

Формирование специфического иммунитета против гепатита «В» у часто болеющих детей

Г.С. Мамаджанова

Кафедра детских болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Проведено серологическое обследование методом иммуноферментного анализа 180 часто болеющих детей (ЧБД), для изучения уровня формирования поствакцинального иммунитета против гепатита «В» пентавалентной вакциной. У ЧБД каждая последующая вакцинация способствовала более напряжённому формированию специфического иммунитета против гепатита «В» и напрямую зависела от дозы вакцинации, но с годами имела тенденцию к снижению.

Процент детей с позитивным титром специфических антител статистически значимо больше в группе практически здоровых детей, чем у ЧБД ($91,4 \pm 3,3$ против $72,8 \pm 5,3$; $p < 0,01$). Все ЧБД по всем нозологическим формам выработали иммунитет к вирусному гепатиту «В».

Проведённый сравнительный анализ результатов обследования детей города и села, которым была проведена предварительная подготовка, выявил повышение сероконверсии позитивных антител ($p < 0,01$) и снижение количества негативных ($p < 0,05$) по сравнению с детьми без предварительной подготовки, но по сравнению с контрольной группой данные показатели оставались низкими.

Ключевые слова: часто болеющие дети, специфический иммунитет, гепатит «В», пентавалентная вакцина

Актуальность. Несмотря на большие достижения в области вакцинальной иммунологии, всё ещё остаётся проблемой охват прививками детского населения [1]. Это связано с тем, что последние десятилетия XX и в начале XXI вв. отмечается значительное увеличение числа детей, которые уже с раннего детства имеют различные соматические, инфекционные, и аллергические патологии, сопровождающиеся развитием вторичной иммунологической недостаточности [2].

Частая заболеваемость приводит к экономическому ущербу, и процент вакцинированных среди детей, имеющих различные заболевания, очень низкий [3]. В то же время, среди них наблюдается рост заболеваемости контролируемые инфекции, таких как гепатит, корь, краснуха, дифтерия, столбняк, эпидемический паротит и другие [4,5]. Это связано с тем, что многих детей вакцинируют на неблагоприятном преморбидном фоне, что, по-видимому, обуславливает недостаточную выработку защитных титров антител [6,7]. Это диктует необходимость осуществления индивидуального подхода к проведению профилактических прививок у таких детей и их тщательной подготовки к проведению вакцинации [8,9].

Цель исследования: изучить формирование специфического иммунитета против гепатита «В» у часто болеющих детей.

Материал и методы исследования. Основной группе (180) было проведено серологическое обследование (методом иммуноферментного анализа); изучен анализ уровня формирования поствакцинального иммунитета у часто болеющих детей в зависимости от полученной дозы вакцинации пентавалентной вакциной. Из них 90 детей городских и 90 – сельских, но по нозологии были обследованы 80 и 86 детей, соответственно. Контрольную группу составили 70 практически здоровых детей.

Всем детям проводилось клинико-лабораторное обследование (общие анализы крови, мочи, кала). Инструментальные методы исследования, консультации узких специалистов по показаниям.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием критерия Пирсона χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам исследования, после первой прививки уровень анти-HBs в защитных титрах определялся у 13 ($18,5 \pm 4,6$) ЧБД. Негативными к вирусу гепатита «В» после первой вакцинации остались 57 ($81,5 \pm 4,6$) детей (табл.1).



ТАБЛИЦА 1. ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ГЕПАТИТА «В» ОТ ПОЛУЧЕННОЙ ДОЗЫ ВАКЦИНАЦИИ ПЕНТАВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНОЙ У ЧБД

Вакцинация пентавалентной вакциной (n=180)	Негатив		Позитив	
	Абс.	%	Абс.	%
I (n=70)	57	81,4±4,6	13	18,6±4,6
II (n=60)	19	31,7±5,5	41	68,3±6,0* (p<0,01)
III (n=50)	14	28,0±5,4	36	72,6±6,3** (p1<0,001)

Примечание: *p<0,01; **p1<0,001 – статистическая значимость различий показателей I со II и I с III вакцинацией

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ГЕПАТИТА «В» У ЧБД В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ

Сроки после прививки (месяцы)	Число детей (n=73)	Титр антител у ЧБД			
		Негатив		Позитив	
		Абс.	%	Абс.	%
6	28	9	32,2±8,8	19	67,8±8,8
12	27	10	37,1±9,2	17	62,9±9,2
24	18	9	50,0±11,8	9	50,0±11,8

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ГЕПАТИТУ «В» У ПРИВИТЫХ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ И ЧБД

Титр антител	Часто болеющие дети (n=70)		Практически здоровые дети (n=70)		P
	Абс.	P±m (%)	Абс.	P±m (%)	
Негатив	19	27,2±5,3	6	8,6±3,3	<0,01
Позитив	51	72,8±5,3	64	91,4±3,3	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между ЧБД и здоровыми детьми

Протективный уровень антител у ЧБД после II вакцинации статистически значимо превышал таковой у детей с I дозой вакцинации и составлял 68,3±6,0 против 18,6±4,6, соответственно, p<0,001; а после III дозы – 72,6±6,3 против 18,6±4,6; p<0,01. Негативные антитела статистически значимо уменьшились после второй вакцинации (81,4±4,6 против 31,7±5,4) и после третьей (81,4±4,6 против 28,0±5,4). После законченного курса иммунизации, 14 детей не ответили выработкой специфических антител даже в защитных титрах. При изучении анамнеза было выяснено, что эти дети родились от матерей, имеющих несколько факторов риска, с плохим уходом и бытовыми условиями. И даже после третьей вакцинации остались не защищенными (28,0%) от HBs-инфекции.

Нами проведен анализ уровня специфических антител у 73 ЧБД против ГВ в различные сроки после вакцинации (табл. 2).

Со временем уровень специфических антител имел тенденцию к снижению в группе ЧБД, а также у практически здоровых детей. Если количество негативных среди ЧБД на период 6 и 12 месяцев после вакцинации увеличилось от 32,2±8,8 до 37,1±9,2 (p>0,05), через 24 месяца число негативных возросло до 50,0±11,8. Число детей с позитивным уровнем специфических антител к 24 месяцам уменьшилось (с 67,8±8,8 до 50,0±11,8; p>0,05).

Для сравнительной оценки иммуногенности вакцины против ГВ, нами проведено определение уровня специфических антител к гепатиту «В» у 70 привитых практически здоровых детей и 70 ЧБД (табл.3).

**ТАБЛИЦА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ ТИТРОВ ПРОТИВОГЕПАТИТНЫХ АНТИТЕЛ
У ЧБД ГОРОДА С РАЗЛИЧНЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БЕЗ
И ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ**

Заболевания	ЧБД без предварительной подготовки (n=80)		ЧБД после предварительной подготовки (n=80)		Контрольная группа
	Негатив	Позитив	Негатив	Позитив	Негатив
Бронхит	30,0±5,1	70,0±5,1	12,5±3,7*	87,5±3,7**	8,6±3,3
Пневмония	31,2±5,2	68,8±5,2	16,2±4,1*	83,7±4,1*	Позитив
Функциональные расстройства ЖКТ	28,7±5,1	71,3±5,0	11,2±3,5*	88,7±3,5**	91,4±3,3
Аллергические	21,2±4,6	78,8±4,5	12,5±3,7**	87,5±3,7	
Сочетанные (бронхиты + функциональные нарушения ЖКТ)	26,2±4,9	73,8±4,9	16,2±4,1	83,7±4,1	

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – статистическая значимость различий показателей

**ТАБЛИЦА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ ТИТРОВ ПРОТИВОГЕПАТИТНЫХ АНТИТЕЛ
У ЧБД СЕЛА С РАЗЛИЧНЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БЕЗ
И ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ**

Соматические заболевания	ЧБД без предварительной подготовки (n=86)		ЧБД после предварительной подготовки (n=79)		Контрольная группа
	Негатив	Позитив	Негатив	Позитив	Негатив
Бронхит	31,4±5,0	68,6±5,0	15,2±4,0**	84,8±4,0**	8,6±3,3
Пневмония	31,4±5,0	68,6±5,0	19,0±4,4	81,0±4,4*	Позитив, %
Функциональные расстройства ЖКТ	31,4±5,0	68,6±5,0	16,5±4,2*	83,5±4,2*	91,4±3,3
Аллергические болезни	26,7±4,8	73,2±4,8	13,9±3,9*	86,1±3,9*	
Сочетанные (бронхиты + функциональные нарушения ЖКТ)	38,4±5,2	61,6±5,2	17,7±4,3**	82,3±4,3**	

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – статистическая значимость различий показателей

Результаты данных серологического обследования показывают процент негативных к вирусу гепатита «В», у ЧБД они выше, чем в группе практически здоровых детей (27,2±5,3 против 8,6±3,3 $p<0,01$). Процент детей с позитивным титром специфических антител достоверно значимо больше в группе практически здоровых детей, чем у ЧБД (91,4±3,3 против 72,8±5,3; $p<0,01$). Исследования показали, что вакцинация ЧБД сопровождалась формированием менее напряжённого иммунитета против гепатита «В», чем у практически здоровых детей. Изучение иммунологической эффективности вакцинопрофилактики против гепатита «В» выявило значительную разницу уровня поствакцинальной сероконверсии у практически здоровых детей и ЧБД.

Представляет интерес определение уровня титров противогепатитных антител у детей с различными соматическими заболеваниями, проживающих в городе, без и после предварительной подготовки (табл.4).

Как видно из таблицы, после предварительной подготовки у детей города отмечается снижение негативных антител и повышение позитивных, которые статистически значимы ($p<0,01$), что говорит об эффективности предварительной подготовки.

Нами также определён уровень титра противогепатитных антител с различными соматическими заболеваниями ЧБД, проживающих в селе, без и после предварительной подготовки (табл.5).



Сравнительный анализ результатов обследования детей города и села, которым была проведена предварительная подготовка, выявил повышение сероконверсии позитивных антител ($p < 0,01$) и снижение количества негативных ($p < 0,05$) по сравнению с детьми без предварительной подготовки, а по сравнению с контрольной группой данные показатели оставались низкими.

Формирование специфического иммунитета повышается в зависимости от дозы и сроков вакцинации ($18,6 \pm 4,6$ и $72,6 \pm 6,3$, соответственно; $p < 0,001$). Исследования показали, что уровень позитивных специфических антител снижался к 24 месяцам. Сравнительная оценка иммуногенности вакцины определила, что процент детей с позитивным титром специфических антител статистически значимо больше в группе практически здоровых детей.

Все ЧБД (как в городе, так и в селе), страдающие частыми простудными и соматическими заболеваниями, по всем нозологическим формам выработали иммунитет к вирусному гепатиту «В». Следует отметить более высокий процент негативных антител у детей села, что связано с поздним обращением за медицинской помощью, более тяжёлым течением заболевания ($p < 0,01$). Снижение позитивных и повышение негативных показателей является прямым признаком, свидетельствующим о снижении иммунитета и о тяжести течения заболевания у ЧБД, что не противоречит данным литературы. Детям, которым, не была проведена вакцинация в декретированные сроки из-за частых простудных и обострений хронических заболеваний, была проведена предварительная подготовка, которая дала положительный эффект: повысились позитивные специфические антитела и снизились негативные, но по сравнению с контрольной группой полной нормализации специфических антител не отмечено как у детей города, так и детей села, что указывает на снижение иммунитета у ЧБД. Работ, посвящённых формированию специфических антител при введении пентавалентной вакцины, в доступной литературе нет. Пентавалентная вакцина – это комбинированная вакцина, которая состоит из 5 вакцин (для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита «В» и заболеваний, вызванных *Haemophilus influenza* типа b) и применяется в Кыргызстане, Узбекистане и Таджикистане.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ЧБД должны быть взяты под строгий серологический контроль, поскольку высокий процент негативных антител к HBsAg увеличивает возможность утраты поствакцинального иммунитета с годами. Проведённое катаральное наблюдение за привитыми детьми показывает, что необходимо проводить ревакцинацию у ЧБД через каждые 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Н.А. Иммунный статус у детей / Н.А.Иванова // РМЖ. - 2012. - № 1. - С.25-32.
2. Малахов А.Б. Основные направления совершенствования вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей и подростков / А.Б.Малахов, С.М.Харит // Педиатрия. - 2010. - № 5 (56). - С.32-38.
3. Deogaonkar R. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries / R. Deogaonkar, R. Hutubessy, I. Putten // BMC Public Health. - 2012;12:878 doi:10.1186/1471-2458-12-878.
4. Ёдгорова М.Д. Особенности формирования специфического иммунитета у детей с гипотрофией на вакцинацию против гепатита «В»: автореф. дис... канд. мед. наук / М.Д.Ёдгорова. - Душанбе. - 2008. - 27с.
5. Современная эпидемическая ситуация в отношении инфекций, управляемых с помощью массовой вакцинопрофилактики, в Западной Сибири / Е.В.Русакова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 6. - С.4-9.
6. Шиманович В.П. Использование комбинированных вакцин в обеспечении контроля инфекционных заболеваний / В.П. Шиманович // Здоровоохранение. - 2013. - № 5. - С.68-71.
7. Aypak C. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children / C. Aypak, A.Yuce, H.Yikilkan // Eur J. Pediat. - 2012. - P.1-6.
8. Соловьёва И.Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с изменённым преморбидным фоном: дис... д-ра мед. наук / И.Л.Соловьёва. - М. - 2006. - 250с.
9. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* B (HIB) / E.S. Bar-On [et al.] // Cochrane Acute Respiratory Infections Group. - 2012. - Vol. 10. - P.1002-1005.



Summary

Formation of specific immunity against hepatitis «B» in sickly children

G.S. Mamajanova

Chair of childhood diseases №1 Avicenna TSMU

A serological survey by enzyme immunoassay of 180 sickly children (SC) for study the level of post-vaccination immunity formation against hepatitis «B» by pentavalent vaccine was performed. At SC each subsequent vaccination has more tense formation of specific immunity against hepatitis «B» and directly dependent on the dose of vaccination, but over the years has tended to decline.

The percentage of children with a positive titre of the specific antibodies was significantly higher in the group of healthy children than in the SC ($91,4 \pm 3,3$ versus $72,8 \pm 5,3$; $p < 0,01$). All SC by all nosological forms developed an immunity to the viral hepatitis «B».

The comparative analysis of survey results the children from city and rural community, which underwent to preliminary treatment revealed increasing of positive antibody seroconversion ($p < 0,01$) and reducing the amount of negative ($p < 0,05$) ones compared with children without preparation, but in compare with control group these indicators remained low.

Key words: sickly children, specific immunity, hepatitis «B», pentavalent vaccine

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мамаджанова Гульнора Сидикжановна –
доцент кафедры детских болезней №1 ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, ул. Абая, 3
E-mail: gulnora.mamadjanova@gmail.com