

УДК 612.017:616.24-053.2-085.371./372:576.851.214

Е.В. Маркелова, Я.С. Гущина, М.П. Костинов

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИКОМПОНЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Владивостокский государственный медицинский университет,

Дальневосточный филиал НИИ клинической иммунологии СО РАМН (г. Владивосток),
НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (г. Москва)

Ключевые слова: иммунитет, цитокины, вакцинация.

В настоящее время регистрируется неуклонный рост аллергопатологии в детском возрасте. Так, по данным мировой статистики, за последние 30 лет произошло удвоение числа случаев бронхиальной астмы (БА) у детей, что диктует необходимость особого внимания к этой патологии [2]. В Приморском крае с 1988 по 1998 г. заболеваемость БА среди детей выросла в 1,7 раза. Наиболее частыми возбудителями инфекционного поражения верхних и нижних отделов дыхательных путей при бронхиальной астме являются различные виды респираторных вирусов, а из бактерий — *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Л.А. Вишнякова (1990) выявила инфекционно-воспалительный процесс, почти исключительно пневмококковой этиологии, протекающий в клинически выраженной, стертой или бессимптомной формах у 37% больных, даже при легком течении атопической бронхиальной астмы [1]. При этом зафиксировано, что частота бактериальных инфекций резко увеличивается (до 86%) при тяжелом течении заболевания.

Таким образом, атопические заболевания респираторного тракта, в частности БА, способствуют развитию вторичных бактериальных инфекций, и по типу обратной связи бактериальное воспаление поддерживает атопический процесс. Такие дети чаще подвержены респираторным инфекциям с дальнейшим возникновением бактериальных осложнений. В наших исследованиях было зафиксировано повышение уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF α), а также дефицит γ -интерферона (IFN γ) в сыворотке крови у детей при присоединении к аллергическому процессу бактериального воспаления. Вакцинация позволяет предотвратить развитие острого воспаления, которое не только способствует притоку и активации клеток-эффекторов атопии, но также усугубляет проявление атопических реакций за счет неспецифических механизмов гиперреактивности. В результате реализации данного механизма острое инфекционное заболевание может

способствовать обострению аллергического процесса, усугублению тяжести его течения. При подавлении колонизации бактериальной флорой дыхательных путей при БА появляются возможности снижения триггерности данных факторов и уменьшения степени местного воспаления слизистых оболочек, что обеспечит улучшение их барьерной функции в отношении аллергенов [6]. Становится очевидным, что без повышения иммунологической реактивности трудно добиться хорошего клинического эффекта при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях на фоне аллергопатологии.

В иммунотропной терапии БА наибольшее внимание заслуживают противобактериальные и противовирусные вакцины, использование которых позволяет снизить вероятность формирования вирусно-бактериальных ассоциаций, уменьшая частоту и тяжесть обострений заболевания.

Учитывая, что пневмококк признан одним из ведущих этиологических факторов инфекционно-воспалительных процессов при бронхиальной астме, особый интерес представляет вакцина «Пневмо-23», состав которой представлен очищенными капсульными полисахаридами *S. pneumoniae* 23 серотипов. Исходя из малого опыта применения этих вакцин в клинической практике, немногочисленных исследований и противоречивости литературных данных, дальнейшие научные поиски в области применения бактериальных вакцин открывают новые перспективы в плане разработки направлений профилактики и лечения не только инфекционных осложнений, но и аллергических заболеваний.

Целью нашего исследования явилась оценка безопасности и эффективности иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у детей, страдающих атопической БА. В ходе исследования были поставлены задачи:

1. Провести мониторинг содержания цитокинов IL-2, IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α в сыворотке крови у детей до и через 1 месяц после вакцинации;
2. Оценить локальную продукцию оппозиционных цитокинов IL-4 и IFN γ и уровень метаболитов оксида азота на уровне бронхолегочной системы (в конденсате выдыхаемого воздуха до и через месяц после вакцинации);
3. Оценить иммунологическую эффективность вакцинации у детей с атопической БА, исследуя уровень специфических антител к *S. pneumoniae*.
4. Провести рейтинговую оценку клинических показателей и стандартных клинико-лабораторных исследований.

Была проведена вакцинация поливалентной вакциной «Пневмо-23» (Франция) 42 детей с БА после перенесенной внебольничной пневмонии в возрасте с 4 до 16 лет. Атопическое заболевание у данной категории пациентов подтверждено положительными скарификационными кожными тестами, высоким уровнем общего сывороточного IgE. Вакцинация

проводилась в периоде ремиссии, подкожно, однократно одной дозой вакцины на фоне базисной и антигистаминной терапии (лоратадин, эбастин в возрастных дозировках). На момент вакцинации и в период дальнейшего ежемесячного наблюдения в течение 1 года учитывались: среднее число дней с явлениями бронхообструкции (по дневникам самоконтроля), среднее количество обострений БА, продолжительность одного обострения, частота острых респираторных заболеваний и обострений хронических очагов инфекции.

Исследовались иммунобиохимические показатели и клиничко-лабораторные данные, определялись специфические антитела к пневмококку (до вакцинации и через один месяц после нее). Контролем служили показатели, полученные при обследовании 30 детей аналогичного возраста из первой группы здоровья. Цитокины в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха исследовали методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D diagnostic Inc. (США). Конденсат выдыхаемого воздуха собирали по методу Г.И. Сидоренко и др. [4]. Объем получаемого конденсата составлял 2 мл. Уровень цитокинов в нем определяли по собственному методу [5]. Исследования оксида азота в пробах проводили NO-колориметрическим методом при помощи реактива Griess.

Для определения уровня сывороточного IgE использовали тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Для исследования иммунологической эффективности вакцинации «Пневмо-23» определяли содержание специфических антител, с использованием иммуоферментного метода на основе полисахаридов, входящих в состав вакцины (полисахаридов сероваров Т-3, 6-В, 9-Н, 23-Ф). Одновременно исследовали активность антител к комплексу полисахаридных антигенов вакцинного препарата по оригинальной методике, разработанной в Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва). Рейтинговую оценку степени иммунных расстройств на фоне иммуноотропной терапии выполняли, используя формулу А.М. Земскова и др. [3]. Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программ: Statistica 6, Excel 98 Windows, GraphPad Prism 2.

При оценке влияния вакцинации на клинические признаки БА было выявлено достоверное снижение количества дней в году с явлениями бронхообструкции — с $57,59 \pm 4,24$ до $41,13 \pm 2,27$. Отмечена тенденция к снижению среднего количества обострений в году, при этом продолжительность одного обострения астмы существенно не изменилась ($8,15 \pm 1,02$ и $7,62 \pm 1,14$ дня). За время наблюдения уменьшились частота острых респираторных заболеваний (на 40%), обострений хронический очагов инфекции (на 52%).

Не было зарегистрировано повторных случаев заболевания пневмонией.

При оценке клиничко-лабораторных данных была отмечена тенденция к снижению концентрации общего IgE через 1 месяц после проведения вакцинации с $321,21 \pm 30,98$ до $280,99 \pm 23,45$ МЕ/мл. Количество эозинофилов крови практически не изменилось ($5,54 \pm 0,59$ и $5,00 \pm 0,44\%$). Полученные данные позволяют констатировать, что проведенная вакцинация не усугубляет течение atopического процесса.

В цитокиновом статусе после вакцинации не выявлено достоверных изменений для большинства показателей. Так, уровень сывороточного IL-2 через месяц после вакцинации практически не изменился. Не зарегистрировано динамики в содержания IL-4, IFN γ и TNF α . Однако установлено достоверное снижение в сыворотке крови уровня IL-8, что можно считать критерием снижения степени бактериального воспаления. Состояние местных факторов защиты (по уровню оппозиционных цитокинов IFN γ и IL-4 в конденсате выдыхаемого воздуха) также осталось без существенной динамики (табл. 1).

Были получены интересные данные по содержанию метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха после вакцинации «Пневмо-23»: тенденция к нарастанию их концентрации — с $5,18 \pm 0,30$ до $7,03 \pm 0,99$ мкмоль/мл. Такая динамика, по нашему мнению, отражает процесс активации антибактериальных защитных механизмов после введения бактериальной вакцины.

Выявленные изменения в цитокиновом статусе, динамике биохимических маркеров воспаления у пациентов с atopической бронхиальной астмой на фоне иммуноотропной терапии оценена нами с помощью рейтингового алгоритма иммунобиохимических нарушений. Оказалось, что у больных ведущими нарушениями были изменения уровня IFN γ , IL-4, IL-8, TNF α , содержания общего IgE в сыворотке крови и метаболитов аэробного окисления азота в конденсате выдыхаемого воздуха. При составлении формулы иммунных расстройств до

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей с atopической БА до и после вакцинации

Цитокин	Содержание цитокинов, пг/мл		
	до вакцинации	после вакцинации	контроль
IL-2	$2,27 \pm 0,52$	$2,68 \pm 0,54^2$	$3,32 \pm 0,92$
IL-4	$9,37 \pm 0,15^1$	$9,12 \pm 0,18^{1,2}$	$4,23 \pm 0,53$
IL-8	$29,64 \pm 3,27^1$	$18,62 \pm 4,02^{1,2}$	$9,99 \pm 1,09$
IFN γ	$2,05 \pm 0,22^1$	$2,34 \pm 0,43^{1,2}$	$15,54 \pm 2,14$
TNF α	$15,98 \pm 3,49^1$	$14,19 \pm 4,35^{1,2}$	$4,27 \pm 1,23$

¹ Разница статистически достоверна по отношению к контролю.

² Разница статистически достоверна после вакцинации.

Таблица 2

Динамика уровня антител IgM к *S. pneumoniae* в сыворотке крови детей с atopической БА до и после вакцинации

Время исследования	Содержание антител в сыворотке крови, ЕОП				
	IgM Pn	IgM T-3	IgM 6-B	IgM 9-N	IgM 23-F
До вакцинации	0,49±0,05	0,31±0,02	0,34±0,02	0,33±0,02	0,31±0,02
Через месяц после вакцинации	1,11±0,11 ¹	0,40±0,03 ¹	0,41±0,02 ¹	0,43±0,03 ¹	0,35±0,03

¹ Разница после вакцинации статистически достоверна.

Таблица 3

Динамика уровня антител IgG к *S. pneumoniae* в сыворотке крови детей с atopической БА до и после вакцинации

Время исследования	Содержание антител в сыворотке крови, ЕОП				
	IgG Pn	IgG T-3	IgG 6-B	IgG 9-N	IgG 23-F
До вакцинации	0,44±0,03	0,21±0,02	0,28±0,03	0,43±0,04	0,28±0,03
Через месяц после вакцинации	0,78±0,06 ¹	0,40±0,08 ¹	0,34±0,04	0,53±0,04 ¹	0,32±0,06

¹ Разница после вакцинации статистически достоверна.

и после вакцинации нами не отмечено выраженных изменений по большинству показателей.

До вакцинации она имела следующий вид:

$$\text{IFN}\gamma_3^-, \text{IL-8}_3^+, \text{IL-4}_2^+, \text{TNF}\alpha_2^+, \text{IgE}_2^+, \text{NO}_1^+.$$

Однако под действием бактериальной полисахаридной вакцины зарегистрирована тенденция к нарастанию содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха, тогда как, напротив, выявлены положительные сдвиги в сыворотке крови в сторону существенного снижения уровня нейтрофильного хемоаттрактанта — IL-8, что отражает уменьшение степени бактериального воспаления. Сохранился дефицит IFN γ , тогда как уровень IL-4 и TNF α в сыворотке крови не изменился. Это отразилось на формуле:

$$\text{IFN}\gamma_3^-, \text{IL-4}_2^+, \text{TNF}\alpha_2^+, \text{IL-8}_1^+, \text{NO}_2^+, \text{IgE}_2^+.$$

Для определения напряженности специфического гуморального иммунитета к возбудителю пневмококковой инфекции нами был исследован уровень специфических антител. Исследования проводились в Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва). Определялась напряженность иммунитета к комплексу полисахаридов (Pn), входящих в состав вакцины «Пневмо-23»: серотипам Т-3, 6-В, 9-Н, 23-Ф. Последние исследования в нашем регионе указывают на высокую вирулентность штаммов 3, 6В, 9 у взрослых, что отражается на клиническом течении заболевания.

В результате проведенных исследований установлено статистически значимое нарастание специфических иммуноглобулинов класса М к комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины (1,11±0,1 против 0,49±0,05 ЕОП). Достоверно нарастал также уровень IgM к серотипам Т-3, 6-В и 9-Н (табл. 2). Эти молекулы обладают высокой авидностью к мультивалентным антигенам и из-за больших размеров обычно локализуются в кровяном русле.

При оценке динамики специфических антител IgG-класса установлено, что через месяц после вакцинации увеличивался уровень IgG к серотипам *S. pneumoniae* Т-3, 9-Н и комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины (табл. 3). IgG — антитела вторичного иммунного ответа, они продуцируются в более поздние сроки и сравнительно легко выходят из кровотока в тканевые жидкости, где обеспечивают антибактериальную и антитоксическую защиту.

Таким образом, через 1 месяц после вакцинации достоверно высокий прирост был зафиксирован по уровню специфических IgM и IgG в сыворотке крови к комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины. Выявлено также нарастание титра специфических антител к отдельным серотипам — к Т-3 и 9-Н по уровню IgM и IgG и к 6-В по уровню IgM.

Полученные результаты дают основание сделать следующие выводы:

1. Показана иммунологическая эффективность проведенной вакцинации «Пневмо-23» у детей с atopической БА. Выявлен достоверный прирост содержания специфических антител IgM и IgG не только к комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины, но и к отдельным серотипам *S. pneumoniae*, что является доказательством формирования специфического поствакцинального иммунитета;

2. Проведенная вакцинация (по результатам иммунобиохимических и клинико-лабораторных данных) не утяжеляет течение atopического процесса, что является свидетельством безопасности применения данной вакцины у этой категории больных;

3. В результате применения вакцины «Пневмо-23» достоверно снижается уровень IL-8, что свидетельствует об уменьшении степени воспаления в дыхательных путях;

4. Применение поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» (Франция) у детей с atopической БА способствует профилактике частых респираторных заболеваний, бактериальных осложнений и обострений основного заболевания.

Литература.

1. Вишнякова Л.А. // Тер. архив. — 1990. — № 11. — С. 59–62.
2. Дрозджев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др. // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 42–46.
3. Клиническая аллергология и иммунология / Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Новикова Л.А. — Воронеж : Изд-во ВГУ, 1997.
4. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. // Тер. архив. — 1980. — № 3. — С. 65–68.
5. Суровенко Т.Н., Маркелова Е.В., Чикаловец И.В., Корявченкова И.В. Способ определения цитокинов и IgE в конденсате выдыхаемой влаги // Патент № 2222015 от 20.01.2004 г.
6. Частная аллергология / под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб. : Нормед, 2001.

Поступила в редакцию 09.07.2006.

IMMUNE EFFICIENCY OF THE POLYCOMPONENTAL PNEUMOCOCCAL VACCINE AT CHILDREN WITH RESPIRATORY DISEASES.

E.V. Markelova, Ya.S. Guschina, M.P. Kostinov
Vladivostok state medical university, Far East branch of scientific research institute of clinical immunology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok), Scientific research vaccines institute named by I.I. Mechnikov (Moscow)
 Summary — The clinical and immunologic influence of use of the “Pneumo-23” vaccine (France) at 42 children with bronchial asthma after pneumonias is done. Statistically authentic increase in specific antibodies (IgM and IgG) as to the poly-saccharide complex of the vaccine, and also to T3, B6, 9N-serotypes of the *S. pneumoniae* is revealed, that testifies the specific post-vaccinal immunity. Decrease in local level of the interleukin-8 and respiratory inflammation severity is found. Safety and immune efficiency of vaccination of children with the respiratory diseases is shown.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 3, p. 71–74.

УДК 616.643-007.271-072.1-089.85

П.И. Талалин

ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР И ОБЛИТЕРАЦИИ УРЕТРЫ

Сахалинская областная больница
 (г. Южно-Сахалинск)

Ключевые слова: уретра, эндоскопическая уретротомия, открытые операции.

Современная история эндохирургического лечения заболеваний мужской уретры начинается в 1978 г., когда Н. Sachse предложил инструмент и методику внутренней оптической уретротомии, используемая и по сей день. Методика эндоскопического лечения стриктур и облитераций уретры являлась и является предметом обсуждения на многочисленных международных и национальных конгрессах и симпозиумах [3, 4].

При постановке диагноза нужно четко различать разницу между стриктурой уретры и облитерацией. Под стриктурой понимают «стойкое органическое сужение просвета мочеиспускательного канала, в основе которого лежит рубцовый процесс любого происхождения» (при этом сужение может быть проходимым как для бужей, так и для мочи) [1, 4]. В отличие от стриктуры облитерация является более грубым поражением уретры. При этой разновидности обструкции нет просвета мочеиспускательного канала — уретра в этих участках отсутствует как анатомическое образование. Исходя из этого, методы лечения стриктур и облитераций, а следовательно, и его результаты будут заметно различаться.

Для более объективной оценки применяемых методов лечения следует четко разграничить рубцовые обструкции мочеиспускательного канала, локализуемые в переднем и заднем его отделах. Это связано с тем, что два отрезка мужской уретры имеют

совершенно различное анатомическое строение. Передний отдел окружен спонгиозным телом по вентральной и кавернозными телами — по дорзальной полуокружностям. Возможности глубокого разреза тканей для проведения уретротомы через суженный просвет уретры здесь резко ограничены — повреждение сосудистых образований ведет к интенсивному кровотечению. Эндоскопическому лечению в переднем отделе уретры должны подвергаться лишь больные с короткими стриктурами, с ограниченным, не выраженным спонгиознофиброзом. Идеальным вариантом являются рубцовые поражения, занимающие не более полуокружности уретры по периметру.

Задний отдел уретры окружен железисто-мышечным органом — предстательной железой, что дает большую свободу маневра. Удаление рубцовой уретральной ткани вместе с участком простаты не приводит к серьезным осложнениям, так как хорошо васкуляризированная ткань железы служит надежным каркасом для уретры и является барьером, предотвращающим распространение мочи за пределы мочеиспускательного канала. Именно в этих условиях возможно наиболее полное удаление рубцовых тканей. Таким образом, эндоскопическая реканализация облитерации уретры, учитывая анатомические особенности, может осуществляться только в заднем отрезке уретры и шейке мочевого пузыря [3, 5].

Для эндоскопического лечения стриктур уретры применяются различные техники внутренней оптической уретротомии. Наиболее распространенной является методика Sachse, заключающаяся в рассечении рубцовых тканей на 12 часах условного циферблата, и методика Guillemin, при которой холодным ножом рассекается рубец на 1 и 11 часах, а затем производится трансуретральная резекция рубцовых тканей. Однако если применение ретроградной оптической уретротомии при стриктуре уретры технически несложно, так как имеется возможность ориентировки на просвет уретры или «мостик» слизистой оболочки,