

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВАКЦИНАЦИИ «ПНЕВМО 23» ДЕТЕЙ С НОСИТЕЛЬСТВОМ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Сизоненко А.Л.¹, Бениова С.Н.¹, Костинов М.П.²,
Маркелова Е.В.¹, Таранова С.В.¹

¹ Владивостокский Государственный медицинский университет, г. Владивосток

² НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Резюме. Вакцинации препаратом «Пневмо 23» подлежало 16 детей-бактерионосителей *S. pneumoniae* в возрасте от 3 до 6 лет с отягощенным преморбидным фоном, у которых по концентрации цитокинов IL-6, TNF α в крови был выявлен воспалительный процесс на фоне иммунологической недостаточности. Отмечена хорошая переносимость вакцины «Пневмо 23». Установлен достоверный прирост уровня специфических антител к полисахаридам серотипов пневмококка и к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо 23». Выявлена тенденция к снижению воспалительного процесса и активации иммунологических реакций, которая проявлялась в снижении сывороточного IL-6 и повышении TNF α .

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, бактерионосительство, иммунитет, «Пневмо 23».

Sizonenko A.L., Beniova S.N., Kostinov M.P., Markelova E.V., Taranova S.V.

IMMUNOLOGICAL EFFECT PRODUCED BY VACCINATION WITH «PNEUMO 23» OF CHILDREN WITH CARRIAGE OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Abstract. Sixteen children from 3 to 6 years old with complicated premorbid background, carrying *S. pneumoniae*, who had inflammation markers (altered IL-6 and TNF α amounts in peripheral blood analysis) along with immunological deficiency, were vaccinated with a «Pneumo 23» preparation. A good tolerance of «Pneumo 23» vaccine was determined. A significant increase of specific antibodies was established both to pneumococcal polysaccharides and to polysaccharides, containing in «Pneumo 23». A tendency to diminished inflammatory events and activated immunological response was revealed, that was expressed as a decrease of serum IL-6 and increase in TNF α . (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 289-292)

Введение

Инфекционные заболевания респираторного тракта занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности детей. Наиболее частой причиной развития инфекции дыхательных путей в детском возрасте является пневмококковая инфекция, поскольку именно *S. pneumoniae* остается одним из основных возбудителей внебольничной пневмонии (70% всех пневмоний), бронхита, среднего отита (около 30-45% бактериальных средних отитов у детей до 6 лет), синусита (около 20% у детей) [7, 12, 13]. Кроме того, имен-

но этот возбудитель может быть этиологическим фактором тяжелых ургентных состояний, таких как пневмококковый сепсис и менингит (5-15% всех бактериальных менингитов) [1]. Несмотря на широкий спектр антибактериальной терапии, заболеваемость пневмококковой инфекцией остается высокой и является частой причиной госпитализации и возникновения хронических воспалительных заболеваний [1, 5]. Актуальность проблемы в значительной мере связана с угрожающим ростом числа антибиотикорезистентных штаммов пневмококка в виду широкого, иногда чрезмерного использования антибиотиков, нерационального подхода к лечению, наличия сопутствующей патологии [3], а также с низким уровнем компенсаторных возможностей

Адрес для переписки:

Сизоненко Анна Леонидовна,
690021, г. Владивосток, ул. Бурачека, 15-60.
E-mail: yuriys75@mail.ru

иммунной системы детского организма. В связи с этим особая роль в борьбе с патогенным агентом отводится активации защитно-приспособительных систем макроорганизма.

Особый интерес вызывает 23-валентная пневмококковая вакцина, представленная очищенными капсульными полисахаридами *S. pneumoniae* наиболее распространенных серотипов, вызывающих инфекцию у детей. По данным авторов, введение программ иммунизации против пневмококковой инфекции в развитых странах сопровождается снижением устойчивости пневмококков к пенициллину, сокращением частоты носительства *S. pneumoniae*, следствием чего является резкое снижение заболеваемости респираторными инфекциями, бронхитами [14]. Отечественными исследователями показана иммунологическая эффективность вакцинации препаратом «Пневмо 23» у детей с сахарным диабетом 1 типа, ревматическими заболеваниями, бронхиальной астмой, патологией почек [2, 4, 6, 10]. Установлена хорошая переносимость, высокая клиническая эффективность этой вакцины, ее позитивное влияние на иммунологические показатели и профилактику обострений основного заболевания. Однако данные о влиянии вакцинации на особенности иммунного ответа при бактерионосительстве *S. pneumoniae* в детском возрасте немногочисленны.

Цель настоящего исследования — оценить иммунологическую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей-носителей *S. pneumoniae* с патологическими фоновыми состояниями.

Материалы и методы

Проведена вакцинация поливалентной вакциной «Пневмо 23» («Авентис Пастер», Франция) 16 клинически здоровых детей в возрасте от 3 до 6 лет, у которых выделен пневмококк при микробиологическом исследовании отделяемого из носоглотки в рамках программы «Изучение распространения и молекулярных механизмов устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам в Российской Федерации» в период 2007–2008 гг. Из них у 5 детей (31,3%) был отягощен аллергологический анамнез, а 11 (68,7%) имели хронические очаги инфекции со стороны лор-органов без клинических проявлений на момент исследования (хронический тонзиллит — 18%, аденоидит — 27,2%, ринофарингит — 9%, сочетанная патология — 45,5%). Показанием к вакцинации явились особенности цитокинового статуса и специфического иммунитета к *S. pneumoniae*, выявленные в ранее проведенном нами исследовании и свидетельствующие о наличии системного воспалительного процесса в организме [9]. Контролем

служили показатели, полученные у 10 здоровых детей с I группой здоровья, у которых не выделен *S. pneumoniae* при микробиологическом обследовании.

Определение концентрации цитокинов IL-6, TNF α в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с применением специфических реактивов фирмы «R&D. Diagnostics Inc.» (U.S.A.).

Уровень IgG-, IgM-АТ к полисахаридам сероваров 3, 6В, 9N, 23F *S. pneumoniae* и IgG-АТ к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо 23» определяли методом ИФА, разработанным в лаборатории иммунохимической диагностики ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН (зав. лаб., к.м.н. Н.Е. Ястребова).

Эффект вакцинации «Пневмо 23» оценивали через 1 месяц по содержанию в сыворотке крови уровня IL-6, TNF α и специфических антител к полисахаридам различных серотипов *S. pneumoniae* и к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо 23».

Обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере в статистическом пакете прикладных программ «Statistica 6.0». При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий результатов исследования устанавливали с помощью критерия Стьюдента для выборок с нормальным распределением. Достоверным считали показатель $p < 0,05$.

Результаты

До вакцинации в сыворотке крови у всех детей основной группы отмечался высокий уровень IL-6 в сравнении с группой контроля ($24,8 \pm 0,7$ пг/мл и $3,1 \pm 0,1$ пг/мл соответственно, $p < 0,001$). Обратная закономерность выявлена в отношении уровня TNF α в крови. Если у детей контрольной группы концентрация TNF α составила $4,3 \pm 0,3$ пг/мл, то у 13 (81,3%) детей основной группы его содержание было снижено более чем в 3 раза ($1,3 \pm 0,4$ пг/мл $p < 0,001$).

При исследовании специфического иммунитета к *S. pneumoniae* был отмечен высокий довакцинальный титр антител к различным антигенам *S. pneumoniae*. Уровень IgM АТ у 10 детей (62,5%) основной группы составил $2,2 \pm 0,03$ ОП по сравнению с контрольной группой ($0,8 \pm 0,02$ ОП, $p < 0,001$). Уровень IgG АТ к полисахаридам различных серотипов *S. pneumoniae* у 14 (87,5%) исследуемых был $1,9 \pm 0,02$, а у детей контрольной группы — $1,1 \pm 0,02$ ОП ($p < 0,001$). Однако уровень IgG-АТ к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо 23», у 15 (93,7%) детей не отличался от значений в группе контроля ($0,9 \pm 0,01$ и $0,7 \pm 0,03$ ОП соответственно, $p > 0,05$).

Отмечена хорошая переносимость вакцины у исследуемой группы детей. Поствакцинальный период протекал гладко. У троих детей на месте введения отмечалась болезненность и гиперемия. У двоих вакцинируемых отмечалась общая реакция в виде недомогания, подъема температуры тела до 38,5 °С через 12-24 часа после введения вакцины. Все вышеперечисленные поствакцинальные реакции в терапии не нуждались и прошли самостоятельно.

При оценке динамики содержания сывороточного IL-6 у 11 детей (68,7%) отмечена тенденция к снижению уровня IL-6 через 1 месяц после вакцинации с $24,8 \pm 0,7$ пг/мл до $17,5 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,001$).

Однако при исследовании концентрации TNF α в сыворотке крови зафиксирован достоверный прирост этого провоспалительного цитокина. У 14 (87,5%) детей уровень TNF α с $1,29 \pm 0,4$ пг/мл увеличился до $5,22 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,001$).

При оценке напряженности специфического поствакцинального иммунитета отмечена достоверная динамика нарастания антител к полисахаридам различных серотипов пневмококка класса М у всех детей основной группы (с $2,2 \pm 0,03$ до $3,0 \pm 0,03$ ОП, $p < 0,001$) и класса G у 13 исследуемых (81,3%) (с $1,9 \pm 0,02$ до $3,2 \pm 0,03$ ОП, $p < 0,01$). Зарегистрировано также значительное увеличение уровня IgG-АТ к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо 23», в 5 раз у всех детей (с $0,9 \pm 0,01$ до $4,2 \pm 0,2$ ОП, $p > 0,05$).

Обсуждение

Особенности цитокинового статуса до вакцинации у клинически здоровых бактерионосителей *S. pneumoniae* свидетельствовали о наличии патологического процесса в организме ребенка даже при отсутствии клинических проявлений, поскольку, по мнению ряда авторов, IL-6 накапливается в крови при интенсивном воспалительном процессе и отражает тяжесть его течения [8, 11]. Низкие уровни TNF α в крови у обследуемых детей с носительством *S. pneumoniae* являлись, на наш взгляд, косвенным признаком иммунологической недостаточности, т.к. TNF α участвует не только в процессах деструкции, но и стимулирует репарацию, усиливает продукцию Т-клетками IFN γ , усиливает фагоцитоз и микробицидность фагоцитов [11]. Исходно высокий уровень довакцинальных специфических антител к различным серотипам пневмококка позволяет предположить не только контакт данного возбудителя с макроорганизмом в любом возрасте [5], но и свидетельствует о напряженности иммунного ответа у бактерионосителей *S. pneumoniae* в отношении пневмококковой ин-

фекции на момент исследования. Однако низкий уровень специфических антител к полисахаридам, входящих в состав вакцины, указывает на типоспецифичность антибактериального иммунитета при пневмококковой инфекции и не защищает детей от бактерионосительства.

Динамика цитокинового профиля через 1 месяц после введения вакцины, сопровождающаяся уменьшением IL-6 и умеренным повышением TNF α , может указывать на снижение интенсивности воспалительного процесса и активизацию иммунных реакций.

Одновременный прирост уровня IgG-, IgM-АТ к полисахаридам сероваров *S. pneumoniae*, и IgG-АТ к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо 23» свидетельствует о выраженности гуморального специфического иммунитета практически у всех детей.

Таким образом, увеличение уровней IgG-, IgM-АТ к *S. pneumoniae* с учетом положительной динамики цитокинового профиля после введения препарата «Пневмо 23» свидетельствует о перспективности применения данной профилактической вакцины у клинически здоровых детей с отягощенным преморбидным фоном, являющихся носителями пневмококка, для предупреждения развития тяжелых форм пневмококковой инфекции.

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5. — № 1. — С. 1-3.
2. Квасова М.А. Формирование иммунного ответа против пневмококковой инфекции и оценка клинического эффекта применения вакцин «Пневмо-23» и «Гриппол у детей», страдающих гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью: Дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2006. — 22 с.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования (фаза А проекта ПеГАС-I) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 4. — С. 267-277.
4. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций: Дис. ... канд. мед. наук. — Н.Новгород, 2005. — 26 с.
5. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.: МдВ, 2006. — С. 26-128.

6. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо-23» детей с атопической бронхиальной астмой // Микробиология, эпидемиология и иммунология. — 2005. — № 2. — С. 83-85.

7. Паули Б.А. Острая пневмококковая пневмония: варианты ее течения и дифференцированная терапия: Дис. ... канд. мед. наук. — Новокузнецк, 1992.

8. Роль интерлейкина-6 в патологии заболеваний человека // Межд. жур. мед. практики. — 1999. — №4. — С. 40-50.

9. Сизоненко А.Л., Бениова С.Н., Таранова С.В., Рубан Т.А. Особенности цитокинового профиля при бактерионосительстве *S. pneumoniae* у детей дошкольного возраста // Цитокины и воспаление. — 2008. — № 3.

10. Сkochилова Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей и подростков с са-

харным диабетом 1 типа при вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций: Дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2006. — 23 с.

11. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.

12. Go E.S., Ballas Z.K. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta analysis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 98. — P. 205-215.

13. Fine M.J., Mellay J.P. Testing strategies in the initial Management of patient with community-acquired pneumonia // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 13. — P. 109-118.

14. Pebody R.G. Pneumococcal vaccination policy in Europe // Euro Surveill. — 2005. — Vol. 10, N 9. — P. 174-178.

поступила в редакцию 13.01.2009

отправлена на доработку 18.02.2009

принята к печати 18.03.2009