

УДК 616.248-053.2-085.37

Я.С. Гущина¹, Е.В. Маркелова¹, М.П. Костинов², Е.М. Ибрагимова³

¹Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ²НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (105064 г. Москва, Малый казенный пер., 5а), ³Дальневосточный научный центр ДФ НИИ клинической иммунологии СО РАМН (690075, г. Владивосток, пр-т Острякова, 27)

ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунитет, вакцина «Пневмо-23».

Изучена эффективность поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» у 50 детей, перенесших пневмонию, в том числе у 42 детей с atopической бронхиальной астмой. Исследованы клинические показатели, уровни цитокинов и иммуноглобулинов. Показано, что вакцинация не утяжеляет течение atopического процесса, способствует профилактике респираторных заболеваний, бактериальных осложнений и обострений астмы.

В настоящее время регистрируется неуклонный рост аллергопатологии у детей с поражением бронхолегочной системы [1, 9, 10]. За последние 30 лет произошло удвоение случаев бронхиальной астмы (БА) у детей, что диктует необходимость особого внимания к этой патологии [1, 10, 11]. Тенденция роста распространенности этого заболевания выявлена и в Приморском крае, где с 1988 по 1998 г. заболеваемость БА среди детей возросла в 1,7 раза [9]. Известно также, что среди детей-атопиков регистрируется наибольший процент болеющих бронхолегочными заболеваниями, а наиболее частыми возбудителями инфекционного поражения верхних и нижних дыхательных путей при БА являются различные виды респираторных вирусов, а из бактерий — *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [3, 8]. По данным многих российских и зарубежных исследований, пневмококковая инфекция занимает первое место в этиологии внебольничных пневмоний и отитов [6, 7, 13]. Существуют и другие, более редкие, иногда тяжелые генерализованные случаи этой инфекции [12]. Таким образом, пневмококк относится к одному из наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательной системы человека.

Неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки играют роль основных барьеров, предохраняющих организм от поступления извне экзогенных антигенов. Нарушение барьерной функции слизистых оболочек в результате как прямого микробного повреждения, так и местного воспаления в ответ на инфекцию может облегчать процесс проникновения аллергенов в организм. Возбудители респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) обладают набором факторов вирулентности, ведущих к ослаблению мукоцилиарного клиренса, участвуют в повреждении бронхолегочного эпителия и нарушении его проницаемости, потенцируют местную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, усиливает повреждение [8]. Эти фак-

торы патогенности способствуют колонизации слизистой оболочки дыхательных путей и возникновению инфекционного процесса, облегчающего проникновение аллергенов к иммунокомпетентным клеткам [3, 8]. Таким образом, atopические заболевания респираторного тракта, в частности бронхиальная астма, способствуют развитию вторичных бактериальных инфекций и, по типу обратной связи, бактериальное воспаление поддерживает atopический процесс. Такие дети чаще подвержены респираторным инфекциям с дальнейшим развитием бактериальных осложнений. В настоящее время хроническая патология рассматривается как показание для прививок, которые не только защитят от инфекции, но и, что особенно важно, уменьшат опасность обострения той или иной патологии [5]. Описана хорошая переносимость, высокая клиническая эффективность бактериальных вакцин: ВП-4, «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, их позитивное влияние на иммунологические показатели и профилактику в отношении острых респираторных вирусных инфекций, бронхитов, пневмоний, а также обострений основного заболевания [2, 4, 5].

Учитывая тот факт, что, по данным литературы, пневмококк признан ведущим этиологическим фактором инфекционно-воспалительных процессов при БА, особый интерес представляет вакцина «Пневмо-23», состав которой представлен очищенными капсульными полисахаридами *S. pneumoniae* 23 серотипов. Учитывая вышеизложенное, а также дискуссионность вопроса вакцинопрофилактики у детей с atopическими заболеваниями, мы использовали комплексную пневмококковую вакцину «Пневмо-23» не только как средство иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с БА, но и как средство иммунотерапии при данной патологии.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности проведения иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у детей, страдающих бронхиальной астмой, и влияния вакцинации на atopический процесс.

Материал и методы. Для решения поставленной задачи нами была проведена вакцинация поливалентной вакциной «Пневмо-23» (Франция) 50 детям в возрасте с 4 до 16 лет после перенесенной внебольничной пневмонии. Все дети из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, из них 42 ребенка страдали БА разной степени тяжести. Atopическое заболевание у данной категории пациентов

¹Гущина Янина Сергеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической физиологии ВГМУ; тел.: 8 (4232) 45-07-00; e-mail: patphis-vl@mail.ru.

Таблица 1

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

| Цитокин | Содержание цитокинов (M±m, пг/мл) | | |
|--------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
| | до вакцинации n=42 | после вакцинации n=42 | контроль n=30 |
| IL-2 | 2,27±0,52 | 2,68±0,54 | 3,32±0,92 |
| IL-4 | 9,37±0,15* | 9,12±0,18* | 4,23±0,53 |
| IL-8 | 29,64±3,27* | 18,62±4,02* | 9,99±1,09 |
| IFN γ | 2,05±0,22* | 2,34±0,43* | 15,54±2,14 |
| TNF α | 15,98±3,49* | 14,19±4,35* | 4,27±1,23 |

* Разница статистически значима по сравнению с контролем.

подтверждено положительными скарификационными кожными тестами, высоким уровнем общего сывороточного IgE. Вакцинация проводилась в период ремиссии, подкожно, однократно 1 дозой вакцины на фоне базисной и антигистаминной терапии.

На момент проведения вакцинации и в период дальнейшего ежемесячного наблюдения в течение года учитывались клинические критерии: среднее число дней с явлениями бронхообструкции (по дневникам самоконтроля), среднее количество обострений БА, продолжительность одного обострения, частота заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями и обострений хронических очагов инфекции.

Специфические антитела к пневмококку определялись в динамике: до вакцинации и через 1 месяц после ее проведения. Контролем служили показатели, полученные у 30 детей аналогичного возраста из I группы здоровья. Цитокины (интерлейкины – IL, γ -интерферон – IFN γ и фактор некроза опухоли- α – TNF α) в сыворотке крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (с использованием реактивов фирмы R&D diagnostic Inc., США). Для определения уровня сывороточного IgE использовали тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) для иммуноферментного анализа. Для определения эффективности вакцинации исследовали содержание специфических антител с использованием иммуноферментного метода на основе полисахаридов, входящих в состав вакцины (полисахаридов сероваров T3, 6B, 9N, 23F). Одновременно исследовали активность антител к комплексу полисахаридных антигенов вакцинного препарата по оригинальной методике, разработанной в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва).

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 5.0.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. При оценке влияния вакцинации «Пневмо-23» на клинические признаки течения БА мы выявили достоверное снижение количества дней с явлениями бронхообструкции с 57,59±4,24 до 41,13±2,27. Отмечена тенденция к снижению среднего количества обострений в году (7,06±1,71 против 4,55±1,23), при

этом продолжительность одного обострения астмы существенно не изменилась (8,15±1,02 и 7,62±1,14 дней, $p>0,05$). За время наблюдения уменьшилась частота острых респираторных заболеваний (на 40%), обострений хронических очагов инфекции (на 52%). Не было зарегистрировано повторных случаев пневмонии.

При оценке клинико-лабораторных данных не было выявлено достоверных изменений в динамике общего сывороточного IgE и эозинофилии крови. Однако отмечена тенденция к снижению общего IgE через 1 месяц после вакцинации (с 321,21±30,98 до 280,99±23,45 МЕ/мл). Количество эозинофилов крови практически не изменилось (5,54±0,59 и 5,00±0,44%). Таким образом, проведенная вакцинация по результатам стандартных клинико-лабораторных данных не усугубляла течения atopического процесса.

При исследовании цитокинового статуса после вакцинации не выявлено достоверных изменений концентрации большинства цитокинов по сравнению с исходным уровнем. Так, уровень сывороточного IL-2 практически не изменился, не зарегистрировано динамики в содержании IL-4, IFN γ и TNF α . Однако установлено достоверное снижение уровня IL-8, что является критерием снижения степени бактериального воспаления (табл. 1).

Для определения напряженности специфического гуморального иммунитета к пневмококковой инфекции нами был исследован уровень специфических антител IgM, IgG в сыворотке крови детей через 1 месяц после вакцинации. Достоверно высокий прирост был зафиксирован по уровням IgM и IgG в сыворотке крови к комплексу полисахаридов (Pn), входящих в состав вакцины. Подобная же динамика прослеживалась и по содержанию антител классов IgM и IgG в сыворотке крови по отдельным серотипам (T3, 6B, 9N, 23F) *S. pneumoniae* (табл. 2, 3).

По литературным данным, у детей с нарушенным состоянием здоровья, в том числе и с БА, возможен некоторый процент серонегативных ответов – то есть определенное количество детей, не ответивших на вакцинацию приростом антителообразования [5]. Поэтому важно было оценить удельный вес возможного серонегативного ответа по выработке специфических иммуноглобулинов через 1 месяц после вакцинации. Нами зафиксировано небольшое число случаев (5%) серонегативного ответа как по уровню IgM, так и по уровню IgG, к комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины «Пневмо-23». При этом выявлено, что среди больных БА количество серонегативных по IgM к разным серотипам пневмококка варьирует от 35 до 50% (причем наибольший показатель не ответивших на вакцину зарегистрирован к серотипу 23F). По остальным серотипам получены следующие данные: к T3 – 35%, к 6B – 30%, к 9N – 25%. Подобная динамика наблюдалась и по IgG, где процент серонегативных ответов к отдельным серотипам зарегистрирован в пределах 20–55% (к T3 – 20%, к 6B – 45%, к 9N – 35%, к 23F – 55%).

Таблица 2

Динамика уровня антител IgM к *S. pneumoniae* в сыворотке крови детей с atopической БА после вакцинации «Пневмо-23»

| Время исследования | Содержание антител в сыворотке крови (M±m, ед. оптич. плотности) | | | | |
|--------------------|--|------------|------------|------------|-----------|
| | IgM (Pn) | IgM (T3) | IgM (6B) | IgM (9N) | IgM (23F) |
| До вакцинации | 0,49±0,05 | 0,31±0,02 | 0,34±0,02 | 0,33±0,02 | 0,31±0,02 |
| После вакцинации | 1,11±0,11* | 0,40±0,03* | 0,41±0,02* | 0,43±0,03* | 0,35±0,03 |

* Разница до и после вакцинации статистически значима.

Таблица 3

Динамика уровня антител IgG к *S. pneumoniae* в сыворотке крови детей с atopической БА после вакцинации «Пневмо-23»

| Время исследования | Содержание антител в сыворотке крови (M±m, ед. оптич. плотности) | | | | |
|--------------------|--|------------|-----------|------------|-----------|
| | IgG (Pn) | IgG (T3) | IgG (6B) | IgG (9N) | IgG (23F) |
| До вакцинации | 0,44±0,03 | 0,21±0,02 | 0,28±0,03 | 0,43±0,04 | 0,28±0,03 |
| После вакцинации | 0,78±0,06* | 0,40±0,08* | 0,34±0,04 | 0,53±0,04* | 0,32±0,06 |

* Разница до и после вакцинации статистически значима.

Таким образом, иммунологическая эффективность вакцинации по уровню специфических антител к отдельным серотипам через 1 месяц после введения вакцины варьирует. При 95% сероконверсии к комплексу полисахаридов, входящих в состав «Пневмо-23», к серотипу 23F зарегистрировано наибольшее количество серонегативных ответов.

ВЫВОДЫ

1. Применение поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» («Авентис Пастер», Франция) у детей с atopической БА, по результатам иммунобиохимических и клинико-лабораторных данных, не утяжеляет течение atopического процесса, способствует профилактике респираторных заболеваний, бактериальных осложнений и обострений астмы.

2. При использовании «Пневмо-23» не происходит нарастания в сыворотке крови концентрации IL-4 – ключевого цитокина atopического процесса, а достоверное снижение уровня IL-8 отражает уменьшение степени воспаления в дыхательных путях.

3. Показана иммунологическая эффективность проведенной вакцинации у детей с atopической БА. Выявлен достоверный прирост содержания специфических антител IgM и IgG не только к комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины «Пневмо23», но и к отдельным серотипам *S. pneumoniae* (T3, 6B, 9N, 23F), что является доказательством формирования специфического поствакцинального иммунитета.

4. Процент сероконверсии у детей с БА через 1 месяц после вакцинации к комплексу полисахаридов, входящих в состав вакцины, составил 95%, при этом наибольшее количество серонегативных ответов выявлено к серотипу 23F.

Литература

1. Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Абдылдаев Т.Т. и др. *Бронхиальная астма у детей с клещевой сенсибилизацией* // *Педиатрия*. 1992. № 3. С. 22–26.
2. Балаболкин И.И., Степушина М.А., Егорова Н.Б. и др. *Использование поликомпонентной бактериальной вакцины (ВП-4) в лечении бронхиальной астмы у детей* // *Int. J. Immunorehabilitation*. 1997. № 10. С. 158–164.

3. Вишнякова Л.А. *Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы* // *Тер. архив*. 1990. № 11. С. 29–62.
4. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Семенов Б.Ф. *Иммунотерапия бронхиальной астмы бактериальной вакциной ВП-4* // *Астма*. 2000. Т. 1, № 1. С. 60–68.
5. Костин М.П. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья*. М.: Медицина для всех, 2002. 238 с.
6. Мартынова А.В. *Микробиологические аспекты внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии у лиц молодого возраста в закрытых коллективах: автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Владивосток, 2003. 24 с.
7. Нонников В.Е. *Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний* // *Consilium medicum*. 2001. Т. 3, № 12. С. 269–575.
8. *Общая аллергология / под ред. Г.Б. Федосеева*. СПб.: Нордмедиздат, 2001. 816 с.
9. Просекова Е.В. *Иммунотропная терапия при бронхиальной астме у детей и ее фармакоэкономическая оценка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* – Владивосток, 2000. 48 с.
10. Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. М.: Русский врач, 2001. 144 с.
11. Barnes K.C. *Atopy and asthma genes – where do we stand* // *Allergy*. 2000. Vol. 55, No. 9. P. 803–817.
12. Baquero F., Loza E, Negri M. *Beta-lactam-resistant Streptococcus pneumoniae: new bacterial pathogens?* // *European Respiratory Journal*. 1998. Vol. 4. P. 316–320.
13. Goldstein F. W., Garau J. *Resistant pneumococci: a renewed threat in respiratory infections* // *Scand J. Infect. Dis*. 1994. Vol. 93, No. 55. P. 62.

Поступила в редакцию 14.01.2008.

VACCINATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Ya.S. Gushchina¹, E.V. Markelova¹, M.P. Kostinov², E.M. Ibragimova³
¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia), ² The I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences (5a Maliy Kazenniy per. Moscow 105064 Russia), ³ Far Eastern Research Centre of Scientific Research Institute of Clinical Immunology, RAMS, Siberian Branch (27 Ostryakova Av. Vladivostok 690027 Russia)

Summary – This paper describes efficiency of Pnevmo-23 multiagent pneumococcal vaccine used for immunisation of 50 infants who have suffered from pneumonia, among them are 42 infants having atopical asthma. The studies show clinical parameters, levels of cytokines and immunoglobulins. It has been proved that vaccination does not cause the atopical process to have complications and facilitates prevention of respiratory diseases, bacterial complications and asthma exacerbations.

Key words: bronchial asthma, immunity, Pnevmo-23 vaccine.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 17–19.