами не выявлено отрицательного влияния вакцинального процесса на естественную резистентность организма здоровых детей к инфекциям.

Небезынтересно было сопоставление частоты интеркуррентных заболеваний у детей, вакцинированных против кори и у перенесших эту инфекцию. Оказалось, что как число заболевших, так и показатель заболеваемости по всем нозологическим формам (особенно резко за счет острых респираторных заболеваний и пневмонии) среди 61-го реконвалесцента после кори в течение 3-месячного срока наблюдения значительно выше (число заболевших из 61-го ребенка был равен 24, т. е. 39,3%, а показатель заболеваемости — 77%), чем среди 640 привитых детей (аналогичные показатели были равны 22,9% и 29%). Это, по нашему мнению, связано со значительным снижением естественной резистентности организма детей, перенесших коревую инфекцию.

Результаты наших вышезложенных наблюдений полностью совпадают с аналогичными данными других авторов (Доклад научной группы ВОЗ, 1964; А. Т. Кузьмичева, 1965; Л. В. Быстрыкова с соавт., 1965; М. Я. Никитин с соавт., 1965; Г. С. Ревия, 1965, 1967; А. Т. Кузьмичева и Л. В. Быстрыкова, 1968; Wigpe et al., 1967 и др.). Наши данные не совпали лишь с результатами исследований А. А. Березиной (1964), которая отметила учащение в поствакцинальном периоде интеркуррентных заболеваний, по сравнению с довакцинальным периодом.

Изучение иммунологической эффективности живой противокоревой вакцины из штамма Л-16 показало, что сероконверсию через 1—1,5 месяца после вакцинации дали 97,3% обследованных детей. Антитела к вирусу кори вырабатывались вполне регулярно почти в одинаковом проценте не только у детей, ответивших на введение вакцины клинической реакцией, но и у детей, не давших указанных реакций (соответственно 98 и 96,2%). Была отмечена несколько более низкая концентрация антител у детей без температурной реакции, чем у детей, ответивших на вакцинацию температурной реакцией разной интенсивности (среднегеометрические титры антител 1 : 97 против 1 : 128—169).

Мы попытались провести соответствующий анализ в отношении уровня антител при применении разных серий вакцины. Оказалось, что серии вакцины с концентрацией вируса кори $3,5 \log 10/0,5$ мл иммунологически более активны, чем серии, содержащие в одной прививочной дозе $2,5 \log 10$ вируса (среднегеометрические титры 1 : 158—316 против 1 : 84).

Интересным был вопрос о том, насколько иммунологическая эффективность коревой вакцины зависит от уровня общей клинической ее реактогенности. Одна из серий (57-ая) примененной нами вакцины вызывала клиническую реакцию всего у 25,8% прививавшихся детей. Выяснилось, что среднегеометрические титры антител после иммунизации у детей, получивших эту серию вакцины, были наиболее низкими (1 : 18,4 против 1 : 84—315 при применении других серий вакцины). Возможно, что в данной серии вакцины концентрация вируса в одной прививочной дозе в момент ее применения была очень низкой. Наше предположение согласуется со специальными исследованиями В. М. Болотовского (1967) и Е. С. Шикиной с соавт. (1968), показавшими снижение реактогенной и иммуногенной активности вакцины с уменьшением дозы вводимого вируса до 15—20 цитопатогенных единиц.

Известно, что серологическое исследование детей имеет большое значение не только для учета непосредственных результатов активной иммунизации, но и для решения вопроса о фактической продолжительности поствакцинального иммунитета. Поэтому мы для изучения продолжительности сохранения иммунитета у детей, привитых ранее вакциной Л-16, провели серологические исследования на наличие противокоревых антител. В качестве контроля были обследованы также дети (51), перенесшие в прошлом коревую инфекцию. Результаты этих исследований не показали какой-либо существенной разницы в титрах антител у детей в различные сроки после вакцинации или заболевания корью. Гуморальный иммунитет у обследованных групп детей на протяжении четырех лет после вакцинации или заболевания сохранялся почти на одном и том же уровне. Нами также была отмечена высокая эпидемиологическая эффективность живой вакцины Л-16. Коэффициент эпидемиологической эффективности в различные сроки после вак-

цикации (1—6, 7—12 и 13—24 месяцев) колебался в пределах 18,9—36,0. Наши наблюдения в отношении иммунологической и эпидемиологической эффективности противокоревой вакцины из штамма Л-16 полностью совпадают с многочисленными литературными данными.

Известно, что коревая инфекция ведет к развитию, так называемой коревой анергии, т. е. к снижению иммунологической реактивности организма, подавлению его защитных функций. С другой стороны, как из данных литературы, так и из наших собственных наблюдений, было видно, что вакцинальный процесс, развивающийся при иммунизации живой коревой вакциной, у части привитых детей проявляется клиническим симптомокомплексом, напоминающим резко ослабленную и модифицированную коревую инфекцию. Поэтому возникал вполне правомерный вопрос — не может ли вакцинальный процесс обусловить подобно кори «анергизирующее» действие, не оказывает ли он отрицательного влияния на общую и неспецифическую иммунологическую реактивность детского организма? Мы полагали, что для решения этого вопроса, помимо клинических наблюдений (говорящих против подобного отрицательного действия вакцинации на детский организм), необходимо воспользоваться набором объективных лабораторных показателей и сопоставить их динамику в течение кори и вакцинального процесса. С этой целью мы провели сравнительное изучение показателей общей и неспецифической иммунологической реактивности организма у детей, больных корью, и иммунизированных против этой инфекции.

Предложенный В. И. Иоффе (1944) метод определения общей иммунологической реактивности (о. и. р.) организма при помощи внутрикожной пробы нашел определенное признание в литературе. Однако этот метод не был использован при иммунизации живой вакциной против кори, хотя изучение этого вопроса могло иметь известное значение для характеристики влияния вакцинального процесса на организм детей.

Наши исследования с использованием внутрикожной пробы В. И. Иоффе показали, что общая иммунологическая реактивность организма детей через 14—15 дней после перенесенной коревой инфекции резко снижается (из 29 обследованных у 26 результаты пробы были отрицательными, а у 3 — сомнительными). Через месяц после заболевания при повторной постановке пробы почти у всех обследованных детей (у 11 из 14) ее результаты продолжали оставаться отрицательными; только лишь у одного ребенка сомнительная реакция перешла в положительную. В противоположность этому, иммунизация живой вакциной против кори (табл. 2) не снижала, а, наоборот, несколько стимулировала общую иммунологическую реактивность детей.

Прежде чем перейти к изложению результатов изучения неспецифической иммунологической реактивности у привитых и больных корью детей, мы сочли целесообразным сначала остано-

Таблица 2

Данные общей иммунологической реактивности у детей до и после противокоревой вакцинации (по результатам пробы В. И. Иоффе)

Результат внутрикожной пробы	Число обследованных детей			
	до вакцинации		через 1 месяц после вакцинации	
	абс.	%	абс.	%
Положительный	58	35,6	88	53,9
Сомнительный	70	42,9	66	40,5
Отрицательный	35	21,5	9	5,6
Всего детей	163	100,0	163	100,0

виться на полученных нами нормативах ее показателей для детей г. Баку. Необходимость в указанных исследованиях возникла, во-первых, по той причине, что литературные данные о возрастных особенностях показателей неспецифической иммунологической реактивности организма здоровых детей очень противоречивы, во-вторых, нет подобных исследований в качестве нормативов по Азербайджану и, в частности, по г. Баку; в то же время эти данные должны были послужить «нормальным» фоном для сравнения соответствующих данных, полученных нами у больных корью детей в различные периоды заболевания.

В нормативы показателей неспецифической иммунологической реактивности были включены все довакцинальные данные привитых здоровых детей, а также результаты исследований, полученные на других здоровых детях различных возрастов.

Наши исследования, проведенные на здоровых детях от 3 месяцев до 15 лет показали, что содержание пропердина в среднем в различные возрастные периоды почти одинаково (от $3,63 \pm 0,27$ до $4,11 \pm 0,09$ ед/мл) и существенно не отличаются друг от друга ($P > 0,05$).

Результаты изучения содержания пропердина, полученные нами у детей различных возрастов, как по объему исследований, так и по методике определения сравнимы только с данными З. М. Михайловой и Г. А. Михеевой (1966), полученными в г. Москве. Оказалось, что средние показатели пропердина для всех обследованных детей г. Баку были выше ($4,1 \pm 0,05$), чем для детей г. Москвы ($3,37 \pm 0,06$). Статистически разница между ними достоверна ($t=9,34$; $P < 0,001$). Такая же закономерность была выявлена и при сравнении показателей пропердина в разных возрастных группах, за исключением детей до 6 месяцев. По-видимому, существенная разница в показателях пропердина у обследованных детей двух городов может быть объяснена природными факторами на юге и в средней полосе нашей страны. Что касается отсутствия

осложнений указанные показатели неспецифической иммунологической реактивности организма в течение срока наблюдения (50 дней) оставались резко сниженными. Это обстоятельство является основанием для пересмотра сроков проведения последующих прививок у детей, перенесших корь, в сторону их удлинения.

В отличие от коревой инфекции, у детей, иммунизированных живой противокоревой вакциной из штамма Л-16, существенное снижение показателей неспецифической иммунологической реактивности было кратковременным. У детей без клинических реакций на вакцинацию они восстанавливались к 16—30 дню после прививки. У детей же с клиническими проявлениями вакцинального процесса снижение показателей неспецифической иммунологической реактивности максимально выражалось в конце инкубационного периода, после чего с наступлением клинических реакций они повышались. Вслед за окончанием прививочных реакций активность пропердина у этих детей снижалась, но оставалась несколько выше довакцинального уровня; повышенные же показатели комплемента не снижались, и наряду с пропердином, в течение длительного периода времени (около 1,5—2 месяцев) оставались выше исходного уровня.

Динамика изменения общего и завершеного фагоцитоза до окончания клинических проявлений вакцинального процесса была почти аналогичной той, которая отмечалась в отношении пропердина и комплемента. После же окончания клинических реакций показатели фагоцитоза несколько снижались, хотя в это время уровни пропердина и комплемента были повышенными. Однако дальнейший анализ указанного материала показал, что удельный вес общего и завершеного фагоцитарных показателей, по отношению к незавершеному фагоцитозу, после окончания клинических проявлений вакцинального процесса значительно повышался, что также, как и показатели пропердина и комплемента, указывает на повышение неспецифической иммунологической реактивности организма привитых детей, давших клиническую реакцию на вакцинацию. Следует отметить, что удельный вес общего и завершеного фагоцитарных показателей, по отношению к незавершеному, у детей без клинической реакции также значительно повышался, хотя у них показатели пропердина и комплемента после кратковременного снижения доходили только до нормы, не превышая их исходных уровней.

Кроме того, нами как у детей с клиническими проявлениями вакцинального процесса, так и без них, с 4—10 дня после вакцинации отмечено существенное снижение показателей незавершеного фагоцитоза; в то же время все «фагоцитарные числа» и индекс размножения в динамике вакцинального процесса у указанных детей почти не изменялись.

Все вышеизложенное, как мы полагаем, свидетельствует о том, что во втором периоде вакцинального процесса (т. е. с момента повышения показателей после их кратковременного снижения)

живая противокоревая вакцина у привитых оказывает стимулирующее влияние на показатели неспецифической иммунологической реактивности организма детей. Особенно ярко последнее было выражено у детей с низкими исходными уровнями пропердина и комплемента, независимо от выраженности клинических проявлений вакцинального процесса.

Учитывая, что средние данные могут нивелировать индивидуальные колебания изучаемых показателей и могут не отразить истинное положение дела, мы провели анализ динамики показателей пропердина и комплемента в отдельности у каждого ребенка, больного корью и привитого против этой инфекции. Анализ индивидуальных показателей пропердина и комплемента у этих детей в основном подтвердил ту закономерность, которая была нами отмечена при изучении суммарного материала.

Следующей задачей наших исследований было изучение влияния живой противокоревой вакцины Л-16 у привитых здоровых детей на состояние ранее приобретенного поствакцинального специфического иммунитета к дифтерии, коклюшу, столбняку, полиомиелиту, оспе и туберкулезу. Следует отметить, что этот вопрос практически остается неизученным. В доступной литературе мы нашли всего лишь несколько противоречивых работ относительно влияния живой вакцины против кори из штаммов Л-4 и Эдмонстон, примененных с одновременным введением гаммаглобулина, на состояние противодифтерийного и противотуберкулезного иммунитета. Что касается вакцины из штамма Л-16, то ее влияние на ранее приобретенный специфический иммунитет против ряда инфекций (дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, оспы и туберкулеза) не было предметом исследований.

В связи с тем, что живая коревая вакцина у части привитых вызывает резко ослабленную клиническую кореподобную реакцию, было интересно сравнить воздействие вакцинального процесса и естественной коревой инфекции на иммунитет к вышеуказанным инфекциям. Кроме того, изучение влияния коревой инфекции на ранее приобретенный иммунитет к различным инфекциям имеет и самостоятельное значение в связи со все еще широким ее распространением. Последний вопрос в литературе подробно освещен только лишь в отношении противодифтерийного иммунитета. Не изученными оставались вопросы влияния коревой инфекции на состояние гуморального иммунитета против ряда других инфекций (коклюша, полиомиелита, оспы и др.).

Наши исследования показали, что коревая инфекция резко снижала гуморальный иммунитет к дифтерии и коклюшу. Антитоксический противодифтерийный иммунитет через 2—3 месяца после перенесенной инфекции имел лишь тенденцию к восстановлению, тогда как иммунитет к коклюшу через 3 месяца без дополнительных воздействий восстанавливался полностью.

В то же время нами установлено, что иммунизация детей живой противокоревой вакциной Л-16, независимо от степени выра-

женности клинических проявлений вакцинального процесса, не влияла на противодифтерийный (как по данным реакции Шика, так и метода титрования дифтерийного антитоксина) и противокклюшный иммунитет, приобретенный в результате ранее проведенных прививок.

Мы изучали также влияние коревой инфекции и коревого вакцинального процесса на состояние противовирусного поствакцинального иммунитета к оспе и полиомиелиту.

Результаты исследований показали, что корь резко снижала гуморальный противооспенный и противополомиелитный иммунитет, который самостоятельно не восстанавливался даже через 3—3,5 месяца после перенесенной инфекции. Гаммаглобулин, введенный детям в инкубационном периоде в целях серопротекции, не предотвращал снижения титров как противооспенных, так и противополомиелитных антител.

Падение уровня оспенных антител после перенесенной кори заставляет нас предположить, что степень защиты от оспенной инфекции у этих детей также снижается.

Нашими исследованиями установлено, что в противоположность коревой инфекции прививки детей живой вакциной против кори, независимо от степени выраженности клинических проявлений вакцинального процесса, не снижали уровня противооспенных и противополомиелитных антител.

Мы изучали также вопрос о влиянии иммунизации детей живой вакциной против кори на гуморальный антитоксический противостолбнячный и на противотуберкулезный иммунитет.

Результаты этих исследований показали, что прививки детей живой противокоревой вакциной не приводили к подавлению специфического поствакцинального иммунитета к столбняку и туберкулиновой поствакцинальной аллергической реакции, независимо от выраженности клинических проявлений вакцинального процесса.

Таким образом, представленные клинко-иммунологические данные дают нам основание считать, что вакцинальный процесс, возникающий при иммунизации живой коревой вакциной, коренным образом отличается от коревой инфекции не только непостоянством и легкостью клинических проявлений, но и отсутствием «анергизирующего» действия на общую и неспецифическую иммунологическую реактивность организма детей. Очевидно этим, а также отсутствием у привитых снижения общей и местной резистентности, в частности органов дыхания, объясняется отсутствие при вакцинальном процессе осложнений, связанных с вторичным наслоением бактериальной инфекции и активацией патогенной флоры, находящейся в дыхательных путях ребенка. Установлено также, что в противоположность коревой инфекции прививки живой коревой вакциной не оказывают отрицательного влияния на ранее приобретенный специфический поствакцинальный иммунитет к другим инфекциям. Все это указывает на то, что клиниче-

ские проявления вакцинального процесса не могут служить препятствием для массовой иммунизации детей против кори отечественным препаратом Л-16.

Во втором разделе собственных исследований нами приведены результаты клинко-иммунологической характеристики вакцинального процесса, развивающегося у здоровых детей, привитых против оспы вакциной из штамма ЭМ-63, и влияние этого процесса на состояние показателей неспецифической иммунологической реактивности организма и на ранее приобретенный специфический поствакцинальный иммунитет к другим инфекциям.

Клинические проявления вакцинального процесса были изучены у 102 детей, первично привитых против оспы. Прививаемость оспенной вакцины по надрезам составляла 99,5%. На 8—9 день после вакцинации средний поперечный размер пустул равнялся 6,7 мм, а ареол — 13,2 мм. Слившиеся ареолы отдельных оспин появились всего у 3 (2,9%) детей, причем только лишь у детей с высокой температурной реакцией. Добавочные оспины на месте прививок появились у одного ребенка (1%), а регионарные лимфоузлы (подмышечные) умеренно увеличились у 16 (15,7%) детей. В период клинических проявлений вакцинального процесса у 33 (32,4%) детей температура была нормальной или повышалась до уровня 37° включительно, у 41 (40,2%) ребенка она достигала уровня 37,1—38°, у 25 (24,5%) детей — 38,1—39° и только у 3 (2,9%) — она была выше 39°. В среднем у всех привитых детей продолжительность температурной реакции равнялась 2,1 дню. Кроме повышения температуры, у привитых детей наблюдались и другие явления общего характера. В частности, у 47 (46%) имело место ухудшение сна и аппетита, у 39 (38,2%) — раздражительность и у 42 (41,2%) — легкая вялость. Все эти явления в основном возникали в периоде наибольшего развития местной и температурной реакций, которые вслед за их ослаблением полностью исчезали. Следовательно, результаты наших исследований показали умеренную реактогенность противосспенной вакцины из штамма ЭМ-63. Они в основном совпали с данными С. С. Унанова с соавт. (1966), применившего другую серию этой же вакцины, по активности близкую к испытанной нами серии ($1,4 \times 10^8$ и $1,2 \times 10^8$ ООЕ/мл). С данными же других авторов, применивших вакцину ЭМ-63 с большей ($2—2,5 \times 10^8$ ООЕ/мл — Л. И. Бардина с соавт., 1967) или меньшей активностью ($1,3 \times 10^7$ ООЕ/мл — С. С. Маренникова и Г. М. Ташпулатов, 1966), результаты наших исследований не совпали.

Результаты наших исследований по показаниям вируснейтрализующих антител и антигемагглютининов показали хорошую иммуногенную активность примененной вакцины ЭМ-63 (среднегеометрические их титры через 1 месяц после прививки соответственно были равны 1 : 182 и 1 : 32), что согласуется с данными С. С. Маренниковой и Г. М. Ташпулатова (1966).

Для выяснения влияния иммунизации на резистентность организма в первые три месяца после вакцинации против оспы мы изучили частоту и клиническое течение возникавших интеркуррентных заболеваний у 102 привитых детей. Одновременно в тех же группах детских учреждений, где производилась вакцинация, в качестве контроля учитывалась заболеваемость и среди 179 непривитых здоровых детей. Результаты наблюдений показали, что острые респираторные заболевания у детей обеих групп встречались почти с одинаковой частотой (14 заболеваний, т. е. 13,7% у привитых и 27 заболеваний или 15% у непривитых). Мы не выявили также какой-либо существенной разницы в клиническом течении этих заболеваний. Следовательно, результаты наших наблюдений не дают оснований говорить о снижении естественной резистентности организма детей к интеркуррентным острым респираторным заболеваниям в ближайшие сроки после иммунизации вакциной ЭМ-63. В этом отношении наши данные совпадают с результатами исследований Н. Л. Тривус и С. А. Вейссерик (1966). Однако мы полагаем, что наши данные не решают окончательно этот спорный вопрос в отношении всех существующих вакцин, изготовляемых из различных по вирулентности штаммов вируса: они касаются лишь вакцины, приготовленной из генетически однородного штамма ЭМ-63, которая отличается от других вакцин умеренной реактогенностью.

Вопрос о неспецифической иммунологической реактивности организма здоровых детей при иммунизации против оспы остается неизученным. В литературе об этом имеется упоминание в работе В. П. Брагинской и А. Ф. Соколовой (1967) лишь в отношении детей с поствакцинальными осложнениями.

Изучение динамики показателей неспецифической иммунологической реактивности у детей, привитых против оспы, показало, что в первые 3 дня после вакцинации (инкубационный период) уровни пропердина и комплемента, по сравнению с довакцинальными данными, существенно не изменялись. В дальнейшие же сроки были отмечены закономерные фазовые изменения этих показателей в сторону их повышения (на 4—10 и после 22 дня после вакцинации); нормализация произошла лишь через 2—2,5 месяца после вакцинации. Эти изменения не зависели от возраста — они носили одинаковый характер как у детей до 1 года, так и у детей более старшего возраста.

Определенный интерес представлял анализ показателей пропердина и комплемента у тех детей, у которых они до вакцинации находились на низком уровне. Оказалось, что у этих детей показатели пропердина и комплемента повышались с первых дней после вакцинации. В дальнейшем характер изменений активности пропердина и комплемента напоминал те, которые отмечались нами выше в отношении суммарных средних данных. Следовательно, в данном случае также были отмечены две фазы повышения содержания пропердина и комплемента. Однако следует отметить,

что у этих детей уровни пропердина и комплемента, в отличие от суммарных средних данных, в течение всего периода наблюдения (2—2,5 месяца) оставались значительно повышенными.

Установлено, что общий фагоцитарный показатель у привитых против оспы детей в поствакцинальном периоде, по сравнению с исходными данными, существенно не изменялся. Завершенный фагоцитарный показатель, начиная с 16—22 дня после вакцинации, на весь срок наблюдения (75 дней) значительно повышался. Показатели же незавершенного фагоцитоза, наоборот, с 4—7 дня существенно снижались и продолжали снижаться во все остальные сроки наблюдения. Точно такие же изменения были обнаружены и в отношении незавершенного фагоцитарного числа и индекса размножения. Анализ материала показал, что удельный вес общего и завершено фагоцитарных показателей по отношению к незавершенному фагоцитозу значительно повышается и носит фазовый характер.

Таким образом, как по гуморальным, так и по клеточным показателям нами отмечено стимулирующее влияние противооспенной вакцины на показатели неспецифической иммунологической реактивности организма здоровых детей.

Дальнейшей задачей наших исследований было изучение влияния противооспенной вакцины на состояние ранее приобретенного специфического поствакцинального иммунитета к другим инфекциям (к дифтерии, коклюшу, столбняку, полиомиелиту и туберкулезу). Следует отметить, что этот вопрос при первичной иммунизации против оспы до сих пор не был предметом исследований. Только лишь недавно (1965 г.), в связи с перенесением в прививочном календаре противооспенной вакцинации с 3-х месячного возраста на 10—12 месяцев, появилась возможность для изучения влияния последней на ранее приобретенный поствакцинальный иммунитет к вышеуказанным инфекциям.

Результатами наших исследований было установлено, что противооспенная вакцина из штамма ЭМ-63 не оказывает отрицательного влияния у привитых здоровых детей на ранее приобретенный поствакцинальный специфический иммунитет к дифтерии, столбняку, коклюшу, полиомиелиту и туберкулезу.

В третьем разделе собственных наблюдений нами приведены результаты исследований по изучению влияния вакцинального процесса, развивающегося при иммунизации здоровых детей против полиомиелита, на частоту и течение возникавших в поствакцинальном периоде интеркуррентных заболеваний, на состояние неспецифической иммунологической реактивности организма и на ранее приобретенный специфический поствакцинальный иммунитет к другим инфекциям.

На основании своих наблюдений мы подтвердили установленную многими другими исследователями практически полную клиническую ареактогенность живой вакцины против полиомиелита.

Подтверждено также, что частота различных интеркуррентных заболеваний, возникавших у привитых детей в течение двух месяцев после начала вакцинации, и их течение практически не отличались от аналогичных показателей у непривитых детей.

В литературе мы не нашли каких-либо сообщений по вопросу изучения влияния иммунизации против полиомиелита на показатели неспецифической иммунологической реактивности.

Наши исследования, проведенные у детей, привитых двукратно трехвалентной живой вакциной против полиомиелита выявили определенные закономерные изменения со стороны этих показателей.

Было установлено, что в течение первой недели после приема первой иммунизирующей дозы вакцины средние показатели пропердина и комплемента, по сравнению с исходными данными, заметно не изменялись. В дальнейшем, начиная с 8 дня после вакцинации, они существенно снижались. В этом периоде было отмечено также снижение удельного веса общего и завершено фагоцитарных показателей по отношению к незавершенному фагоцитозу и повышение показателей незавершенного фагоцитоза, незавершенного фагоцитарного числа и индекса размножения. Все это с достоверностью указывает на снижение неспецифической иммунологической реактивности организма привитых детей после приема первой иммунизирующей дозы вакцины. Однако эти изменения носили кратковременный характер; они за исключением незавершенного фагоцитарного числа полностью восстанавливались к концу четвертой недели после вакцинации. Нормализация же незавершенного фагоцитарного числа происходила к 35 дню, т. е. через 5—7 дней после приема 2-ой дозы вакцины.

Повторный прием вакцины (2-ой иммунизирующей дозы), по сравнению с первым, еще меньше отражался на показателях пропердина и комплемента. Снижение их средних уровней было выражено в меньшей степени, и они в более короткий срок (7—8 дней) восстанавливались полностью. В дальнейшем уровни пропердина, по сравнению с исходными данными, сменялись даже несколько более высокими его показателями; средние показатели общего и завершено фагоцитоза, а также общего и завершено фагоцитарных чисел значительно повышались и на весь срок наблюдения (75 дней) оставались на высоких уровнях. Показатели же незавершенного фагоцитоза в течение периода наблюдения значительно снижались.

Следовательно, по данным показателей фагоцитоза и до некоторой степени пропердина, после приема 2-ой иммунизирующей дозы вакцины, по сравнению с периодом после первой иммунизации, было отмечено стимулирующее влияние живой вакцины против полиомиелита на неспецифическую иммунологическую реактивность организма детей.

Особенно четко стимулирующее влияние полиомиелитной вакцины на неспецифическую иммунологическую реактивность организма было выявлено у детей с низкими исходными уровнями по-

казателей пропердина и комплемента. Результаты наблюдений показали, что у этих детей уровни пропердина и комплемента значительно повышались с первых дней после приема 1-ой иммунизирующей дозы вакцины. В дальнейшем их динамика очень напоминала динамику аналогичных показателей, отмеченную при анализе суммарного материала в отношении всех привитых детей. Однако при этом показатели комплемента (за исключением 8—21 дня) и пропердина в отличие от суммарных данных в течение всего периода наблюдения (75 дней), по сравнению с исходными данными, оставались на высоких уровнях.

Что касается вопроса о влиянии живой вакцины против полиомиелита на состояние ранее приобретенного специфического иммунитета к другим инфекциям (дифтерии, коклюшу, столбняку, оспе и туберкулезу), то и этот вопрос по существу оставался неизученным. В литературе мы нашли всего лишь две крайне противоречивые работы (Б. Я. Резник, 1962; М. П. Бондаренко, 1967) относительно влияния живой вакцины против полиомиелита на иммунитет к дифтерии.

Результатами наших исследований установлено, что живая трехвалентная противополиомиелитная вакцина при двукратном ее применении не оказывала отрицательного влияния на состояние ранее приобретенного специфического поствакцинального иммунитета к дифтерии, столбняку, коклюшу, оспе и туберкулезу.

Таким образом, нашими исследованиями были установлены закономерные изменения показателей неспецифической иммунологической реактивности у здоровых детей, привитых живыми вакцинами против кори, полиомиелита и оспы. Прививки живыми вакцинами против кори и полиомиелита вызывают непродолжительное (до 2—3 недель) и неглубокое снижение показателей неспецифической иммунологической реактивности организма детей с последующим стимулирующим действием. Иммунизация же против оспы, судя по показателям неспецифического иммунитета, с первых дней клинических проявлений вакцинального процесса оказывает стимулирующее влияние. Указанные изменения показателей неспецифической иммунологической реактивности у привитых детей, вероятно, имеют адаптационный физиологический характер.

Нашими исследованиями установлено также, что живые вакцины против кори, полиомиелита и оспы не подавляют специфический иммунитет у здоровых детей, приобретенный в результате ранее проведенных прививок против различных инфекций.

Последним и самостоятельным разделом в нашей работе было изучение допустимости, а также иммунологической и эпидемиологической эффективности одновременной вакцинации двумя живыми вакцинами против кори и полиомиелита.

Результаты исследований показали, что из 154 привитых одновременно против кори и полиомиелита детей, клинические проявления вакцинального процесса имели место у 73 (47,4%), а у

81-го (52,6%) — они отсутствовали. Температурные реакции в легкой, средней и сильной степени соответственно были выражены у 33 (21,4%), у 28 (18,2%) и у 12 (7,8%) детей. Следовательно, частота клинических проявлений «коревого» вакцинального процесса и степень их развития у детей, привитых одновременно против кори и полиомиелита, по существу, не отличались от аналогичных показателей, отмечавшихся у детей, иммунизированных только против кори. Не было отмечено также существенных различий в указанных группах детей в отношении отдельных клинических симптомов (сыпь, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, глаз и др.).

У 137 детей из 154, привитых одновременно против кори и полиомиелита, мы изучили также частоту возникновения и течения интеркуррентных заболеваний в первые 3 месяца после иммунизации. Полученные результаты сравнивались с аналогичными наблюдениями у 126 здоровых непривитых (контрольных) детей, находившихся в одних и тех же группах детских учреждений, где проводились прививки. Эти данные показали, что среди детей, привитых одновременно против кори и полиомиелита, как число заболевших, так и показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями, оказались несколько ниже (соответствующие цифры были равны 13,1% и 21,9%), чем среди контрольных детей (аналогичные показатели равнялись 15,8% и 30,9%). Случаи других заболеваний (пневмонии, кишечные колиинфекции) среди привитых и непривитых детей были единичными и встречались почти с одинаковой частотой. Сопоставление этих заболеваний (по степени выраженности температурной реакции и основных клинических симптомов, длительности течения и т. д.) не выявило каких-либо существенных различий в их клиническом течении.

Проведенными исследованиями установлено, что одновременная вакцинация против кори и полиомиелита не задерживала нарастания титров антител к какому-либо одному из введенных антигенов: они, независимо от выраженности клинических проявлений вакцинального процесса, активно вырабатывались как к вирусу кори, так и ко всем трем типам вируса полиомиелита.

Известно, что при оценке эффективности какого-либо вакцинного препарата или способа иммунизации решающую роль играет установление эпидемиологической ее эффективности. С этой целью нами в течение 16 месяцев было проведено наблюдение за детьми, привитыми одновременно против кори и полиомиелита, в отношении заболеваемости этими инфекциями.

Результаты этих наблюдений показали, что среди детей, привитых против двух инфекций одновременно, заболеваемость корью после тесного контакта с инфекцией была равна 0,85%, тогда как среди детей, не привитых против этой инфекции и находившихся в тех же группах детских учреждений, где проводилась одновременная прививка, процент заболеваемости корью равнялся 26,98%.

Индекс эпидемиологической эффективности в отношении кори при одновременной иммунизации против двух инфекций равнялся 32,5. Этот показатель, как известно, не ниже соответствующего показателя у детей, привитых только против кори. Хотя цифры наших наблюдений невелики (120 детей), однако контрастность полученных результатов позволяет сделать заключение о высокой эпидемиологической эффективности одновременной вакцинации против кори и полиомиелита в отношении коревой инфекции. Следует однако отметить, что для установления продолжительности эпидемиологической эффективности одновременной вакцинации детей против кори и полиомиелита в отношении коревой инфекции соответствующие исследования должны быть продолжены.

За указанный срок наблюдения (16 месяцев) как среди детей, привитых одновременно против кори и полиомиелита, так и среди детей, находившихся в их окружении, нами не было отмечено ни одного случая полиомиелита или других паралитических заболеваний. Однако необходимо иметь в виду, что за период наблюдения все дети в плановом порядке продолжали получать прививки против полиомиелита. Поэтому, а также по причине почти полной ликвидации полиомиелита в нашей стране, трудно учесть эпидемиологическую эффективность одновременной вакцинации против двух инфекций в отношении полиомиелита.

Мы изучили также вопрос о влиянии одновременной вакцинации против кори и полиомиелита на состояние неспецифической иммунологической реактивности организма здоровых детей с использованием гуморальных ее показателей.

Нашими исследованиями было установлено, что при одновременной вакцинации против кори и полиомиелита, выявленные изменения в показателях неспецифической иммунологической реактивности организма носили характер тех изменений, которые отмечались нами в отношении детей, привитых только против кори. Эти изменения у детей с клиническими проявлениями вакцинального процесса на одновременную прививку выражались в кратковременном снижении показателей пропердина и комплемента, максимально выраженном в конце инкубационного периода, в повышении этих показателей до уровней, превышающих исходный, в периоде клинических проявлений вакцинального процесса и в их нормализации в течение 4—8 дней после исчезновения симптомов клинических проявлений. У детей же без клинических проявлений вакцинального процесса на одновременную иммунизацию после начального кратковременного снижения показатели неспецифической иммунологической реактивности повышались до исходного уровня к 20 дню после вакцинации.

Последним вопросом в наших исследованиях было изучение влияния одновременной вакцинации против кори и полиомиелита на состояние ранее приобретенного поствакцинального иммунитета к дифтерии, коклюшу и туберкулезу.

На основании полученных результатов мы пришли к заключению, что одновременная иммунизация против двух инфекций так же, как и при раздельном применении живых вакцин против кори и полиомиелита, независимо от выраженности клинических проявлений вакцинального процесса, не оказывала отрицательного влияния на специфический иммунитет к дифтерии, коклюшу и туберкулезу, выработанный в результате ранее проведенных прививок.

Следовательно, по нашим данным, нет оснований для возражения против одновременной прививки здоровых детей живыми вакцинами против кори и полиомиелита.

Таким образом, проведенные исследования уточняют наши представления о влиянии живых вакцин на организм здоровых детей, в частности, на состояние их здоровья, на показатели неспецифической иммунологической реактивности и на специфический иммунитет к другим инфекциям, приобретенный ранее после проведенных прививок. Результаты наших исследований могут служить научной основой для решения некоторых вопросов вакцинопрофилактики детских инфекций — обоснования и уточнения отдельных пунктов.

Сравнительные клинико-иммунологические исследования, проведенные у детей, привитых против кори и больных этой инфекцией, установили дополнительное обоснование целесообразности массовой иммунизации детей противокоревой вакциной Л-16.

Результаты наших исследований, указывающие на резкое снижение (сроком не менее 50 дней) гуморальных и клеточных показателей неспецифической иммунологической реактивности у детей-реконвалесцентов после кори, протекавшей в средне-тяжелой и тяжелой форме, ставят вопрос о пересмотре (в сторону удлинения) принятых сроков проведения последующих прививок детей, перенесших эту инфекцию.

Результаты изучения динамики показателей неспецифической иммунологической реактивности в периоде после активной иммунизации служат дополнительным подкреплением научного обоснования длительности интервалов между различными прививками; ранее эти интервалы устанавливались, главным образом, исходя из оптимальных условий специфического иммуногенеза.

Результаты наших исследований могут служить научным обоснованием допустимости практикуемого при массовой иммунизации совмещения вакцинации против кори и полиомиелита. Однако эти исследования не решают вопрос об интервалах между полиомиелитной и другими вакцинациями. Он нуждается в дополнительных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления вакцинального процесса, отмечаемые у части здоровых детей, иммунизированных живой коревой вакциной из штамма Л-16, можно характеризовать как значитель-

но ослабленную и модифицированную коревую инфекцию, отличающуюся неконтагиозностью, отсутствием, как правило, выраженной интоксикации, каких-либо серьезных нарушений физиологических функций организма и осложнений.

2. Частота учтенных нами интеркуррентных заболеваний (острых респираторных инфекций) среди детей, привитых против кори, в течение первых 3 недель наблюдения была ниже, чем среди непривитых, и значительно меньше, чем среди детей-реконвалесцентов после кори; это предположительно можно объяснить интерферирующим действием аттенуированного вакцинального вируса.

3. Подтверждено, что корь у большинства обследованных детей, даже при легком течении, вызывала изменения в биоэлектрической активности коры головного мозга, выразившиеся в значительной синхронизации основных колебаний биопотенциалов, главным образом, в первые две недели от начала заболевания.

4. При клинически выраженном вакцинальном процессе, возникшем при иммунизации живой коревой вакциной Л-16, изменения электроэнцефалограммы были обнаружены всего лишь у отдельных обследованных детей. Эти изменения были незначительны и выражались кратковременными пароксизмальными разрядами.

5. Установлены возрастные нормативы показателей неспецифической иммунологической реактивности (содержания пропердина и комплемента в сыворотке крови, а также фагоцитарной активности лейкоцитов крови с учетом завершающей ее фазы) для здоровых детей г. Баку.

6. В противоположность коревой инфекции у здоровых детей, привитых живой противокоревой вакциной, независимо от степени выраженности клинических проявлений вакцинального процесса, общая иммунологическая реактивность (о. и. р.) не снижалась, а даже несколько оживлялась.

7. У детей, больных корью, вне зависимости от тяжести болезни, начиная с 4—7 дня высыпания, отмечено резкое снижение гуморальных и клеточных показателей неспецифической иммунологической реактивности. У реконвалесцентов после средне-тяжелой и тяжелой форм кори, а также при наличии осложнений они оставались резко сниженными в течение всего срока наблюдения (50 дней). Это обстоятельство является основанием для пересмотра сроков проведения последующих прививок в сторону их удлинения.

8. В отличие от коревой инфекции, у здоровых детей, иммунизированных живой противокоревой вакциной из штамма Л-16, снижение показателей неспецифической иммунологической реактивности было кратковременным: у детей без клинических реакций на вакцинацию они восстанавливались к 16—30 дню после прививки, а у детей с клиническими проявлениями вакцинального

процесса, после снижения в инкубационном периоде, отмечалась даже некоторая их стимуляция.

9. Установлено, что коревая инфекция резко снижает гуморальный иммунитет к дифтерии, коклюшу, полиомиелиту и оспе.

Сниженные титры дифтерийного антитоксина через 2—3 месяца после перенесенной кори имели лишь тенденцию к восстановлению, тогда как титры противокклюшных антител к этому сроку восстанавливались полностью. Гуморальный иммунитет к полиомиелиту и оспе не восстанавливался даже через 3—3,5 месяца после перенесенной инфекции и оставался резко сниженным.

10. В противоположность кори, иммунизация детей против этой инфекции вакциной Л-16, независимо от степени выраженности клинических проявлений вакцинального процесса, не оказывала отрицательного влияния на ранее приобретенный поствакцинальный иммунитет к дифтерии, коклюшу, столбняку, туберкулезу, полиомиелиту и оспе.

11. Представленные клинко-иммунологические данные дают нам основание считать, что вакцинальный процесс, возникающий при иммунизации живой коревой вакциной, коренным образом отличается от кори не только непостоянством и легкостью клинических проявлений, но и отсутствием «анергизирующего» действия — снижения общей, неспецифической и специфической иммунологической реактивности организма детей. Клинические проявления вакцинального процесса не могут служить препятствием для массовой иммунизации детей против кори отечественным препаратом Л-16.

12. Частота учтенных нами интеркуррентных острых респираторных заболеваний у привитых против оспы здоровых детей вакциной из штамма ЭМ-63 в первые 3 месяца после иммунизации существенно не отличалась от аналогичных показателей у непривитых детей.

13. Выявлено стимулирующее влияние оспопрививания при неосложненном течении вакцинального процесса на показатели неспецифической иммунологической реактивности организма здоровых детей.

14. Установлено, что первичная противооспенная вакцинация не оказывала отрицательного влияния на ранее приобретенный поствакцинальный иммунитет к дифтерии, столбняку, коклюшу, полиомиелиту и туберкулезу.

15. При иммунизации здоровых детей против полиомиелита трехвалентной живой вакциной (после приема первой дозы) наблюдалось кратковременное снижение показателей неспецифической иммунологической реактивности. После второй иммунизирующей дозы вакцины это снижение было еще более кратковременным и менее выраженным. В дальнейшем отмечалась отчетливая стимуляция как общего, так и завершено фагоцитарных показателей.

16. Живая трехвалентная вакцина против полиомиелита при двукратном ее применении не оказывала отрицательного влияния на ранее приобретенный поствакцинальный специфический иммунитет к дифтерии, коклюшу, столбняку, оспе и туберкулезу.

17. Частота и интенсивность клинических проявлений вакцинального процесса, а также частота учтенных нами интеркуррентных острых респираторных заболеваний, возникавших после одновременной вакцинации против кори и полиомиелита, по сравнению с данными, полученными при исследовании у детей, привитых только против кори, не увеличивались.

18. Специфические иммунологические реакции организма детей при одновременной вакцинации против кори и полиомиелита в отношении каждого из вводимых компонентов были такими же, как и при отдельной иммунизации против указанных инфекций.

Индекс эпидемиологической эффективности в отношении кори у детей, одновременно вакцинированных против кори и полиомиелита, в течение 16 прослеженных месяцев равнялся 32,5. Следовательно, он за этот срок не отставал от аналогичного показателя, отмечаемого у детей, привитых только против кори.

19. При одновременной иммунизации живыми вакцинами против кори и полиомиелита, выявленные изменения показателей неспецифической иммунологической реактивности организма здоровых детей имели характер тех изменений, которые отмечались у детей, привитых только против кори.

20. Одновременная вакцинация против кори и полиомиелита не оказывала отрицательного влияния на состояние ранее приобретенного специфического поствакцинального иммунитета к дифтерии, коклюшу и туберкулезу.

21. Результаты этих исследований (п.п. 17—20) могут служить научным обоснованием допустимости практикуемого при массовой иммунизации совмещения вакцинации против кори и полиомиелита.

22. Закономерности, выявленные нами при обследовании здоровых детей, конечно, не могут быть приложимы к детям ослабленным, реконвалесцентам после различных заболеваний и детям с различными патологическими состояниями, служащими хотя бы условными противопоказаниями к вакцинации.

Результаты наших исследований ни в коей мере не смягчают остроту проблемы отрицательного действия на них профилактических прививок.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Напряженность дифтерийного иммунитета у детей, вакцинированных живой противокоревой вакциной (Л-16), по данным реакции Шика. Материалы II съезда детских врачей Азербайджана, Баку, 1964, 207—208.

2. О состоянии иммунитета к дифтерии у детей, иммунизированных против кори и полиомиелита. Ученые записки Азербайджанского мединститута. Вопросы педиатрии. Баку, 1966, т. 21, 94—98.

3. Влияние живых вакцин против кори и полиомиелита на неспецифическую резистентность детского организма. В кн.: Влияние профилактических прививок на детский организм. М., 1966, 57—59 (в соавт. с А. Н. Садыховой).
4. Влияние прививки против кори на состояние поствакцинального противокклюшного иммунитета. В кн.: Острые инфекции у детей. Л., 1966, 151—152.
5. Общая иммунологическая реактивность у детей, привитых живой противокоревой вакциной. Ученые записки Азербайджанского медицинского института. Вопросы педиатрии. Баку, 1966, т. 21, 90—94 (в соавт. с Г. С. Ревней).
6. Изучение специфического иммунитета к дифтерии, коклюшу и туберкулезу у детей, иммунизированных живой вакциной против полиомиелита. Материалы проблемной комиссии АМН СССР «Полиомиелит и вирусные энцефалиты». Выпуск I. Энтеровирусы. М., 1967, 11—13.
7. Влияние коревой инфекции и прививки живой коревой вакциной на общую иммунологическую реактивность организма детей. Труды Азербайджанского научно-исслед. института охраны материнства и детства. Баку, 1967, т. 6, 161—166 (в соавт. с Г. С. Ревней).
8. Неспецифическая иммунологическая реактивность организма детей, привитых живыми вакцинами против кори, полиомиелита и оспы. Материалы проблемной комиссии АМН СССР «Полиомиелит и вирусные энцефалиты». Выпуск I. Энтеровирусы. М., 1967, 13—15.
9. Реакция детского организма при иммунизации против полиомиелита. Глава II коллективной монографии «Влияние профилактических прививок на организм ребенка», под редакцией чл.-корр. АМН СССР, проф. С. Д. Носова. Издательство «Медицина». Л., 1968, 28—44.
10. Изучение неспецифической иммунологической реактивности и специфического иммунитета к некоторым инфекциям у детей при одновременной вакцинации живыми вакцинами против кори и полиомиелита. В кн.: Актуальные проблемы изучения кори. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. М., т. 11, в. 2, 7—20 (в соавт. с М. К. Ворошиловой и Е. С. Шкинной).
11. Изучение влияния коревой инфекции и прививки живой противокоревой вакциной на состояние гуморального иммунитета к полиомиелиту у детей. Вопросы вирусологии, 1968, 1, 42—47 (в соавт. с М. К. Ворошиловой).
12. Состояние антитоксического противодифтерийного иммунитета у детей г. Баку и влияние на него коревой инфекции и иммунизации живой противокоревой вакциной. Азербайджанский медицинский журнал, 1968, 3, 49—55 (в соавт. с Р. Б. Джавадовым, Е. С. Шанин, С. В. Чеботаревой).
13. Изучение влияния иммунизации детей живой вакциной против кори и коревой инфекции на поствакцинальный иммунитет к полиомиелиту и иммунологическая эффективность одновременной вакцинации против кори и полиомиелита. В кн.: Профилактические прививки и их влияние на детский организм. Л., 1968, 34—35 (в соавт. с М. К. Ворошиловой).
14. Гуморальный иммунитет к оспе при коревой инфекции, иммунизации живыми вакцинами против кори и полиомиелита. В кн.: Профилактические прививки и их влияние на детский организм. Л., 1968, 23—25 (в соавт. с С. С. Маренниковой).
15. Изучение влияния живых вакцин против кори, полиомиелита и натуральной оспы на антитоксический иммунитет к столбняку у детей. Азербайджанский медицинский журнал, 1968, 6, 59—65 (в соавт. с Е. С. Шанин, Р. Б. Джавадовым, С. В. Чеботаревой).
16. Электроэнцефалографические исследования у детей при кори и иммунизации живой коревой вакциной. В кн.: Профилактические прививки и их влияние на детский организм. Л., 1968, 52—54 (в соавт. с Н. С. Мирзоян).
17. Влияние оспопрививания на состояние неспецифического и ранее приобретенного специфического поствакцинального иммунитета у детей. В кн.: Профилактические прививки и их влияние на детский организм. Л., 1968, 29—31.
18. Влияние коревой инфекции и противокоревой вакцинации на иммунологическую реактивность детского организма. Педиатрия, 1968, 7, 34—40 (в соавт. с А. Н. Садыховой).

19. Изучение влияния вакцинации живыми вакцинами против полиомиелита и оспы на анитоксический противодифтерийный иммунитет у детей. Азербайджанский медицинский журнал, 1968, 10, 48—54 (в соавт. с С. В. Чеботаревой, Р. Б. Джавадовым, Е. С. Шани).

20. The Effect of Measles Infection and of Vaccination with Certain Live Vaccines upon Humoral Immunity to Smallpox. Bulletin WHO, 1968, v. 39, p. p. 299 — 307 (в соавт. с С. С. Маренниковой).

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ:

1. На 2-ом съезде педиатров Азербайджана. Баку, ноябрь 1964 г.
 2. На конференции молодых научных сотрудников Азербайджанского мед-института. Баку, июнь 1965 г.
 3. На конференции Института педиатрии АМН СССР. Москва, май 1966 г.
 4. На конференции Московского научно-исслед. института вирусных препара-тов, январь 1968 г.
 5. На конференции Ленинградского научно-исслед. института детских ин-фекций (3 доклада), май 1968 г.
-



Л124802 Подписано в печ. 30.12.68 г. Печ. л. 2,25 Зак. 1696 Тир. 300

Типография ВИА имени В. В. Куйбышева