

ВАКЦИНОЛОГИЯ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

*Т.А.Семененко, Е.П.Селькова,
Т.П.Готвянская, А.Д.Гайдаренко,
Н.А.Полежаева, Л.Ф.Евсеева,
О.Г.Николаева*

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского, Москва

Представлены результаты сравнительного анализа иммунологической эффективности противогриппозной вакцины Ваксигрип, индуктора интерферона арбидол и их комбинации у 125 лиц пожилого возраста. Отмечена иммуномодулирующая активность изученных препаратов, проявляющаяся в увеличении абсолютного и относительного числа клеток, несущих маркеры CD3⁺, CD4⁺ и CD16⁺, но не CD8⁺, CD19⁺ и CD25⁺, нормализации иммунорегуляторного индекса и стимуляции фагоцитарной функции, при отсутствии существенной влияния на уровень экспрессии HLA-DR⁺ и концентрации иммуноглобулинов основных классов. Установлено повышение частоты сероконверсии и кратности нарастания титров специфических антител к вирусам гриппа А (H1N1 и H3N2) и В, наиболее выраженные у лиц, привитых вакциной на фоне введения арбидола.

Журн. микробиол., 2005, № 6, С. 24—28

Ключевые слова: грипп, специфическая профилактика, иммунодефицитные состояния, неспецифическая профилактика, иммунологическая эффективность

ВВЕДЕНИЕ

Проблема профилактики гриппа остается актуальной, несмотря на широкий спектр разработанных в последние годы живых и инактивированных вакцин. Отсутствие 95% эффективности при их применении ранее связывали с техническими нарушениями при транспортировке и хранении или с недостаточной иммуногенностью используемых препаратов. В настоящее время, в условиях применения высокоэффективных вакцин, среди причин

*T.A.Semenenko, E.P.Selkova,
T.P.Gotvyanskaya, A.D.Gaidarenko,
N.A.Polezhaeva, L.F.Evseeva,
O.G.Nikolaeva*

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS IN SPECIFIC AND NONSPECIFIC PROPHYLAXIS OF INFLUENZA IN ELDERLY PERSONS

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

The results of the comparative analysis of the immunological effectiveness of the anti-influenza vaccine Vaxigrip, the interferon inductor Arbidol and their combination in 125 elderly persons are presented. In the process of investigations the immunomodulating activity of the preparations under study was noted; this activity was manifested by the increase of the absolute and relative number of cells, carrying markers CD3⁺, CD4⁺ and CD16⁺, but not CD8⁺, CD19⁺ and CD25⁺, the normalization of the immunoregulatory index and the stimulation of the phagocytic function in the absence of essential influence on the level of HLA-DR⁺ expression and the concentration of immunoglobulins of the main classes. An increase in the frequency of seroconversions and the multiplicity of growth in the titers of specific antibodies to influenza viruses A (H1N1 and H3N2) and B, most pronounced in persons immunized with the vaccine simultaneously with the injection of Arbidol, was established.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2005, No. 6, P. 24—28

Key words: influenza, specific prophylaxis, immunodeficient states, nonspecific prophylaxis, immunological effectiveness

отсутствия сероконверсии после иммунизации или быстрой утраты содержания протективных антител на первое место выходит способность иммунной системы вакцинируемого адекватно отвечать на иммунизацию [8, 9].

Известно, что у лиц пожилого возраста, доля которых в возрастной структуре ежегодно увеличивается, иммунизация противогриппозными вакцинами стимулирует сероконверсию к вакцинным препаратам существенно реже, чем у здоровых

молодых людей. Старческие циты связаны с возрастным тимуса, следствием которого является снижение давления тимусзависимого ответа и в то же время популяции иммуноглобулинов. Преимущественно IgG и IgA, с преобладанием коэффинных антител [4].

В последние годы широким образом обсуждается вопрос о возможности и эффективности иммуномодуляторов не только для профилактики иммунодефицитных состояний, но и для предупреждения инфекционных заболеваний. Применение иммуномодуляторов наиболее обосновано и перспективно в профилактике полиэтиологических заболеваний, таких как респираторные инфекции, для которых наиболее разработаны и эффективны средства специфической профилактики (вакцины). Установлено, что подтверждено Т.А.Семененко и соавторами, что в контролируемых эпидемиологических исследованиях продемонстрировавших эффективность иммуномодуляторов как специфической профилактики и профилактики заболеваний [11, 12]. Кроме того, в настоящее время используются данные о возможности применения средств, повышающих резистентность организма человека, для обеспечения адекватного реагирования на различные вакцинные препараты.

Одним из препаратов, рекомендованных в последние годы, является препарат, созданный в Центре по контролю и профилактике заболеваний — Всероссийский научно-исследовательский институт химической физики — и разработанный Комитетом МЗ РФ к клиническому применению у взрослых [2]. Данные свидетельствуют об эффективности препарата к арбидолу, иммуномодулирующему эффекту, который спектр противовирусного действия, соотношения РНК- и ДНК-полимеразы вирусов. Профилактическая эффективность препарата в отношении ОРВИ была подтверждена в исследованиях на взрослом и детском населении [3]. Кроме того, не менее, до настоящего времени не опубликованы данные о сочетании арбидола с противогриппозными вакцинами, что представляется перспективным для профилактики в период сезонного увеличения заболеваемости респираторными инфекциями. Данная работа посвящена оценке влияния комбинации арбидола и противогриппозной вакцины на показатели иммунологического статуса

Таблица 1. Относительное содержание общих Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов у лиц опытных и контрольной групп в динамике наблюдения

Группы	CD3 ⁺ (%±m)		CD4 ⁺ (%±m)	
	I	II	I	II
1 (А)	57±8,6	68±7,4***	35±4,1	41±6,3*
2 (В)	55±5,8	63±8,4*	37±8,2	39±7,6
3 (А+В)	62±8,9	78±10,9***	34±5,1	44±6,7***
4 (В+А)	58±9,6	67±8,6***	38±8,1	42±7,6*
5 (К)	61±6,3	62±5,8	38±6,4	36±8,2

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: сроки обследования: I — до введения препаратов; II — после введения; * $p < 0,05$ и *** $p < 0,01$ — достоверность внутри групп; † $p < 0,05$ — достоверность между группами.

ти); иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$); иммуноглобулинов А, М, G; циркулирующих иммуноглобулинов комплексом и показателей фагоцитоза, т.е. параметров функционирования клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы.

Для оценки влияния препаратов на показатели противогриппозного иммунитета проведено серологическое исследование образцов сывороток крови на наличие специфических антител к вирусам гриппа А (H1N1 и H3N2) и В в иммуноферментном анализе (ИФА). При постановке реакций использовали тест-системы, основными компонентами которых являются антигены респираторных вирусов, используемые для сорбции на поверхность лунки полистироловых планшетов, а также конъюгаты моноклональных антител к иммуноглобулинам человека (производство НИИ гриппа РАМН и ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов», Санкт-Петербург).

Все показатели обрабатывали общепринятыми методами статистики с использованием t -критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

• Обследование, проведенное до назначения препаратов, показало, что основные параметры иммунитета по среднестатистическим показателям соответствовали нормальным значениям для лиц старше 65 лет, что подтверждает иммунологическую репрезентативность изучаемых групп.

У пожилых людей применение арбидола и Ваксигрипа оказывало иммуномодулирующее действие, приводя к повышению относительного числа общих Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов, что определено с помощью моноклональных

антител к антигенам лимфоцитов (табл. 1).

Повышение относительного числа $CD3^+$ и $CD4^+$ клеток чаще наблюдали в группе пожилых людей, получавших арбидол и его комбинацию с противогриппозной вакциной. Аналогичные данные получены и в отношении абсолютного числа общих Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов, при этом нормализация показателей отмечена преимущественно у лиц с исходно выраженным снижением содержания клеток. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [2]. Введение изучаемых препаратов не привело к существенным изменениям абсолютного и относительного числа $CD8^+$ клеток в целом по группам, что подтверждает мнение, что стимулирующая активность арбидола не связана с угнетением функции цитотоксических клеток [13].

У подавляющего большинства обследованных пожилых лиц (86,4±7,6%) до начала обследования отмечено снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ — соотношение $CD4^+/CD8^+$), что может быть связано с физиологическим иммунодефицитным состоянием, характерным для старческого возраста. Применение препаратов привело к нормализации ИРИ у 52 (48,1±6,4) человек с исходно сниженными показателями из 1, 3 и 4 групп.

Важным свойством арбидола является его стимулирующее влияние на функциональную активность макрофагов и нейтрофилов. В проведенных ранее экспериментах на животных было показано, что препарат не только увеличивает общее число макрофагов с поглощенными бактериями, но и повышает фагоцитарное число [2]. Усиление фагоцитоза отмечено и у пациентов, страдающих хроническим бронхитом, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных и в ряде случаев позволяло отказаться от приема антибиотиков [1]. В проведенном

Таблица 2. Фагоцитарный показатель у лиц опытных и контрольной групп в динамике наблюдения

Группы	Фагоцитарный показатель (%)	
	I	II
1 (А)	46,2±4,4	59,2±4,1**
2 (В)	48,3±5,8	49,2±4,6
3 (А+В)	50,2±4,5	64,3±7,6***
4 (В+А)	46,9±5,2	59,4±6,8**
5 (К)	49,2±4,2	49,8±5,4

нами исследовании подтвердило действие арбидола в сочетании с противогриппозной вакциной на фагоцитарное звено иммунной системы, вызывая повышение фагоцитарной активности иммунной системы. У лиц 1, 3 и 4 групп по сравнению с контрольной группой достоверное увеличение фагоцитарного показателя при II обследовании.

По всей видимости, усиление фагоцитарной активности у пожилых людей, получавших арбидол и его комбинацию с вакцинами, обусловлено действием арбидола, в частности, интерферон-индуцирующим действием которого усиливается фагоцитарная активность иммунной системы арбидола [5].

В тесном контакте с фагоцитарными клетками периферической крови циркулируют и естественные киллеры. Известно, что основной фактор активации клеток является контакт с трансформированными или инфицированными вирусом клеток-мишеней. Одним из факторов, обуславливающих активацию и созревание НК-клеток, является взаимодействие с ИЛ-2, под влиянием которого происходит активация ИЛ-2-чувствительных киллеров и расширение спектра клеток-мишеней. НК-клетки, взаимодействуя с ИЛ-2, превращаются в ЛАИ-клетки, обладающие непосредственной цитотоксической активностью и способные к активации НК-клеток. Известно, что естественное участие НК-клеток в иммунной защите организма, уровень которого повышается под воздействием арбидола.

При анализе динамики активности естественной киллерной активности отмечено увеличение содержания естественных киллеров в крови лиц опытных групп по сравнению с контрольной (табл. 3).

По всей видимости, стимулирующее действие арбидола на активность естественных киллеров и фагоцитоза связаны с усилением

Таблица 3. Абсолютное содержание естественных киллеров в сыворотке крови лиц опытных и контрольной групп

Группы	CD16 ⁺ (клетки/мм ³)
	I
1 (А)	146±16,1
2 (В)	158±20,1
3 (А+В)	152±12,8
4 (В+А)	143±15,3
5 (К)	161±13,8

чества Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов, стимуляции фагоцитарной функции и индукции активности естественных киллеров, а также в повышении частоты сероконверсий и кратности нарастания титров специфических противогриппозных антител. Эти результаты были наиболее выражены у лиц 3 группы, что позволяет рассматривать схему с опережающим введением арбидола как наиболее эффективную.

Полученные данные соответствуют мнению ряда ведущих специалистов, полагающих, что применение иммуномодуляторов в сочетании с противогриппозной вакциной может приводить к усилению иммунного ответа, формированию быстрой эндогенной защиты, устранению иммунодепрессивного действия гемагглютинаина, стимуляции клеточного звена иммунитета с расширением спектра защиты от вирусов гриппа на длительный срок [5, 7].

Сочетанное применение арбидола и противогриппозной вакцины представляется перспективным у пожилых людей старше 65 лет в связи с физиологическими иммунодефицитными состояниями. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования схем и методов комбинированного применения средств специфической и неспецифической профилактики гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А.М., Артемова О.П., Заболотникова О.Д. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения арбидола у больных вторичными иммунодефицитами. Иммунология. 1996, 2: 58 — 61.
2. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю. и др. Механизмы иммуномодулирующего действия арбидола. Вестн. РАМН. 1999, 3: 36 — 40.
3. Ерофеева М.К. Профилактика гриппа и дру-

гих ОРВИ в группах риска. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. 2001.

4. Ерофеева М.К., Парамонова М.С., Максимова В.Л. и др. О тактике вакцинопрофилактики гриппа у пожилых людей. Журн. микробиол. 2001, 3: 91 — 93.
5. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М., 1998.
6. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями. Метод. реком. М., 1996.
7. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции. СПб., 2003.
8. Начарова Е.П., Харит С.М., Петленко С.В. Превентивная иммунокоррекция как способ повышения эффективности и безопасности вакцинации. Terra Medica. 2004, 1 (33): 3 — 7.
9. Орлова Т.В., Суховой Ю.Г., Унгер И.Г. Зависимость эффективности вакцинопрофилактики гриппа от исходного состояния иммунной системы. Эпидемиол. вакцинопроф. 2004, 4 (17): 17 — 20.
10. Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др. Оценка иммунного статуса человека. Метод. реком. М., Медицина, 1994.
11. Семенов Т.А. Эпидемиологическое обоснование применения иммуномодуляторов для профилактики массовых инфекционных заболеваний человека. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1989.
12. Семенов Т.А. Эпидемиологические аспекты неспецифической профилактики инфекционных заболеваний. Вестн. РАМН. 2001, 11: 25 — 29.
13. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Кулиш Ю.С. Иммуномодулирующие свойства арбидола. Хим-фарм. журн. 1995, 3: 14 — 15.
14. Учайкин В.Ф., Шустер А.М., Кладова О.В. и др. Арбидол в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. Педиатрия. 2002, 6: 1 — 4.
15. Шумилов В.И., Шустер А.М., Лобастов С.П. и др. Эффективность арбидола в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у военнослужащих. Воен.-мед. журн. 2001, 323 (3): 51 — 53.

Поступила 04.02.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

С.А.Мельников, В.Н.Подкоров, Р.А.Хамитов, В.А.Максимов, В.И.Марков, А.А.Воробьев, Е.Е.Шагаров, С.В.Шульга, Н.К.Черникова, Т.Н.Харченко, М.П.Родионова

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЭОВак В УСЛОВИЯХ РЕВАКЦИНАЦИИ

Вирусологический центр НИИ МО РФ, ММА им. И.М.Сеченова

При клинических испытаниях и регламентированных доз в условиях отдаленной ревакцинации добровольцах у части привитых местные реакции в виде гиперемии десен (1 человек), гиперемии и инфильтрации подчелюстных лимфоузлов у 1 привитого зарегистрированы. Общая поствакцинальная реакция не оказывала негативного влияния на гематологические и биохимические показатели крови, а также показатели чувствительности к сенсibiliзирующему действию антигена субстрата накопительной вакцины (эмбрион), а также ее влияние на аутоиммунные реакции. Показатели у препарата алергизирующего влияния на аутоиммунные процессы у привитых. Испытание накопительной оспенной вакцины в условиях иммунизации взрослых показало высокую эффективность, так как препарат не вызвал побочных эффектов, как для вакцинируемых, так и для окружающих. В отдаленной оспенной вакцины применения.

Журн. микробиол., 2005, № 6,

Ключевые слова: вирус оспы, оспенная вакцинация, испытания, безопасность,

ВВЕДЕНИЕ

К сожалению, в новое тысячелетие человечество принесло с собой выдающееся достижение. В начале столетия — глобальную лихорадку туберкулезной оспы, но и груз болезней, которых особо отмечается. Прекращение вакцинации привело к росту популяционного иммунитета к опасной ситуации, которая угрожает части населения Земли.