

© Коллектив авторов, 2010

М.П. Костинов¹, А.А. Тарасова², М.А. Квасова², Е.Ф. Лукушкина², И.В. Лукачев¹,
Т.И. Коровкина², И.Ю. Юшкова³, Н.Е. Ястребова¹

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

¹ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва; ²Нижегородская ГМА Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; ³Тюменская областная клиническая инфекционная больница, РФ

Проведен анализ продукции антител (АТ) к смеси полисахаридов *S. pneumoniae* у детей с гломерулонефритом (ГН), вакцинированных против пневмококковой или в сочетании с противогриппозной инфекций. Установлено, что моно- или сочетанная вакцинация больных ГН в периоде ремиссии сопровождается одинаковым синтезом АТ к *S. pneumoniae* как в ранние периоды, так и в отдаленные сроки исследования через 1 год. Предшествующая иммуносупрессивная терапия не влияет на выработку АТ к вакцинным антигенам, но может отражаться на длительности их сохранения. Отмечен иммунорегуляторный эффект вакцины Пневмо 23 на выработку поствакцинальных АТ. У пациентов с исходно низкими значениями CD20 и уровнями АТ к смеси *S. pneumoniae* после введения пневмококковой вакцины обнаружена 100% сероконверсия. Вакцинация сопровождается тенденцией к нормализации уровня общего IgE и IgA и снижением заболеваемости респираторными инфекциями более, чем в 2 раза. Предполагается наличие терапевтического эффекта пневмококковой вакцины у детей с ГН.

Ключевые слова: дети, гломерулонефриты, вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций, уровень антителообразования.

Authors studied production of antibodies (AB) to the mixture of polysaccharides of *S. Pneumoniae* in children with glomerulonephritis (GN) after anti-pneumococcal only or anti-pneumococcal + anti-influenza vaccination. The study showed that mono-vaccination or combined vaccination of children with GN in remission was accompanied by similar AB production to *S. Pneumoniae* both in early period of follow up and one year after vaccination. Previous immunosuppressive therapy does not influence upon AB production to vaccinal antigens but can influence upon their persistence. Authors noted regulatory effect of Pneumo 23 vaccine upon production of postvaccinal AB. Patients with initially low CD 20 parameters and low AB level to *S. Pneumoniae* mixture demonstrated 100% seroconversion after antipneumococcal vaccination. Vaccination was accompanied by tendency of total serum IgE and IgA normalization and by reducing of respiratory infections morbidity more than in 2 times. Authors proposed therapeutic efficacy of antipneumococcal vaccine in children with glomerulonephritis.

Key words: children, glomerulonephritis, antipneumococcal and antiinfluenza vaccination, level of antibody production.

Пациенты с заболеваниями почек входят в группу риска по заболеваемости пневмококковой инфекцией и тяжелому ее течению с возможным летальным исходом. Существуют указания на изначально низкий уровень антител (АТ) к пнев-

мококкам у нефрологических больных вследствие протеинурии, лекарственной иммуносупрессии и проведения программного гемодиализа [1–4]. Исследования показывают, что нередко, с частотой до 17,3% течение нефротического синдро-

Контактная информация:

Костинов Михаил Петрович – д.м.н., проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН
Адрес: 105064 г. Москва, Мал. Казенный пер., 5а
Тел.: (495) 917-41-49, E-mail: I_Loukatchev@rambler.ru
Статья поступила 20.01.10, принята к печати 2.06.10.

ма (НС) осложняют перитониты, возбудителем которых в 38–50% является *S. pneumoniae* [5–9]. Интерес представляют данные о развитии перитонитов среди вакцинированных против пневмококковой инфекции детей с НС. Катамнестически выявлено, что за 5-летний период наблюдения 20 непривитых пациентов с НС у 7 детей отмечался пневмококковый перитонит и был один случай пневмококкового сепсиса с летальным исходом. За тот же период из 19 вакцинированных детей зарегистрирован один случай перитонита у ребенка с низким уровнем антител к *S. pneumoniae* [4].

Иммуногенность полисахаридной пневмококковой вакцины подтверждена у детей с НС, достаточным считается иммунный ответ при 2–4-кратном увеличении титра АТ и его уровне более 200 нг/мл. Некоторые авторы указывают на то, что у детей с НС наблюдается аналогичный серологический ответ на вакцинацию по уровню сопоставимый с группой здоровых людей [2, 4, 10]. Так, протективного титра АТ и двукратной сероконверсии достигли 83–93% пациентов с гормоночувствительным НС в периоде ремиссии. Было выявлено, что прием глюкокортикостероидов в лечебных или поддерживающих дозах не влияет на уровень поствакцинального ответа [2, 11].

Известно, что вакцинацию против пневмококковой инфекции целесообразно проводить в периоде ремиссии заболевания. Однако, имеются сведения, когда при необходимости можно проводить вакцинацию и в активную стадию НС при наличии отеков, протеинурии, гипоальбуминемии [12]. В таких случаях вакцинация сопровождается формированием протективного уровня АТ ≥ 300 нг/мл как в группе здоровых людей без развития побочных явлений.

Данные о длительности циркуляции защитных АТ противоречивы, указывается на сроки снижения концентрации АТ от 20 месяцев до 5 лет. Обнаружено, что через 6 месяцев 78% вакцинированных детей с НС сохраняют протективные уровни АТ к *S. pneumoniae*, а через год после прививки доля таких пациентов составляет 56% [10]. Получены сведения о сохранении протективного уровня АТ у детей с НС с минимальными изменениями до 5 лет, в то время как больные с другими морфологическими вариантами гломерулонефрита (ГН) не способны поддерживать защитный уровень АТ [4, 11]. Приводятся данные о быстром снижении АТ к *S. pneumoniae*, несмотря на достаточный иммунный ответ в раннем поствакцинальном периоде. Так, среди пациентов с НС при двукратном увеличении титров АТ через 1 месяц после введения вакцины уже через 36 месяцев уровни АТ были ниже исходных значений у 4 из 9 вакцинированных детей [1]. Кроме того, на скорость снижения протективного уровня АТ негативно сказывается наличие рецидивов основного заболевания, так как имеет место поте-

ря иммуноглобулинов вследствие протеинурии [1, 11]. Неизученными остаются взаимосвязь между проведенной моновакцинацией против пневмококковой или в сочетании с гриппозной инфекциями и темпами нарастания уровня АТ, как формируются поствакцинальные АТ в зависимости от исходного состояния клеточного и гуморального иммунитета, что явилось целью настоящего исследования.

Под наблюдением находились 86 пациентов, страдающих ГН. Вакцинация препаратом Пневмо 23 проведена 40 больным, из них 14 детям с острым ГН (ОГН) с НС и 26 – с хроническим ГН (ХГН) (18 пациентов с НС и 8 – с гематурической формой). Средний возраст пациентов составил $10,0 \pm 0,7$ лет. Сочетанная вакцинация препаратами Пневмо 23 и Гриппол осуществлена 16 детям, из них 6 детей с ОГН и 10 – с ХГН (8 пациентов с НС и 2 – с гематурической формой). Средний возраст вакцинированных пациентов составил $11,4 \pm 1,0$ лет. Контрольная группа состояла из 30 невакцинированных пациентов: с ОГН – 10 детей и 20 – с ХГН (с НС – 10, с гематурической формой – 10 детей). Средний возраст невакцинированных пациентов составил $11,7 \pm 0,9$ лет.

Длительность ремиссии ОГН на момент вакцинации составляла от 1 мес до 3 лет: в среднем $15,4 \pm 2,3$ мес среди привитых детей и $14,2 \pm 4,1$ мес в группе контроля. При наличии некоторой разницы в сроках ремиссии ХГН различия в основной группе ($26,3 \pm 5,0$ мес) и контрольной ($17,7 \pm 3,2$ мес) оказались недостоверны ($p > 0,05$, критерий Манна–Уитни).

Состояние ремиссии у детей с ГН было подтверждено в ходе лабораторного обследования. В общем анализе мочи патологии не выявлялось. Суточная потеря белка (СПБ) с мочой была отрицательной. Снижение концентрационной функции почек отмечалось у 10 пациентов (у 7 вакцинированных детей и 3 пациентов группы контроля), в остальных случаях почечные функции были сохранены.

У всех пациентов с НС имела место полная клиничко-лабораторная ремиссия заболевания. Протеинурия отсутствовала или находилась в пределах допустимых значений СПБ до 0,1 г у всех пациентов, за исключением одной девочки из группы, получавших Пневмо 23, с неполным НС с гематурией, у которой периодически отмечалась протеинурия от 0,1 до 0,5 г/сут при нормальных биохимических показателях. ГН протекал с нарушением функции почек по осмотическому концентрированию у 10 (28%) больных (у 8 вакцинированных детей и 2 пациентов группы контроля).

Среди 20 обследованных детей, страдающих гематурической формой ХГН, у 6 пациентов основной группы и 4 невакцинированных детей клиническая картина заболевания соответствовала IgA-нефропатии, на фоне воспалительных забо-

леваний верхних дыхательных путей возникали рецидивы макро- или микрогематурии. У пациентов с гематурической формой ХГН на момент обследования определялась клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Гематурии ни у кого из пациентов не отмечалось. Протеинурия в пределах допустимых значений до 0,1 г/сут наблюдалась у 4 вакцинированных больных. 2 ребенка контрольной группы имели нарушение концентрационной функции почек.

Вакцинацию препаратом Пневмо 23 проводили в период с августа по декабрь 2003 г., сочетанная вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа (Гриппол) применялась в период, предшествующий сезонной заболеваемости гриппом, – с октября по ноябрь 2003 г. Вакцинацию осуществляли амбулаторно под наблюдением нефролога, с согласия родителей и самих пациентов, достигших возраста 14 лет. Препараты вводили однократно согласно инструкциям по их применению.

Забор крови для исследования проводили с согласия родителей с соблюдением всех правил асептики и антисептики в процедурном кабинете одноразовым инструментарием в стерильные пробирки.

Клинико-лабораторные обследования, в т.ч. биохимические анализы, свойственные для данной категории пациентов, проводили согласно общепринятой методике. Исследование АТ к смеси полисахаридов (ПС) *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины Пневмо 23, проводили непрямым твердофазным методом ИФА в лаборатории иммунохимической диагностики ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН [13]. В мировой практике не существует норматива по оценке протективных значений АТ к *S. pneumoniae*. В зарубежных исследованиях имеют место различные методы их определения. В данной работе измеряли совокупность АТ к *S. pneumoniae* – серотипов, входящих в состав вакцины Пневмо 23. В соответствии с признанными нормами в условных единицах защитным считался титр АТ 40 УЕ/мл и выше (по результатам лаборатории иммунохимической диагностики ГУ НИИ вакцин и сывороток И.И. Мечникова РАМН).

Оценку содержания основных популяций лимфоцитов проводили с применением моноклональных АТ по общепринятой методике [14]. Количественное определение уровня сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini. Для сравнения полученных результатов использовали возрастные нормативы, полученные в ГНЦ Институт иммунологии ФМБА Минздравсоцразвития РФ.

Обработку цифрового материала полученных результатов проводили на IBM PC-совместимом персональном компьютере на базе процессора Intel Pentium-IV в статистическом пакете прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Подсчеты осуществляли в соответствии с общепринятыми принципами статистики [15, 16].

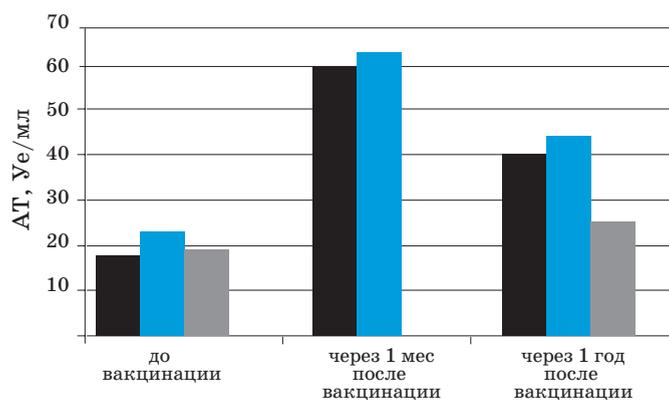


Рис. 1. Динамика уровней АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* у вакцинированных и невакцинированных детей с ГН. 1-й столбик – Пневмо 23, 2-й столбик – Пневмо 23+Гриппол, 3-й столбик – невакцинированные.

Анализ уровней АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* у детей с ГН до введения вакцин против пневмококковой и гриппозной инфекций выявил их низкое исходное значение (рис. 1). При этом различия в уровнях АТ между группами были недостоверны, что свидетельствует о сопоставимости групп.

Отмечено, что в результате вакцинации препаратом Пневмо 23 у детей с ГН происходит нарастание уровней АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* через 1 месяц с $19,6 \pm 1,9$ до $62,8 \pm 4,0$ УЕ/мл ($p=0,000001$, непараметрический критерий знаков для связанных выборок), т.е. в 3,2 раза. В группе детей, получивших сочетанную вакцинацию, титр АТ повысился с $26,6 \pm 4,0$ до $67,2 \pm 6,5$ УЕ/мл ($p=0,000177$), т.е. в 2,5 раза.

При увеличении средних значений титра АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* в обеих группах вакцинированных пациентов через 1 месяц частота 4-кратной сероконверсии составила только 37% и 30% соответственно. Анализ уровней АТ с учетом их исходных значений выявил, что у обследованных детей с ГН они находились в диапазоне от 0,4 до 69,5 УЕ/мл. Распределение детей по группам с исходно низким, средним и высоким уровнем АТ было проведено условно (табл. 1). В группу пациентов со средними значениями АТ были включены дети с уровнями АТ, попадающими в интервал $M \pm \sigma$.

Как представлено в табл. 1, до вакцинации большая часть детей (70% и 75% случаев) имела средние уровни АТ к смеси ПС *S. pneumoniae*. Среди таких пациентов сероконверсия отмечалась у 28,6% в группе вакцинированных Пневмо 23 и у 18,2% – в группе, получившей сочетанную вакцинацию ($p>0,05$). У пациентов с исходно низкими значениями АТ нарастание уровней АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* через 1 месяц произошло в 9,9 раза и в 7,1 раза соответственно, достигая 100% сероконверсии в обеих группах вакцинированных детей, больных ГН. В противоположность этому, у пациентов с высокими исходными значениями АТ

Таблица 1

Динамика уровней АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* в зависимости от их исходного значения у вакцинированных детей, больных ГН

Вакцинный препарат	Исходный уровень АТ	Абс. число пациентов (%)	Диапазон значений уровней АТ, УЕ/мл		% сероконверсии
			исходно	через 1 мес после вакцинации	
Пневмо 23	низкий	6 (15)	0,4 – 7,6	32,5 – 51,3	100
	средний	28 (70)	8,6 – 31,6	13,3 – 94,0	28,6
	высокий	6 (15)	38,3 – 47,9	78,3 – 93,0	0
Пневмо 23 + Гриппол	низкий	2 (12,5)	5,8 – 6,5	31,7 – 56,5	100
	средний	12 (75)	10,3 – 40,3	34,0 – 119,0	18,2
	высокий	2 (12,5)	46,7 – 69,5	62,2 – 83,3	0

в поствакцинальном периоде ни в одном случае не отмечено сероконверсии.

Исследование сывороток крови через 12 месяцев после вакцинации выявило, что поствакцинальные АТ сохранялись в достоверно отличавшихся от первоначальных значений ($p=0,000001$) в каждой группе вакцинированных пациентов (рис. 1). В группе контроля уровни АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* к этому сроку оставались на исходно низком уровне.

Для определения зависимости содержания поствакцинальных АТ от нозологической формы заболевания все пациенты с ГН были разделены на 6 групп (табл. 2).

Как следует из представленных данных, уровни АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* нарастали на ранних сроках исследования и превышали исходные значения через 12 месяцев внутри каждой нозологической группы вакцинированных пациентов. Во всех группах отмечалось увеличение уровней АТ в 2,5–3,2 раза через 1 месяц после вакцинации. Полученные данные подтверждают тот факт, что иммунокомпрометированные пациенты с ХГН способны отвечать на введение пневмококковой вакцины, наряду с детьми, перенесшими ОГН, при котором нарушения иммунитета выражены

в меньшей степени. Однако уже через 12 месяцев в группе детей, страдающих НС и получивших только препарат Пневмо 23, определялись значения поствакцинальных титров АТ ниже, чем в группах больных ОГН и гематурической формой ХГН ($p=0,043$, ANOVA).

Проведение патогенетической терапии ГН подразумевает изменение иммунного статуса пациента. Большинство авторов указывает на максимальную выраженность таких изменений в течение первого года лечения [17, 18]. Исходя из этого, пациенты с ГН были разделены на 3 подгруппы.

1-ю подгруппу составили 10 человек, получавших иммуносупрессивную терапию за год и менее до вакцинации. Из них в год, предшествующий иммунизации, 6 пациентов получали глюкокортикоиды в терапевтической дозе 2 мг/кг/сут с переходом на альтернирующий курс и последующим снижением дозы и отменой препарата. Среди этих детей на момент введения вакцин один ребенок получал преднизолон в дозе 40 мг через день (1 мг/кг/48 ч), у 2 детей прием преднизолона закончен за 5 дней, у 3 детей – в интервале за 1–4 месяца. У остальных 4 пациентов этой подгруппы глюкокортикоиды были отменены за 10–12 месяцев до вакцинации. Следует отметить, что к

Таблица 2

Динамика уровня антител к смеси ПС *S. pneumoniae* у вакцинированных детей с различными формами ГН

Нозологическая форма	Вакцинный препарат	Уровень АТ к ПС <i>S. pneumoniae</i> , УЕ/мл (M±m)		
		исходно	через 1 мес после вакцинации	через 1 год после вакцинации
ОГН	Пневмо 23	23,4 ± 2,6	67,9 ± 4,0**	48,2 ± 3,5**
	Пневмо 23+ Гриппол	24,2 ± 5,1	73,2 ± 13,1*	46,1 ± 7,9*
НС	Пневмо 23	16,0 ± 3,0	50,3 ± 7,6**	33,6 ± 6,1**
	Пневмо 23+ Гриппол	27,7 ± 7,2	62,9 ± 9,2*	51,2 ± 10,7*
Гематурическая форма ХГН	Пневмо 23	21,4 ± 4,6	76,1 ± 5,6*	55,8 ± 8,3*
	Пневмо 23+ Гриппол	29,1***	69,6***	54,4***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением АТ; *** статистическая обработка не проводилась из-за малочисленности группы.

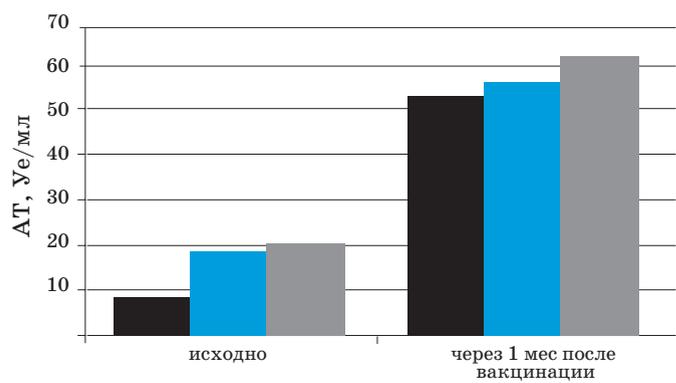


Рис. 2. Зависимость уровня АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* от длительности предшествующей иммуносупрессивной терапии у детей с ГН.

1-й столбик – ≤ 1 года, 2-й столбик – > 1 года, 3-й столбик – не проводилась.

моменту вакцинации ни один пациент не получал преднизолон в дозе более 1 мг/кг.

Во 2-ю подгруппу вошли 19 пациентов, получавших преднизолон и цитостатики более чем за год до вакцинации, минимальный срок отмены патогенетической терапии составил 14 месяцев, максимальный – 10 лет.

В 3-й подгруппе находились 27 детей, больных ГН, которым в комплексном лечении иммуносупрессивная терапия не использовалась.

При анализе полученных данных установлено, что в группе пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию за год и менее до вакцинации, исходный уровень АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* составил $11,1 \pm 4,0$ УЕ/мл и оказался ниже ($p < 0,01$), чем в других группах (рис. 2). Однако изучение динамики уровня АТ показало, что различие в изучаемых группах через 1 месяц недостоверно, то есть иммунный ответ на вакцинацию сопоставим во всех группах, а уровни поствакцинальных АТ превышают исходные значения ($p < 0,01$) в каждой из подгрупп.

Учитывая роль отдельных иммуноглобулинов в патогенезе ГН, мы провели анализ динамики содержания уровней общих IgG и IgA у вакцинированных детей в зависимости от нозологической формы, в то время как в целом между нозологическими подгруппами достоверных различий на всех этапах обследования не отмечалось ($p > 0,05$, ANOVA). В периоде ремиссии у 34 (60,7%) вакци-

нированных пациентов с ГН изначально определялось повышенное или нормальное содержание IgG, а у 22 (39,3%) – уровень IgG был ниже нормы. В процессе вакцинации через 1 год увеличилась доля пациентов с нормальным уровнем IgG с 16 до 41% ($p = 0,04$, критерий Фишера) при уменьшении числа детей с гипои иммуноглобулинемией G.

Известно, что у половины больных IgA-нефропатией отмечается повышенная концентрация IgA, что ведет к отложению в мезангиуме клубочков IgA-депозитов [19–21]. При том, что содержание IgA превышало нормальные значения во всех нозологических группах, у детей с гематурической формой ХГН его уровень оказался повышенным в 100% случаев (табл. 3).

В процессе вакцинации доля детей с повышенным уровнем IgA снизилась до 67%, а с нормальным значением – увеличилась до 33% ($p = 0,10$, критерий Фишера). Несмотря на отсутствие достоверных различий в поствакцинальном периоде заметна положительная динамика в увеличении числа пациентов с нормальными концентрациями IgA.

Анализ уровней иммуноглобулинов в группе невакцинированных детей, больных ГН, не выявил их изменения во все сроки наблюдения.

Исследование исходного состояния популяций Т- и В-лимфоцитов у детей с ГН показало снижение абсолютного и относительного числа CD3, CD8, CD20 ($p < 0,001$), относительного содержания CD4, повышение относительного уровня HLA-DR и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с мнением большинства исследователей о депрессии Т- и В-клеточного иммунитета. При определении вышеуказанных показателей через 1 месяц после проведения моновакцинации препаратом Пневмо 23 наблюдалось увеличение изначально относительного содержания CD3 с $46,1 \pm 3,0$ до $51,5 \pm 2,0\%$ ($p = 0,025$, критерий знаков). Однако оба значения отличались от нормы ($68,4 \pm 0,4\%$, $p < 0,001$). Остальные показатели существенно не изменились в поствакцинальный период.

При сравнении группы пациентов, получивших только препарат Пневмо 23, с группой сочетанной вакцинации (Пневмо 23 + Гриппол), выявлено, что между ними нет достоверного различия в продукции АТ как в раннем периоде, так и в отдаленные сроки исследования – через 1 год. Исходя

Таблица 3

Распределение вакцинированных пациентов с гематурической формой ХГН в зависимости от уровня IgA

Значения IgA	Исходно	Через 1 месяц после вакцинации	Через 12 месяцев после вакцинации
Норма	0	50	33
Выше нормы	100	50	67

Данные представлены в %.

из этого, можно заключить, что сочетание бактериальной вакцины Пневмо 23 с противовирусной вакциной Гриппол, содержащей полиоксидоний, не приводит к усилению или ослаблению иммунологического эффекта. В то же время отмечено, что в группе детей, получивших вакцину Пневмо 23, через год после прививки у 64% детей сохранились АТ к пневмококку, в 2 раза и более превышающие исходные. При сочетанной вакцинации доля таких пациентов составила 44% ($p=0,066$, критерий Фишера).

Введение вакцин против пневмококковой инфекции или сочетанная вакцинация Пневмо 23 + Гриппол больным с различными формами ГН сопровождались одинаковой выработкой АТ в первый месяц. Однако через 1 год у детей с ОГН и гематурической формой ХГН, вакцинированных только против пневмококковой инфекции, уровни АТ были выше, чем у пациентов с НС. Отсутствие подобной динамики АТ у пациентов, получивших сочетанную вакцинацию, позволяет предположить некоторое усиление иммунного ответа за счет вакцины Гриппол, содержащей полиоксидоний. Однако достоверных различий в зависимости от вида проведенной вакцинации у пациентов с НС не определялось как при обследовании в ранние сроки после прививки ($p=0,316$, критерий Манна–Уитни), так и через 1 год ($p=0,516$, критерий Манна–Уитни).

Предшествующая иммуносупрессивная терапия у детей с ГН в дозе <1 мг/кг/сут преднизолона независимо от сроков ее проведения не влияет на выработку АТ к вакцинным антигенам, в то же время не исключена возможность ее влияния на длительность сохранения поствакцинальных АТ. Нами выявлено, что у пациентов, получивших иммуносупрессивную терапию за 1 год и менее до вакцинации, исходные уровни АТ к смеси ПС *S. pneumoniae*, были ниже, чем у детей с ГН, находившихся на иммуносупрессивной терапии более чем за 1 год до исследования. Мы определяли наличие взаимосвязи между исходным состоянием иммунного статуса детей с ГН и выработкой поствакцинальных АТ. Из всех изучаемых показателей была установлена обратная связь уровней АТ через 12 месяцев с исходным значением CD20: коэффициент корреляции (r) по Спирмену составил $-0,32$ при $p=0,044748$.

Следовательно, пациенты с исходно низким уровнем CD20 способны отвечать на прививку

достаточным синтезом поствакцинальных АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* и удерживать их в течение 12 месяцев.

Обнаруженная обратная корреляционная зависимость между исходными низкими значениями В-лимфоцитов и высоким уровнем поствакцинальных АТ свидетельствует о сохранности механизмов специфического иммунного ответа.

Вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций сопровождается тенденцией к нормализации изначально повышенных уровней общих IgG и IgA у привитых детей. Такие изменения, вероятно, объясняются снижением заболеваемости респираторными инфекциями в течение года после вакцинации с $4,4 \pm 0,5$ до $1,7 \pm 0,2$ и с $5,0 \pm 0,6$ до $2,4 \pm 0,3$ случаев соответственно при моно- и сочетанной вакцинации.

Обнаруженная зависимость между исходными низкими уровнями АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* и их высокими значениями в поствакцинальный период и, наоборот, отсутствие сероконверсии при изначально высоком содержании пневмококковых АТ свидетельствуют о сохранности иммунорегуляторных механизмов антибактериальной защиты у детей с ГН.

В литературе встречаются сообщения о более быстром снижении поствакцинального уровня АТ среди пациентов с рецидивами ГН, так как имеет место потеря иммуноглобулинов вследствие протеинурии [4]. В течение года после вакцинации обострения основного заболевания развились у 5 детей. В исследовании не было получено отличий в динамике титров АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* между группами без рецидивов и с рецидивирующим течением ГН, возможно, в связи с малой численностью последней.

Таким образом, в проведенном исследовании нам не удалось выявить отрицательного влияния введения антипневмококковой или ее сочетания с противогриппозной вакцинами на иммунный статус больных детей с различными формами ГН, если вакцинация была проведена в период ремиссии заболевания. В то же время выявлены положительные сдвиги в гуморальном и клеточном иммунитете, сопровождающиеся снижением частоты возникновения респираторных инфекций и, как следствие, увеличением продолжительности ремиссии ГН, что свидетельствует о положительном эффекте вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guven AG, Akman S, Bahat E et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (1): 61–65.
2. Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine.* 1995; 13 (16): 1533–1538.
3. Linneman JrCC, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch. intern. Med.* 1986; 146: 1554–1556.
4. Tejani A, Fikrig S, Schiffman G et al. Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 1984; 4: 32–37.
5. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2002: 319
6. Krensky AF, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in

childhood nephrotic syndrome 1970–1980. *Am. J. Dis. Child.* 1982; 136: 732–736.

7. *McIntyre P, Craig JC.* Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J. Paediatr. Child. Health.* 1998; 34 (4): 314–317.

8. *Shroff A, Frank R, Vergara M et al.* Prevention of serious bacterial infections in new-onset nephrotic syndrome: a survey of current practices. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2002; 41 (1): 47–49.

9. *Sandhu JS, Parti A, Chhabra SC.* Spontaneous bacterial peritonitis in nephrotic syndrome. *J. Indian. Med. Assoc.* 1991; 89: 316.

10. *Fuchshuber A, Kuhnemund O, Lutticken R, Querfeld U.* Pneumococcal vaccine in children with chronic renal diseases (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 4: 248.

11. *Spica JS, Halsey NA, Le CT et al.* Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 1986; 7: 466–470.

12. *Uliniski T, Leroy S, Dubrel M et al.* High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Ped. Nephrol.* 2008; 23 (7): 1107–1113.

13. *Тарасова А.А.* Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированных в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2007.

14. Применение проточной цитометрии для оценки функ-

циональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. Под ред. Б.В. Пинегина. М.: Медицина, 2001: 28.

15. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. СПб.: Ньюдиамед, 2002: 312.

16. *Фадеев В.В.* Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка. Пробл. эндокринологии. 2002; 48 (3): 47–49.

17. *Игнатова М.С., Курбанова Э.Г.* Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М.: Novartis, 2000: 108.

18. *Коровкина Т.И.* Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2005.

19. *Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В.* Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс, 2002: 348.

20. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1997: 718.

21. *Linne T, Wasserman J.* Lymphocyte subpopulations and immunoglobulin production in IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* 1985; 23 (3): 109–111.

РЕФЕРАТЫ

БИОМАРКЕРЫ НЕЙТРОФИЛ-ОПОСРЕДОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ ГЛУТАТИОНА И БЕЛКА В ТРАХЕАЛЬНЫХ АСПИРАТАХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: АССОЦИАЦИЯ

Бронхолегочная дисплазия ассоциирована с нейтрофильной инфильтрацией в легких и их окислительным повреждением. Однако патогенетическая роль нейтрофильных оксидантов все еще остается неясной. К заболеванию может присоединяться и внутрибольничная пневмония, но доказать ее присоединение непросто, в частности из-за того, что трудно отличить активацию собственной микрофлоры от бактериальной колонизации. Необходим поиск хороших биологических маркеров окислительной активности нейтрофилов и наличия инфекции в легких. Мы проверяли, может ли сульфенамид глутатиона, продукт окисления глутатиона гипохлорной кислотой (НОС1) и возможный новый биологический маркер нейтрофильных оксидантов, обнаруживаться в эндотрахеальных аспиратах недоношенных детей, находящихся на ИВЛ. Поскольку инфекционные агенты стимулируют нейтрофилы вырабатывать НОС1, мы проверяли, действительно ли уровень НОС1-специфических биомаркеров повышается при положительных результатах бактерио-

логических исследований. Сульфенамид глутатиона был обнаружен в 66 из 87 образцов эндотрахеального аспирата. Уровень его коррелировал с миелопероксидазной активностью и другим НОС1-специфическим маркером, хлоротирозином. Средний уровень сульфенамида глутатиона (в 4 раза выше нормы) и других биомаркеров (в 2 раза выше) был достоверно выше в аспиратах с высевом бактерий. Наличие эпидермального стафилококка, самого частого инфекционного агента, было ассоциировано с уровнем сульфенамида глутатиона не более высоким, чем в образцах с отрицательным результатом посева. Тест с определением сульфенамида глутатиона доказал свою высокую чувствительность и специфичность для распознавания бактериального роста и перспективен для распознавания легочных инфекций.

Harwood DT, Darlow BA, Cheah FC, McNeill N, Graham P, Winterbourn CC. Pediatr. Res. 2010; 4.