

УРОВЕНЬ ОБЩЕГО IgE И ПРОТИВОКОКЛЮШНЫХ АНТИТЕЛ У РЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ



КОСТИНОВ М.П.,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заведующий

кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заслуженный деятель науки Российской Федерации, monolit.96@mail.ru



ПРУЦКОВА Е.В.,
старший преподаватель кафедры педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», katerina_44@list.ru

каультуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», katerina_44@list.ru



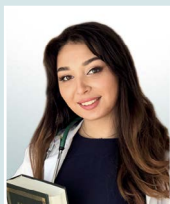
ЧЕРДАНЦЕВ А.П.,
д.м.н., профессор кафедры педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», a_cherdantsev@rambler.ru

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», a_cherdantsev@rambler.ru



АНДРЕЕВА Н.П.,
к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», NataliUTT@yandex.ru

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», NataliUTT@yandex.ru



ХАМИДУЛИНА А.А.,
ассистент кафедры педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», solovyanina@gmail.com

ВО «Ульяновский государственный университет», solovyanina@gmail.com

В статье рассматриваются вопросы ревакцинации подростков против коклюша, оцениваются динамика уровня общего IgE и противокклюшных антител у ревакцинированных здоровых детей в возрасте 14 лет, а также развитие местных и системных реакций.

Ключевые слова: коклюш, IgG антител к *B. pertussis*, IgE, поствакцинальный иммунитет, подростки, ревакцинация.

TOTAL IgE AND ANTIPERTUSSIS ANTIBODIES LEVELS IN REVACCINATED ADOLESCENTS DEPENDING ON DEVELOPMENT OF THE LOCAL AND SYSTEMIC REACTIONS

Kostinov M., Prutsikova E., Cherdantsev A., Andreyeva N., Khamidulina A.

The paper considers the issues of revaccination of the adolescents against pertussis, dynamics of total IgE and antipertussis antibodies levels in revaccinated children aged 14, as well as development of local and systemic reactions.

Key words: pertussis, IgG antibodies against *B. pertussis*, IgE, post-vaccination immunity, adolescents, revaccination.

Введение

Несмотря на хороший профиль безопасности современных вакцинных препаратов, исследования по данной проблеме продолжают, поскольку развитие неблагоприятных реакций в поствакцинальном периоде могут быть связаны не только с составом введенного препарата, но и с клини-

ческим состоянием привитого индивидуума [1–4]. Следует отметить, что наиболее вероятное развитие реакций можно ожидать у пациентов с неврологической и аллергической патологиями [5–12].

Цель исследования

Оценить динамику уровня общего IgE и противокклюшных антител у ревакцинированных здоровых детей в возрасте 14 лет, а также развитие местных и системных реакций.

Материалы и методы

Данное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 11 от 23.11.2016). В исследовании приняли участие 40 здоровых детей в возрасте 14 лет, которые, в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) Российской Федерации, подлежали по возрасту третьей ревакцинации (R3) против дифтерии и столбняка. Наблюдение осуществляли в течение 30 дней с регистрацией всех реакций системного (повышение температуры, умеренно выраженные симптомы интоксикации) и местного (отек, уплотнение, гиперемия, болезненность в месте введения вакцины) характера в соответствии с методическими рекомендациями 2019 г. по мониторингу и исследованию побочных проявлений после иммунизации.

Ревакцинацию подростков проводили комбинированным препаратом: вакцина для профилактики дифтерии и столбняка – адсорбированная, коклюша – ацеллюлярная, полиомиелита – инактивированная (АБКДС–ИПВ). В соответствии с инструкцией вакцину вводили внутримышечно в верхнюю треть плеча.

Уровни общего IgE в исследуемой крови изучали методом трехфазного «сэндвич»-варианта ИФА (использовались тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). За нормальные значения для подростков 14 лет, согласно инструкциям к диагностическим наборам, приняты 0–100,0 МЕ/мл. Для определения IgE ан-

тител к коклюшному токсину использовали ИФА с применением соответствующих тест-систем (Bordetella pertussis IgG ELISA DRG Instruments GmbH, Germany), где были выделены градации результатов: сомнительный (серая зона) – 9–11 DU; серонегативный (отсутствие антител) <9 DU; серопозитивный (наличие антител) >11 DU.

Статистическое сравнение двух групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Были использованы пакет Microsoft Office Excel 2010 и программы Prism9 (GraphPad, США).

Результаты и обсуждение

Анализ клинического течения поствакцинального периода показал, что за 1,5–2 суток после R3 комбинированным дифтерийно-столбнячным и бесклеточным коклюшным компонентом в сочетании с инактивированной полиовакциной у детей в возрасте 14 лет частота местных реакций в виде боли, гиперемии и уплотнения на месте введения препарата составила 15,0%, 30,0% и 30,0% случаев, соответственно. При этом по тяжести течения эти реакции были слабыми, не вызывали изменений в поведении подростков и не требовали назначения медикаментозных средств. Частота развития общих (системных) реакций (таких, как повышение температуры тела до 37,5°C), в первые сутки регистрировали у 12,5% ревакцинированных, а головную боль – у 2,5% подростков. Эти явления по тяжести были умеренными и не требовали медицинских вмешательств, поскольку они сохранялись не более 12 час.

Важным этапом исследования стала оценка уровня поствакцинальных IgG антител к *B. pertussis*, в котором показано, что как до ревакцинации, так и через 1 мес. после введения третьей дозы АБКДС-ИПВ

у детей в возрасте 14 лет имелись противокклюшные антитела. Серопозитивными считаются значения >11 DU. Не выявлено различий в уровнях IgG антител к *B. pertussis* среди подростков с развитием местных (13,11 (11,84–13,39) DU) и системных реакций (13,36 (13,36–13,36) DU) в поствакцинальном периоде при сравнении с детьми, не имевшими никаких проявлений: 13,27 (12,04–17,86) DU и 13,13 (11,88–17,44) DU соответственно. Уровень общего IgE у подростков до и после ревакцинации выявляли в пределах нормальных (принято считать до 100 МЕ/мл) значений. Местные и системные реакции не сопровождалось изменением концентрации общего IgE в поствакцинальном периоде: 11,05 (1,40–17,77 МЕ/мл) и 11,05 (1,40–17,77 МЕ/мл) соответственно.

Включение новых вакцин в НКПП всегда касается не только достижения эпидблагополучия по конкретным инфекционным заболеваниям, но и организации и реализации программы вакцинации на практике. Самым частым поводом для дискуссий и сомнений являются безопасность и иммуногенность вакцинного препарата, который планируется включить в НКПП, несмотря на его широкое применение в других странах для защиты подростков от коклюшной инфекции. В связи с этим дана оценка переносимости и иммуногенности R3 против дифтерии, столбняка и коклюша у 40 здоровых детей в возрасте 14 лет. Ревакцинация была связана с благоприятным течением и отсутствием местных реакций (боль, гиперемия и уплотнение в месте инъекции) у 70,0–75,5% детей. Системные реакции в виде головной боли и повышения температуры отсутствовали у 87,5–97,5% подростков. При этом признак утомляемости не был отмечен ни в одном случае.

Роль вакцин в сенсibilизации привитого организма давно обсуждается [13–15], и проведенная работа подтверждает, что концентрация общего IgE в процессе ревакцинации не изменяется даже у тех подростков, у которых в поствакцинальном периоде развились реакции, хотя данные литературы свидетельствуют о том,

что если у пациента имеются аллергические заболевания, то дети с местными реакциями имеют значительно более высокие уровни IgE к коклюшному токсину до и после ревакцинации и медианные уровни IgG антител к пертактину и дифтерийному анатоксину после ревакцинации, чем дети без местных реакций [8, 14, 15, 16].

Исследования показывают, что у подростков еще до введения ревакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша выявляется IgG антител к *B. Pertussis*. Все дети являются серопозитивными. Однако остается неясным, способны ли эти антитела предупреждать инфицирование с развитием клинической картины коклюшной инфекции в подростковом возрасте?

Наличие IgG антител, вероятно, связано с перенесённой коклюшной инфекцией, поскольку после 4 доз вакцины против коклюша специфический иммунитет сохраняется в пределах 3,5–7 лет, и дети, достигшие 5–10 лет, уже становятся восприимчивыми к коклюшной инфекции [17, 18, 19]. Скорость распространения инфекции очень высока, т. к. все они посещают организованные коллективы. В связи с этим остается дискуссионным вопрос о сроках второй ревакцинации детей против коклюша (первая ревакцинация – в возрасте 18–20 мес. жизни). Есть мнение, что целесообразно проводить вторую ревакцинацию против коклюша в возрасте 6–7 лет, то есть непосредственно перед школой или в первом классе. Ревакцинация против коклюша необходима в первую очередь всем группам риска среди подростков, которые имеют отклонения в состоянии здоровья, затем – призванным, а в последующем – всех остальным (с обязательным включением в НКПП).

Пока остается без объяснений тот факт, что, несмотря на наличие до иммунизации IgG антител к *B. pertussis*, R3 с использованием АбКДС-ИПВ вакцины не привела к достоверному приросту специфических IgG антител, что, скорее всего, связано с влиянием постинфекционных IgG антител к *B. pertussis* или со смешанным «суррогатным» иммунитетом, сформировавшимся после ранней ревакцинации детей в возрас-

те 18–20 мес. и с перенесенной коклюшной инфекцией в последующие годы.

Кстати, из медицинских документов, а также из опросов родителей не всегда удается узнать об уже перенесенной ранее коклюшной инфекции. Именно этим можно объяснить атипичную форму коклюша в организованных коллективах у здоровых лиц, ранее уже имевших в декретные сроки вакцинацию и ревакцинацию против коклюша. На синтез поствакцинальных IgG антител к *B. pertussis* также не оказало влияние и

развитие местных или системных реакций в ранний период после введения вакцины.

Заключение

Таким образом, введение подросткам в возрасте 14 лет комбинированной дифтерийно-столбнячной и бесклеточной коклюшной вакцины в сочетании с инактивированной полиовакциной показывает хороший профиль безопасности и не сопровождается изменением сенсибилизации организма привитого.

Литература

- Магаршак О.О., Костинов М.П. Проблемы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями // *Лечащий врач*. – 2008; 9:44–48.
- Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В., и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции // *Методические рекомендации*. – М. – 2008. – 14 с.
- Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами // *Вопросы современной педиатрии*. – 2006. – 5(5):24–29.
- Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / Под ред. М.П. Костинова, В.Ф. Лаврова. – 2-е изд., доп. // М. – МДВ. – 2010: 192 с.
- Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова. 1-е изд. // М. – Медицина для всех. – 1996. – 78 с.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Вып. XVI // М. – Эхо. – 2015. – 1016 с.
- Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина, 2-е изд. допол. // М. – Группа МДВ. – 2018. – 304 с.
- Tsai M.-H., Chiu C.-Y. Allergic Reactions to Vaccines in Children: From Constituents to Specific Vaccines // *Biomedicines*. – 2023. – 11:620. doi.org/10.3390/biomedicines11020620
- Remels M.B. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2003; 14(3):196–198. doi.org/10.1016/S1045-1870(03)00033-5
- Robbins J.B., Schneerson R., Trollfors B., Sato H. et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins // *Journal of Infectious Diseases*. – 2005. – 191(1): 81–88. doi.org/10.1086/426454
- Rowe J., Yerkovich S.T., Richmond P., Suriyaarachchi D. et al. Th2-associated local reactions to the acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 4- to 6-year-old children // *Infection and Immunity*. – 2005; 73(2):8130–8135. doi.org/10.1128/IAI.73.12.8130-8135.2005
- Scheifele D.W., Ochnio J.J., Halperin S.A. Cellular immunity as a potential cause of local reactions to booster vaccination with diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis antigens // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2009; 28(11): 985–989. doi.org/10.1097/INF.0b013e3181a9cc2a
- Костинов М.П., Гервазиева В.Б., Балаболкин И.И. и др. Гуморальный иммунитет в процессе вакцинации против дифтерии и столбняка детей с аллергическими заболеваниями // *Иммунология*. – 1991. – 5: 56–59.
- Костинов М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями / Автореф. дисс. докт. мед наук // М. – 1993. – 47 с.
- Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. / Под ред. М.П. Костинова, 4-е изд., доп. // М. – Медицина для всех. – 2013: 432 с.
- Edelman K., Malmstrom K., He Q., Savolainen J., Terho E.O., Mertsola J. Local reactions and IgE antibodies to pertussis toxin after acellular diphtheria-tetanus-pertussis immunization // *Eur J. Pediatr*. – 1999. – 158:989–994. doi: 10.1007/s004310051264
- Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей // М. – Группа МДВ. – 2020: 248 с.
- Басов А.А., Вьосочанская С.О., Цвиркун О.В. и др. Критерии оценки эпидемиологической ситуации коклюша в Российской Федерации // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2024; 23(1):4–13. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13
- Вакцинопрофилактика лиц, подлежащих призыву и поступающих по контракту на военную службу. Руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева, О.А. Свитич // М. – Группа МДВ. – 2024: 48 с. ■