



¹ ГОУ ДПО
РМАПО Росздрава,
кафедра детских
инфекционных
болезней, Москва;

² ГУ НИИ
эпидемиологии и
микробиологии им.
Н.Ф. Гамалеи РАМН,
Москва;

³ ГОУ ВПО СОГМА
Росздрава, кафедра
поликлинической
педиатрии,
Владикавказ;

⁴ ГОУ ВПО РГМУ им.
Н.И. Пирогова,
кафедра
госпитальной
педиатрии, Москва;

⁵ ГОУ ВПО СОГМА
Росздрава, кафедра
педиатрии ФПДО,
Владикавказ

Современные возможности повышения эффективности вакцинации против гриппа детей, проживающих в регионе экологического неблагополучия

К.м.н. Т.А. ЧЕБОТАРЕВА¹, д.м.н., проф. Л.Н. МАЗАНКОВА¹,
д.б.н., проф. В.В. МАЛИНОВСКАЯ², к.м.н. С.К. КАРЯЕВА³,
к.м.н. Г.Г. ШЕЯНОВ⁴, д.м.н., проф. З.Д. КАЛОЕВА³,
д.м.н., проф. З.С. МЕРДЕНОВА⁵

На острые респираторные инфекции (ОРИ) приходится до 90% случаев всей инфекционной патологии в детском возрасте. Наибольшее значение среди всех возбудителей имеют вирусы гриппа, непредсказуемость которых обусловлена антигенным дрейфом и шифтом, приводящим к частичному или полному изменению групповых детерминант – гемагглютинина и нейраминидазы. Эффективным методом снижения заболеваемости и смертности от гриппа является ежегодная вакцинация.

Интенсивность и характер иммунного ответа при вакцинации во многом определяет функциональное состояние организма. При изучении причин низкой эффективности вакцинации у детей установлены изменения, прежде всего связанные с несостоятельностью иммунной системы.

В последние годы стали чаще регистрироваться вторичные иммунодефициты, связанные, в частности, с неблагоприятными экологическими воздействиями [1], формирующиеся у детей, проживающих в регионах с повышенной техногенной нагрузкой. Профилактика гриппа у детей с экологически обусловленными измене-

ниями иммунного статуса может оказаться несостоятельной, что требует нового подхода к ее проведению.

Перспективным направлением вакцинологии является применение разнообразных иммуномодулирующих препаратов для стимуляции формирования вакцинального иммунитета у детей с различными нарушениями в состоянии здоровья. Использование препаратов с иммуностимулирующей активностью при вакцинации может изменять баланс эндогенных цитокинов в организме и оказывать положительное влияние на развитие антигенспецифического иммунного ответа [2, 3]. В связи с этим препараты, содер-

жащие в своем составе цитокины, можно рассматривать как потенциальные иммуноадъюванты.

В настоящее время накоплен большой опыт применения у детей препарата Виферон®, разработанного в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (В.В. Малиновская и соавт., 1997–2010), содержащего в своем составе рекомбинантный интерферон альфа-2β (ИФН) и мембраностабилизирующие компоненты. Иммуностимулирующие эффекты данного препарата хорошо изучены при различной патологии [4, 5, 6]. Однако результаты применения Виферона® при вакцинации у детей с измененным иммунитетом к началу данной работы недостаточно освещены.

Уточнение этих вопросов должно способствовать более глубокому пониманию вакцинального процесса в одной из самых распространенных групп детей с вторичными иммунодефицитами (в том числе с экологически обусловленными адаптивными изменениями иммунитета) и детей высокого риска заболеваемости острыми респираторными инфекциями),



а также повышению клинико-иммунологической эффективности вакцинации против гриппа.

Цель настоящего исследования – улучшение результатов профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций на основе рациональной тактики применения иммуномодулирующего препарата Виферон® дополнительно к вакцине против гриппа.

Материалы и методы

Перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями у 106 детей в возрасте от 2 до 6 лет, проживающих в различных по экологической характеристике регионах, проводилось изучение основных параметров иммунной системы и противогриппозного иммунитета. 86 детям была проведена вакцинация против гриппа субъединичной вакциной Инфлювак.

Нами был разработан способ вакцинации, который заключался в дополнительном назначении к вакцине против гриппа препарата Виферон® 500 000, в состав которого входит человеческий генно-инженерный интерферон альфа-2β, в виде ежедневного двукратного введения ректальных суппозиторий в течение 5 дней, предшествующих вакцинации.

Для выяснения клинического эффекта препарата Виферон® и его влияния на параметры иммунитета вакцинированные разработанным нами способом дети составили I группу – 59 человек. Дети II группы – 27 человек – получали вакцину по общепринятой методике. Контрольную группу составили 20 здоровых детей от 2 до 6 лет, не вакцинированных против гриппа.

Каждая из групп для объективизации оценки формирования специфического противогриппозного вакцинального иммунитета и иммуномодулирующего эффекта цитокинотерапии на основании выявленных исходных нарушений в иммунитете делилась на следующие подгруппы:

- А – дети с нарушениями иммунного статуса;

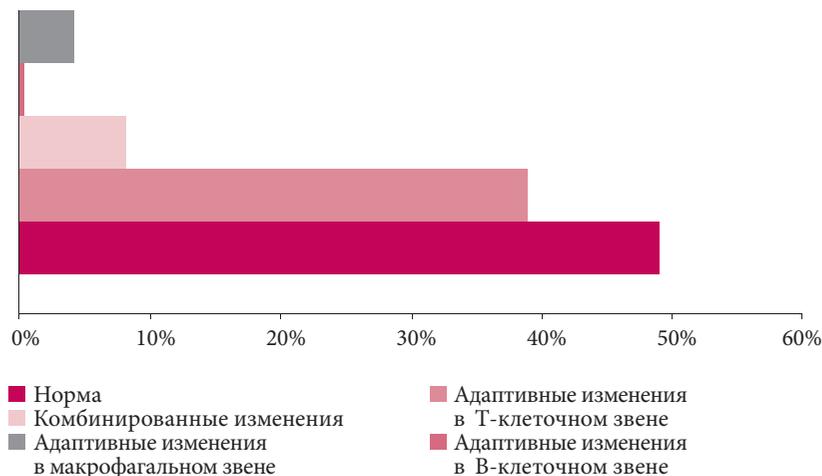


Рис. 1. Структура нарушений иммунитета у клинически здоровых детей

- Б – дети без нарушений иммунного статуса.

Для оценки клеточного звена иммунитета определяли абсолютную и относительную численность лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии на приборе FAC Scan фирмы Becton Dickinson (США) с использованием комбинаций моноклональных антител к дифференцировочным и активационным маркерам.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству зрелых В-лимфоцитов (CD19+)

и интегральных показателей их функций: по уровню сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (Manchini G. et al., 1965).

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по их поглотительной способности убитой взвеси Staphylococcus aureus. Концентрацию специфических противогриппозных иммуноглобулинов исследовали в парных сыворотках в реакции торможения гемагглютинации.

Результаты исследования обрабатывали параметрическими и



Особенностями противогриппозного иммунитета детей с отклонениями в иммунном статусе является низкий темп антителообразования в отношении вакцинного штамма гриппа В и снижение длительности протективного иммунитета у части детей ко всем сезонным штаммам гриппа, более выраженное к гриппу В.

Комбинированная вакцинопрофилактика гриппа с последовательным применением препарата Виферон® и противогриппозной вакцины предотвращает развитие интеркуррентных острых респираторных инфекций (ОРИ) в вакцинальном периоде у детей с измененным иммунитетом. Включение Виферона® в комплекс противогриппозной вакцинации способствует раннему формированию специфического иммунитета и обеспечивает снижение частоты и тяжести ОРИ, регистрируемых в эпидемический сезон.

Учитывая особенности вакцинального иммунитета детей с отклонениями в иммунной системе и доказанный адьювантный эффект Виферона®, а также его положительное влияние на течение вакцинального периода и эпидемиологическую эффективность вакцинации, целесообразно использование данного препарата в качестве дополнения к вакцинации по апробированному способу (Виферон® 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 5 дней до противогриппозной вакцинации).

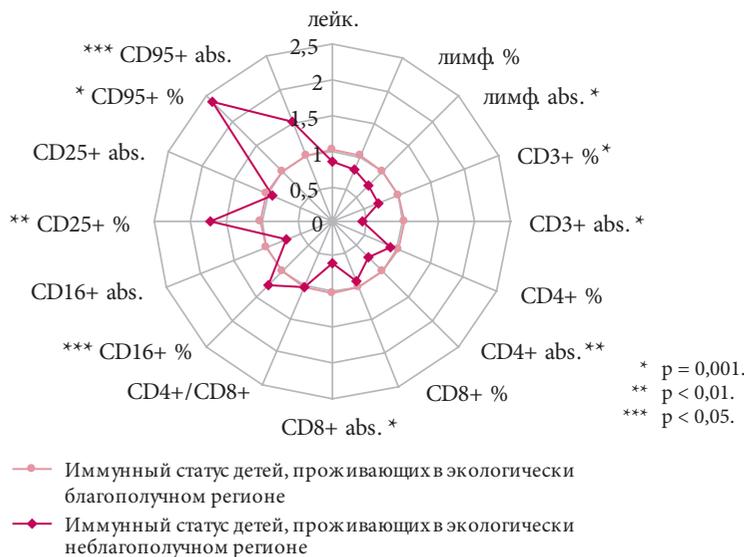


Рис. 2. Параметры иммунного статуса условно здоровых детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, относительно параметров детей из экологически благополучного региона

непараметрическими методами статистического анализа с использованием компьютерного пакета программ SPSS Statistica 6.0 (Stat-Soft Inc., США).

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных результатов исследования иммунного статуса у 50% здоровых детей были выявлены различные нарушения, преимущественно в клеточном звене иммунитета (85,8%) (рис. 1). Более детальный анализ иммунологических нарушений проведен с учетом региона проживания. Установлено, что отсутствие иммунологических сдвигов или незначительные отклонения в иммунограмме отмечались у детей, проживающих в экологически благополучном регионе. У детей из экологически неблагоприятного региона отмечались достоверное снижение общего количества лимфоцитов, снижение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), как в относительных (48,7 [42,7; 54,4]% против 69,6 [63; 77]%, p = 0,001), так и в абсолютных значениях (1,21 [1; 1,55]% против 2,82 [2; 3,6]%, p = 0,001), а также их субпопуляций – CD4+ (0,14 [0,96; 1,52] x 10⁹/л против 0,79 [0,56; 1] x 10⁹/л, p < 0,01) и CD8+

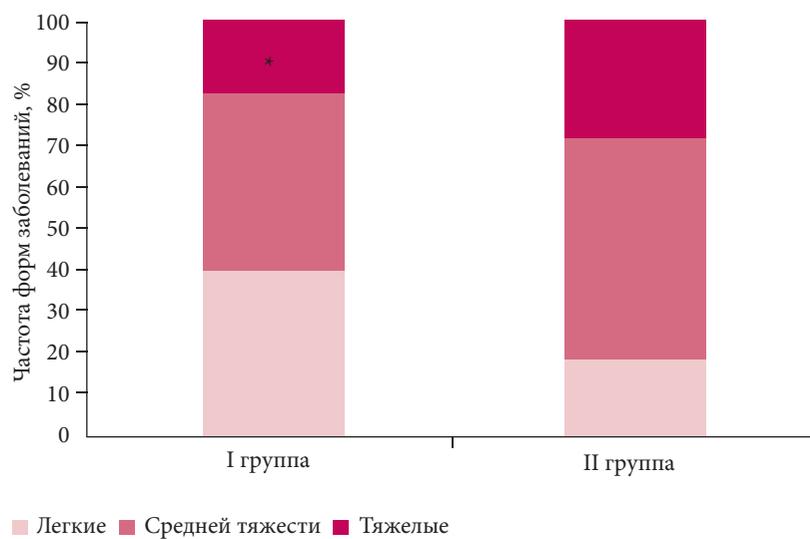
(0,68 [0,52; 0,82] x 10⁹/л против 0,96 [0,87; 1,42] x 10⁹/л, p = 0,001). Наряду с выявленной супрессией Т-клеточного иммунитета отмечалось достоверное повышение функциональных показателей – CD25+ (16,6 [13,2; 18,8]% против 10 [9; 14]%, p < 0,01 и CD95+ 9,4 [7,7; 10,8]% против 4 [3; 6]%, p = 0,001) (рис. 2). По-видимому, это свидетельствует об адапта-

ции иммунной системы к экогенным влияниям, заключающейся в активации компенсаторных механизмов в виде увеличения чувствительности лимфоцитов к интерлейкину-2, рецептором которого является CD25+.

Таким образом, нами установлена зависимость показателей клеточного иммунитета от экологической характеристики региона проживания детей. Выявленные изменения параметров иммунной системы, не сочетающиеся с нарушением состояния здоровья детей, были расценены как адаптивные к конкретным условиям проживания.

Клинико-иммунологическая оценка вакцинального процесса проводилась с учетом состояния иммунологической реактивности обследованных детей.

Оценка клинических проявлений вакцинального периода выявила отсутствие системных реакций у всех детей. Местные реакции зарегистрированы у 11,1% детей из II группы, которым вакцина вводилась без предварительного применения Виферона®. В I группе у всех детей, получавших предварительно вакцинации Виферон®, отмечалось бессимптомное течение вакцинального периода.

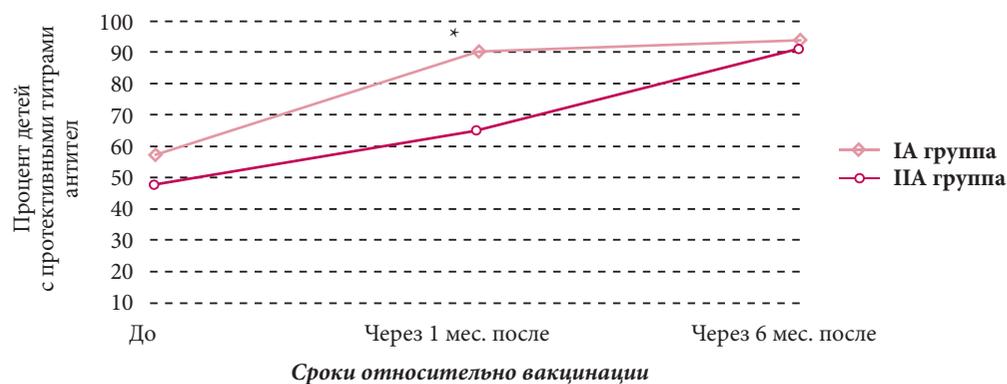


* p < 0,05 – статистически значимое отличие по сравнению с показателями во II группе.

Рис. 3. Тяжесть течения ОРВИ у вакцинированных детей

Таблица. Число детей с протективным титром противогриппозных В-антител до и через 1 месяц после вакцинации

Антитела к вакцинным штаммам	Группы				РАI-II	РБИ-II
	I (n = 59)		II (n = 27)			
	A (n = 54)	Б (n = 5)	A (n = 23)	Б (n = 4)		
До вакцинации						
A(H1N1)	43 (79,6%)	5 (100%)	18 (78,3%)	4 (100%)	> 0,05	> 0,05
A(H3N2)	48 (88,9%)	5 (100%)	20 (87%)	4 (100%)	> 0,05	> 0,05
В	31 (57,4%)	4 (80%)	11 (47,8%)	4 (100%)	> 0,05	> 0,05
Через 1 месяц после вакцинации						
A(H1N1)	52 (96,3%)	5 (100%)	22 (95,7%)	4 (100%)	> 0,05	> 0,05
A(H3N2)	54 (100%)	4 (100%)	23 (100%)	4 (100%)	> 0,05	> 0,05
В	49 (90,7%)	5 (100%)	15 (65,2%)	4 (100%)	< 0,05	> 0,05



* $p < 0,05$ – статистически значимое отличие по сравнению с показателями во II группе.

Рис. 4. Динамика протективных титров антител против вируса гриппа В у детей с отклонениями в иммунной системе

Наслоение интеркуррентных заболеваний в течение месяца после вакцинации отмечено в 43,5% случаев у детей с адаптивными изменениями иммунитета, вакцинированных без Виферона® (IIА группы), и у 9,3% детей IA группы ($p < 0,05$).

Эпидемиологическая эффективность вакцинации различными способами (вакцина + Виферон® или только вакцина) оценивалась в течение 6 месяцев после вакцинации. Установлено, что заболеваемость детей II группы в целом

была в 1,3 раза выше, чем в I группе. Обращало внимание, что в I группе вакцинированных детей заболеваемость снижалась как в ранние сроки после вакцинации, так и в течение всего эпидемического сезона. Это явилось достоверным преимуществом комбинированной вакцинопрофилактики. Одним из критериев оценки эпидемиологической эффективности вакцинации являлась тяжесть эпизодов ОРИ в катанезе. Из 126 случаев ОРИ в I группе доля легких (45,1%) и средне-

тяжелых (42,2%) форм составила 87,3%, тогда как во II группе преобладали среднетяжелые (51,2%) и тяжелые (27,4%) формы заболевания – 78,6% (рис. 3).

При исследовании противогриппозного иммунитета до вакцинации оказалось, что у всех детей без отклонений в иммунной системе обнаруживались специфические IgG в титре 1:40 и более, тогда как у детей IA и IIА подгрупп указанные титры диагностировались к вирусу гриппа A(H1N1) у 79,6% и 78,3% соответственно; к вирусу A(H3N2) 88,9% и 87%; к вирусу гриппа В у 57,4% и 47,8% соответственно. Динамика иммунного вакцинального ответа по числу лиц с титрами 1:40 и более у детей без отклонений в иммунном статусе в группах значимо не различалась. Нарастание этого показателя через 1 мес. после вакцинации отмечалось как у детей с нормальным иммунитетом, так и у детей с адаптивными изменениями иммунитета и оказалось достоверным по отношению к вирусу гриппа В в IA группе (см. табл.).

Исследование, проведенное через 6 мес. после вакцинации, не выявило достоверных различий по числу детей с протективным титром противогриппозных антител ко всем вакцинным штаммам, что свидетельствует о влиянии виферонотерапии на темп антителообразования у детей с отклонениями в иммунной системе (рис. 4). В целом в динамике среднегеометрических титров противогриппозных IgG отмечалось сохранение исходных величин у вакцинированных детей, тогда как в группе контроля через 1 мес. наблюдения в катанезе достоверно снижался этот показатель в отношении вируса В и через 6 мес. в отношении вирусов гриппа A(H1N1) и В.

Таким образом, нами были доказаны адьювантный эффект Виферона® и его положительное влияние на течение вакцинального периода и эпидемиологическую эффективность вакцинации, особенно у детей с иммунологическими нарушениями. ◊