

Напряженность специфического иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями при вакцинации против гепатита В

И.Л. Соловьева¹ М.П. Костинов²

А.И. Кусельман¹, Е.И. Микава¹

В.Н. Борисова³, В.П. Калманова², Н.М. Даниловский¹, Е.В. Леготина¹, А.Н. Ерещенко¹

¹Ульяновский государственный университет

²ГУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН», Москва

³НПК «Комбиотех», Москва

Введение

Вирусные гепатиты, в том числе гепатит В (ГВ), были предметом пристального внимания и подробного изучения многие годы. Несмотря на определенные успехи в познании природы вирусного ГВ, а также практические достижения в профилактике и лечении, заболеваемость гепатитами остается высокой в глобальном масштабе и в Российской Федерации в частности.

Поскольку до сих пор специфического лечения этого заболевания не существует, эффективным средством предупреждения распространения вирусного ГВ является вакцинация.

В нашей стране разработка первой отечественной рекомбинантной дрожжевой вакцины против гепатита В была завершена ЗАО НПК «Комбиотех» в 1992 году. После полного цикла государственных испытаний, проведенных ГИСК им. Л.А. Тарасевича, вакцина внесена в Государственный реестр лекарственных средств и стала доступна на рынке иммунобиологических препаратов с 1994 года. Она представляет собой поверхностный антиген (подтип ауw) вируса гепатита В (HBsAg), выделенный из штамма продуцента *Saccharomyces cerevisiae* и сорбированный на геле алюминия гидроксида. Отечественный препарат «Комбиотех» изготавливается с учетом того, что в России наиболее распространен (95-98%) вирусный гепатит В с субтипом (ауw) [7]. По данным литературы показано, что вакцина «Комбиотех» применялась в разных возрастных группах, среди детей 6 мес. до 4,5 года, молодежи 20 - 22 лет, медицинских работников [1,4,6,8]. Ряд исследований посвящен изучению вакцинального процесса у детей с тяжелой соматической патологией, с поражением центральной нервной системы, онкогематологическими заболеваниями. Кроме того, изучено использование вакцины "Комбиотех" в целях комплексной терапии больных хроническим ГВ и носителей вируса ГВ [2, 3, 9,10].

Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями имеет свои особенности. С одной стороны, эти дети нуждаются в защите от вирусного ГВ, с другой - у них имеется риск развития побочных реакций и осложнений при вакцинации. Это диктует необходимость оценки не только клинической переносимости вакцины, но и влияния на показатели гуморального иммунитета, в том числе и интенсивности формирования поствакцинальных антител (АТ) у детей с аллергическими заболеваниями. Анализ доступной нам литературы не выявил данных о напряженности специфического иммунитета у детей с аллергически измененной реактивностью в процессе введения вакцины "Комбиотех".

Цель нашей работы - оценка изменений показателей гуморального звена иммунитета и динамики синтеза антител у детей с аллергическими заболеваниями при проведении вакцинации от гепатита В с использованием отечественного препарата Комбиотех.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились дети (от 5 до 16 лет), составившие две группы: первая - 40 здоровых и вторая - 22 больных, состоящих на диспансерном учете с различными аллергическими

заболеваниями. Среди пациентов с аллергическими заболеваниями у 5 диагностирована атоническая бронхиальная астма, у 11 - атонический дерматит, у 2 - рецидивирующая крапивница, у 4 - аллергический ринит. Дети на момент осмотра перед вакцинацией не имели острых инфекций, обострений основного аллергического заболевания. Использована стандартная схема вакцинации 0-1-6 мес. Вакцину "Комбиотех" в дозе 0,5 мл (10 мкг НВsAg) вводили внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Осмотр вакцинированных детей осуществляли в течение 7 месяцев, с занесением сведений в карты наблюдения. Иммунологическое обследование проводили в динамике до прививки, через 7 дней и 1 месяц после каждого введения вакцины Комбиотех. Кровь на исследование брали из кубитальной вены с соблюдением всех правил асептики.

Определение IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих иммунохимических тест-системами Beckman Coulter на иммунохимическом анализаторе Image. Исследование титров специфических антител у вакцинированных детей проводили методом ИФА с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). В соответствии с существующими рекомендациями концентрацию антител в образцах сывороток, равную или больше 10 МЕ/л, считали протективной. Кроме того, в те же сроки оценивали результаты клинического анализа крови и цитологического исследования назального секрета по общепринятой методике. Статистическая обработка материала проведена с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различия определяли по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за вакцинированными показало, что у большинства детей из этой группы (97,4%) поствакцинальный период как в ранние (в первые 2-3 сут.), так и в отдаленные (до 1 мес.) сроки протекал без особенностей. Только у одного ребенка с аллергически измененной реактивностью после первой вакцинации в раннем поствакцинальном периоде отмечалась местная реакция в виде уплотнения и болезненности в месте инъекции в течение двух дней. У двоих (2,6%) детей из этой же группы после введения третьей вакцинирующей дозы Комбиотех в течение двух дней выявлялась гиперемия в месте инъекции размером 4 X 5 см. Все реакции проходили самостоятельно, не требовали специального лечения. Следует отметить, что такие реакции могут возникать и у практически здоровых детей, и описаны в инструкции по применению препарата.

Динамическое исследование основных показателей периферической крови не выявило достоверно значимых изменений в обеих группах наблюдения. Цитологическое исследование назального секрета не установило увеличения количества эозинофилов во все сроки наблюдения. Уровень IgA у детей обеих групп до начала вакцинации не отличался от нормы (табл. 1). Достоверно значимых изменений в содержании иммуноглобулинов A, M, G в процессе всего срока наблюдения в группах обследуемых детей не выявлено.

Сероконверсия после завершения полного курса вакцинации при иммунизации препаратом "Комбиотех" выявлена у 100% детей в обеих группах наблюдения. После введения первой дозы у здоровых детей через 7 дней отмечено появление защитных титров антител (АТ) выше протективного (10 МЕ/л). Затем уровень АТ у детей первой группы к концу месяца несколько снизился ($p > 0,05$), однако остался в пределах протективного. Дети с аллергическими заболеваниями в первую неделю и спустя 1 месяц после первой вакцинации слабо ответили на введение вакцины, уровень анти-НВs оказался ниже защитного. Через 7 дней после введения 2-й вакцинирующей дозы у детей-аллергиков уровень анти-НВs повысился и достиг протективного (13 МЕ/л), достоверно не отличаясь от уровня здоровых детей. Следует отметить, что в обеих группах наблюдения уровень АТ оставался в прежних значениях до введения 3-й дозы вакцины.

Введение 3-й дозы вакцины способствовало значительному синтезу специфических АТ, высокий уровень которых регистрировался уже спустя 7 дней после иммунизации и сохранялся в

течение года как у детей с аллергически измененной реактивностью, так и у здоровых.

При вакцинации детей с аллергическими заболеваниями принципиально важно оценить безопасность для таких пациентов введения вакцинных препаратов, в том числе и отечественной рекомбинантной дрожжевой вакцины против вирусного гепатита В - Комбиотех. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация против вирусного гепатита В у пациентов данной группы протекала благоприятно, сильных и необычных реакций на введение вакцинного препарата не наблюдалось. Неоднократное введение вакцины не сопровождается ухудшением течения основного заболевания, а зарегистрированные местные реакции (2,56% случаев) регламентированы инструкцией по применению препарата. Кратковременный и невыраженный характер местных реакций у детей с аллергически измененной реактивностью свидетельствует о хорошей переносимости вакцины Комбиотех, что согласуется с данными литературы по использованию ее

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у здоровых детей и с аллергическими заболеваниями в процессе вакцинации препаратом Комбиотех

Иммуноглобулины	норма	Группы наблюдения	До вакцинации	7 дней после	1 месяц	7 дней после	1 месяц	Период 3-й вакцинации	7 дней после	1 месяц	
				1-й вакцинации	после 1-й вакцинации	2-й вакцинации	после 2-й вакцинации		3-й вакцинации	после 3-й вакцинации	
IgA мг/мл	2.16±1.08	1 группа п-40	2.14 ±0.86	2.24 ±0.81	2.67 ±0.91	2.37 ±0.97	2.17±0.62	1.85 ±1.93	2.12 ±0,57	3.40	0.40
		2 группа п-22	1,56 ±0.64	1.36±0.13	1.22 ±0,33	1.89 ±0.71	1.20 ±0.42	1.60 ±0.35	0,92 ±0.47**/**	1.75 ±0.78*	
IgM мг/мл	1.10±0.40	1 группа п-40	1.14±0.57	1.19 ±0.55	1.15 ±0.69	1.32±0.58	1.03 ±0.57	1.93 ±0.61	1.08 ±0,44	1,68 ±0.12	
		2 группа п-22	1.42 ±0.67	1.23 ±1.45	1.15±0.91	1.96 ±0.34	1.83 ±0.12	1,02 ±0.47	1.65 ±0.75	1.18±0.52	
IgG мг/мл	11.40±3.70	1 группа п-40	13.63 ±5.99	14.18 ±5.49	13.91 ± 5,43	13.78 ±5.29	17.17± 4.90	15.38 ±5.07	16.38 ±3.13	16.6S±4.92	
		2 группа п-22	11.8±2.42	10.1 ±4.01	13.38 ±1.14	13.80 ±2.48	10.33 ±2.06	9.55 ±1.03	12.75 ±1.75	10,50 ±0.52	

при других заболеваниях [1, 2,4, 8].

Нам не удалось выявить изменений в содержании IgA, IgM, IG в группах наблюдения в течение периода вакцинации, хотя у детей с аллергической патологией после 3-й вакцинации отмечено снижение содержания IgA в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Рядом исследователей высказывалось мнение о вероятности формирования неполноценного поствакцинального иммунного ответа [5]. Нами показано, что особенностью продукции специфических АТ у пациентов с аллергически измененной реактивностью является более поздний старт в индукции защитных титров АТ после первых двух введений вакцины. 3-я вакцинация детей с аллергическими заболеваниями приводит к высокой и быстрой наработке защитных титров антител против вирусного ГВ после законченного цикла вакцинации. Уровни протективных титров АТ сопоставимы с таковыми у здоровых детей, и отмечается сероконверсия в 100% случаев, как у здоровых, так и у детей с аллергическими заболеваниями. Таким образом, вакцинация детей с аллергическими заболеваниями является безопасной и эффективной.

Выводы

1. У детей обеих групп была отмечена хорошая переносимость вакцины, то есть отсутствие необычных реакций в поствакцинальном периоде.
2. У пациентов с аллергически измененной реактивностью в раннем поствакцинальном периоде не наблюдалось ухудшения течения основного заболевания.

3. Достоверно значимых изменений в содержании иммуноглобулинов А, М, G в процессе всего срока наблюдения в группах обследуемых детей не выявлено.
4. Сероконверсия после завершения полного курса вакцинации препаратом Комбиотех как в группе здоровых детей, так и у детей аллергиков наблюдалась в 100% случаев.

Список литературы:

1. Акимкин В.Г. Эпидемиологическая характеристика частоты выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови медицинского персонала лечебно-диагностических отделений стационара / В.Г. Акимкин, Б.Н. Лыцарь, С.В. Скворцов, Л.М. Самоходская, И.В. Аристархова, И.А. Сымакова, Е.К. Дьячук // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. № 4. С. 21-24.
2. Каира А.Н. Вирусные гепатиты В и С среди медицинских работников Московской области и их профилактика / А.И. Каира, Г.В. Ющенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 2. С. 30 - 34.
3. Ковалева Е.П. Профилактика внутрибольничных инфекций у медицинского персонала // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. № 5. С. 17-20.
4. Ковалева Е.П. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов / Е.П. Ковалева, Н.А. Семина, И.А. Храпунова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 2. С. 40 - 43.
5. Коршунова Г.С. Вирусные гепатиты В и С - внутрибольничные инфекции. Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. / Г.С. Коршунова, В.Н. Садовникова // Тез. докл. IV Российской научн.- практ. конф. М., 2001. С. 180 -181.
6. Семина Н.А. Актуальные вопросы внутрибольничных инфекций. Внутрибольничные инфекции. / Н.А. Семина, Е.П. Ковалева, В.В. Галкин. // Материалы секции по внутрибольничным инфекциям VIII съезда Всеросс. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002. с. 53 - 59.
7. Храпунова И.А. 10-летний опыт работы отдела организации надзора за лечебно-профилактическими учреждениями Центра Госсанэпиднадзора в г. Москве по профилактике внутрибольничных инфекций. Внутрибольничные инфекции // Материалы секции по внутрибольничным инфекциям VIII съезда Всеросс. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002. С. 73 - 80.
8. Храпунова И.А. Состояние внутрибольничной инфекционной заболеваемости медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях Москвы // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 2. С. 20 - 23.
9. Храпунова И.А. Заболеваемость медицинских работников Москвы гепатитом В: итоги иммунизации // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 3. С. 25 -28.
10. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, ГГ. Онищенко. // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ, 2003. – 384 с.
11. Шахгильдян И.В. Вакцинопрофилактика гепатита В в России - итоги и перспективы. Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики.