

## Состояние противои инфекционного поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с атопическим дерматитом в г. Волгограде

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00008

Э.Б. Белан<sup>1</sup>, Е.М. Никифорова<sup>1</sup>, А.А. Панина<sup>2</sup>, Т.Л. Садчикова<sup>1</sup>, Т.В. Самофалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра иммунологии и аллергологии, г. Волгоград, Россия;

<sup>2</sup> ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2», г. Волгоград, Россия

Проведено исследование состояния поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей 6-летнего возраста с атопическим дерматитом (АтД) перед второй вакцинацией против обеих инфекций. Установлено, что протективный поствакцинальный иммунитет к столбнячному анатоксину сохраняется в 100% случаев, к дифтерийному — в 86,7% вне зависимости от наличия АтД. Более чем у половины детей анти-токсические антитела определяются в высоком титре.

**Ключевые слова:** поствакцинальный иммунитет, столбняк, дифтерия, дети, атопический дерматит.

**Для цитирования:** Белан ЭБ, Никифорова ЕМ, Панина АА, Садчикова ТЛ, Самофалова ТВ. Состояние противои инфекционного поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с атопическим дерматитом в г. Волгограде. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 63(4): 17-22, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00008>

## The state of anti-toxin post-vaccinal immunity in children with allergic diseases (atopic dermatitis) in Volgograd

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00008

E.B. Belan<sup>1</sup>, E.M. Nikiforova<sup>1</sup>, A.A. Panina<sup>2</sup>, T.L. Sadchikova<sup>1</sup>, T.V. Samofalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation Department of Immunology and Allergology, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup> SHI «Consultative and diagnostic clinic №2», Volgograd, Russia

The postvaccination immunity to bacterial toxins in preschool-age children with atopic dermatitis before the second revaccination has been studied. It was determined that protective immunity against *Cl. tetani* toxin is kept in 100% cases and against *C. diphtheriae* in 86,7% ones. High level of antitoxic IgG is detected in more than half of all children.

**Key words:** postvaccination immunity; tetanus, diphtheria; children; atopic dermatitis.

**For citation:** Belan EB, Nikiforova EM, Panina AA, Sadchikova TL, Samofalova TV. The state of anti-toxin post-vaccinal immunity in children with allergic diseases (atopic dermatitis) in Volgograd. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 63(4): 17-22, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00008>

### ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями является неотъемлемой частью системы управления эпидемическим процессом и

нуждается в постоянной корректировке с целью повышения его информативности.

К числу основных задач эпидемиологического надзора в области столбняка и дифтерии относит-

#### Для корреспонденции:

Никифорова Елизавета Михайловна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-1475-9301

Адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

E-mail: maior10@yandex.ru

#### For correspondence:

Elizaveta M. Nikiforova, candidate of medical sciences, associate Professor of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-1475-9301

Address: 1 Square Pavshih Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

E-mail: maior10@yandex.ru

ся, в частности, оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики, для чего необходим серологический контроль состояния антитоксического иммунитета [1, 2, 3].

По данным ВОЗ, дифтерия, обусловленная экзотоксином *C. diphtheriae*, представляет одно из наиболее опасных инфекционных заболеваний, поражающих преимущественно детей и вызывающих опустошительные эпидемии. Широкое использование антитоксической сыворотки позволило сократить летальность с 50% в 1880 г. до 15% во время Первой мировой войны. В 1970 г. в мире регистрировалось около 1 млн случаев заболевания, в том числе 50–60 тыс. — с летальным исходом. Внедрение программ массовой иммунизации населения (в разных странах мира) в период с 1980 по 2000 г. привело к снижению заболеваемости менее 10%. Однако сокращение охвата профилактическими прививками на постсоветском пространстве привело к резкому росту заболеваемости, и в 1990–1998 гг. только в РФ было зарегистрировано более 157000 случаев дифтерии, из них более 5000 с летальным исходом [4, 5]. Вместе с тем вакцинация детей, особенно с хронической патологией, ассоциирована с риском развития нежелательных поствакцинальных явлений [1, 6], одним из направлений профилактики которых является индивидуализация графика вакцинации на основе данных о состоянии поствакцинального иммунитета.

Ухудшение течения атопического дерматита в поствакцинальном периоде, обусловленное антигенной интервенцией, изучено достаточно хорошо, и в настоящее время четко определены показания и противопоказания для таких детей, а также разработаны мероприятия по профилактике нежелательных поствакцинальных явлений. Вместе с тем влияние возможно и в другом направлении. Так, на процесс формирования поствакцинального иммунитета может влиять как фенотип иммунологической реактивности ребенка, так и нарушение сроков (ре)вакцинации. Учитывая относительно высокую распространенность атопического дерматита среди дошкольников, который является самой частой формой хронической патологии в данной возрастной группе и одной из самых частых причин нарушения сроков вакцинации, дефекты в формировании поствакцинального иммунитета у

таких детей могут привести к уменьшению иммунной прослойки и создать эпидемическую опасность. С этих позиций мониторинг уровня поствакцинальных антител у детей представляется важной задачей [3, 4, 7].

Столбняк представляет собой заболевание, вызванное продукцией экзотоксина, продуцируемого *Cl. tetani* в анаэробных условиях. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн случаев столбняка, из которых 30–50% заканчиваются смертью [7, 8]. Учитывая невозможность эрадикации возбудителя в глобальном масштабе, вакцинация остается основным методом профилактики заболевания. В Волгоградской области случаи столбняка с 2006 года не регистрировались [9].

В соответствии с утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» первая вакцинация АКДС проводится в 3 месяца, вторая — 4,5 месяца, третья — 6 месяцев. Ревакцинация начинается с 18 месяцев (первая ревакцинация АКДС), вторая ревакцинация в 6–7 лет проводится уже двухкомпонентной дифтерийно-столбнячной вакциной (АДС-М) и третья ревакцинация — в 14 лет (АДС-М). Во взрослом возрасте ревакцинация проводится каждые 10 лет от момента последней ревакцинации [10].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам (дифтерии и столбняка) у детей с атопическим дерматитом в г. Волгограде.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на базе ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» г. Волгограда. В него включены 92 ребенка в возрасте 6 лет, которым предстоит вторая ревакцинация против дифтерии и столбняка в соответствии с Национальным календарем прививок [10]. Дети наблюдались в течение 9–12 месяцев.

Критерием включения являлось наличие у детей подтвержденного диагноза «Атопический дерматит», в связи с чем ранее имело место нарушение графика вакцинации (АтД; n=30) [2]; груп-

пу сравнения составили дети того же возраста, не имеющие хронических заболеваний ( $n=62$ ). В исследование не включались дети, перенесшие острые воспалительные заболевания менее 1 месяца до начала исследования, а также получавшие любые вакцинные препараты или иммуномодуляторы в течение трех месяцев до включения. На все исследования получены информированные согласия родителей (законных представителей) детей.

В ходе исследования для оценки состояния противoinфекционного иммунитета определяли сывороточный уровень IgG к столбнячному и дифтерийному токсинам (Anti-Diphtheriae Toxoid ELISA (Euroimmune, Германия) и Anti-Tetanus Toxoid ELISA (Euroimmune, Германия)).

В соответствии с инструкцией к тест-системе уровень IgG к токсину *C. diphtheriae* расценивался как обеспечивающий кратковременную защиту и определяющий потребность в ревакцинации при значениях  $<0,05$  МЕ/мл; как определяющий наличие поствакцинальной защиты при более высоких значениях: уровень 0,5–1,0 МЕ/мл — как потребность в ревакцинации или серологическом контроле через 3 года; 1,0–2,0 МЕ/мл — через 5 лет; 2,0–10,0 МЕ/мл — через 8 лет. При этом в инструкции указано, что ревакцинация при уровне антител  $>0,5$  МЕ/мл ассоциируется с риском нежелательных поствакцинальных явлений.

Уровень антител к токсину *Cl. tetani*  $<0,01$  МЕ/мл квалифицировался как отсутствие поствакцинальной защиты; 0,01–0,1 МЕ/мл — сомнительная защита и потребность в ревакцинации с последующим контролем через 4–8 недель; 0,1–0,5 МЕ/мл поствакцинальная защита и потребность в ревакцинации; 0,5–1,0 МЕ/мл — имеется поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль через 3 года; 1,0–5,0 МЕ/мл — долговременная поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль через 5 лет; 5,0–10,0 МЕ/мл — долговременная поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль через 8 лет;  $>10$  МЕ/мл — долговременная поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль минимум через 10 лет. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе «Advia 2120» (SIEMENS, Germany).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Количественная характеристика признака при непараметрическом распределении представлена в виде медианного значения с интерквартильным размахом (Me[Q1; Q3]). Сравнение величин при непараметрическом распределении проводили с помощью критерия Whitney–Mann; достоверность различия частот определяли с помощью точного критерия Фишера или  $\chi^2$  в зависимости от численности выборки. Различия во всех случаях считали достоверными при уровне  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования была проведена оценка состояния поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с АтД. Все дети ( $n=30$ ) имели симптомы заболевания на этапе 1 ревакцинации, из них 11 — в возрасте начала вакцинации. При включении в исследование все дети имели стойкую ремиссию заболевания (перед 2 ревакцинацией), из них 21/30 на момент включения не имели симптомов вообще (SCORAD 0), у 9/30 сохранялась различной степени выраженности сухость кожи (SCORAD $<10$ ); при необходимости всем детям даны соответствующие рекомендации.

Анализ результатов исследования показал, что поствакцинальный противостолбнячный иммунитет сформировался у 100% вакцинированных, при этом низкий уровень антител, ассоциирующийся с сомнительной защитой, имел место только у 1 больного с АтД. Обращает внимание отсутствие различий в сохраняющемся уровне поствакцинальных антител к токсину *Cl. tetani* между детьми, страдающими АтД, и детьми группы сравнения, поэтому в дальнейшем анализировались данные вне зависимости от наличия заболевания у ребенка.

При анализе сывороточного уровня IgG к столбнячному анатоксину, который ассоциируется с противoinфекционной защитой, оказалось, что только трети дошкольников (32,6% (29/92)) требуется ревакцинация в настоящее время (уровень антител 0,1–0,5 МЕ/мл). У 67,4% (62/92) детей существует потребность в серологическом контроле через 3–5 лет с решением вопроса о ревакцинации по результатам дополнительного обследования, при этом более часто (46,7% (43/92) vs 20,7%

Таблица 1. Состояние поствакцинального иммунитета против анатоксина *C. tetani*

	Уровень IgG Ме[Q1-Q3], МЕ/мл	Частота развития поствакцинального иммунитета разной силы				
		<0,01 МЕ/мл	0,01–0,1 МЕ/мл	0,1–0,5 МЕ/мл	0,5–1,0 МЕ/мл	1,0–5,0 МЕ/мл
Группа сравнения (n=62)	0,79 [0,4–2,74]	0	0	30,6% (19/62)	21,0% (13/62)	48,4% (30/62)
АтД (n=30)	0,88 [0,39–1,14]	0	3,3% (1/30)	33,3% (10/30)	20,0% (6/30)	43,3% (13/30)
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

(19/92),  $p=0,0003$ ) имеет место 5-летняя протекция; уровень IgG, ассоциирующийся с более продолжительной защитой, не был зафиксирован ни у одного больного (табл. 1).

Согласно имеющимся данным, при одновременной иммунизации протективный иммунитет к дифтерийному токсину формируется менее активно, чем к столбнячному [7]. Вероятно, это обусловлено физико-химическими и биологическими свойствами последних. Дифтерийный токсин относится к группе ингибиторов белкового синтеза, мишенью для которого является фактор элонгации 2; субстратами для него являются факторы элонгации и рибосомальная РНК; является более легким по сравнению со столбнячным токсином (Ig молекулярной массы <5,0).

Столбнячный токсин относится к группе протеаз, мишенью для него является VAMP/ синаптобrevин; представляет один из самых тяжелых бактериальных токсинов (Ig молекулярной массы >5,0) [11, 12].

О различиях в формировании поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам свидетельствует различный характер корреляционных связей уровня поствакцинальных IgG. Если у детей группы сравнения принципиальные различия касались только общего количества лейкоцитов ( $r = 0,09$  vs  $0,63$  для столбнячного и дифтерийного, соответственно), уровня общего IgE ( $r=-0,29$  vs  $0,52$ ) и IgM ( $r=-0,54$  vs  $0,37$ ) при сопоставимом характере для субпопуляционного состава лейкоцитов и IgA, то при атопическом дерматите различия оказывались более выраженными. Для общего количества лейкоцитов сохранялся противоположный уровень связи ( $r=0,69$  vs  $0,27$ ); различия касались также общего и отно-

сительного количества лимфоцитов ( $r=0,82$  vs  $-0,31$  и  $0,55$  vs  $-0,35$ , соответственно, при сильной отрицательной связи в группах сравнения), относительного количества моноцитов ( $r=0,27$  vs  $0,91$ ), сегментоядерных нейтрофилов ( $r=-0,69$  vs  $0,46$  при сильной положительной связи в группах сравнения), эозинофилов ( $r=0,49$  vs  $-0,84$ ), а также IgA ( $r=0,62$  vs  $-0,74$ ), IgG ( $r=-0,84$  vs  $0,41$ ).

В настоящем исследовании, в целом, протективный иммунитет к дифтерийному токсину зарегистрирован только в 50/62 (80,6%) случаях у детей группы сравнения и в 26/30 (86,7%) случаях при АтД ( $p<0,05$ ). Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе и объясняют факт расхождения данных по Волгоградской области об охвате прививками детей 3–4-летнего возраста, постоянно проживающих в Волгоградской области (96%), и данных, полученных в ходе эпидемиологического исследования (91%) [11]. Учитывая 100%-ное наличие противостолбнячного поствакцинального иммунитета (см. выше) при одновременном отсутствии такового к токсину *C. diphtheriae* у одних и тех же детей в 19,4% случаев, мы предполагаем, что последний по каким-либо причинам может иметь меньшую иммуногенность.

Однако дальнейший анализ показал, что у детей группы без хронической патологии формировался преимущественно иммунитет средней продолжительности (32/62 (64,0%)) и значительно реже (9/62 (18,0%)) ( $p<0,0001$ ) — долговременный. В то же время у детей с АтД иммунитет долговременный и средней продолжительности регистрировался с сопоставимой частотой, соответственно в 12/26 (46,2%) и 10/26 (38,5%) случаях ( $p=0,7896$ ). Полученные результаты заслуживают не меньшего внимания, чем данные об отсутствии

поствакцинального иммунитета. Согласно инструкции, прилагаемой к тест-системе, ревакцинация при уровне антител  $>0,5$  МЕ/мл ассоциируется не только с долговременной защитой, но и с риском нежелательных поствакцинальных явлений. Данный факт даёт основания для обсуждения вопроса об обязательном мониторинге уровня антител к дифтерийному токсину не только после очередного этапа иммунизации, но и перед его проведением, с последующей индивидуализацией сроков ревакцинации (табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния АтД на формирование поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей. При одновременной иммунизации против дифтерии и столбняка представляется целесообразным проводить контроль уровня постиммунизационных IgG с целью решения вопроса о необходимости и сроках повторной иммунизации и минимизации рисков при ревакцинации.

Таблица 2. Состояние поствакцинального иммунитета к токсину *C. diphtheriae*

	Частота развития поствакцинального иммунитета разной силы			
	0–0,1 МЕ/мл	0,1–0,5 МЕ/мл	0,5–1,0 МЕ/мл	1,0–5,0 МЕ/мл
	Отсутствие поствакцинального иммунитета	Кратковременный иммунитет	Иммунитет средней продолжительности	Долговременный иммунитет
Группа сравнения (n=62)	12/62 (19,4%)	9/50 (18,0%)	32/50 (64,0%)**	9/50 (18,0%)**
АтД (n=30)	4/30 (13,3%)	4/26 (15,4%)	10/26 (38,5%)*,**	12/26 (46,2%)*,**

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении между группами;

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении между подгруппами [0,5–1,0 МЕ/мл] и [1,0–5,0 МЕ/мл] внутри групп.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белан Э.Б., Гутков М.В., Лабай Л.В. Профилактика нежелательных поствакцинальных явлений у детей с atopическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал*. 2006; 5: 49–53. [Belan EB, Gutov MV, Labay LV. Profilaktika nezhelatel'nykh postvaksinal'nykh yavleniy u detey s atopicheskim dermatitom. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2006; (5): 49–53. (In Russ)].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита М., 2013. URL: [http://www.nrcii.ru/docs/4.atopic\\_dermatitis.pdf](http://www.nrcii.ru/docs/4.atopic_dermatitis.pdf) (дата обращения: 19.11.2019). [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atopicheskogo dermatita M., 2013. URL: [http://www.nrcii.ru/docs/4.atopic\\_dermatitis.pdf](http://www.nrcii.ru/docs/4.atopic_dermatitis.pdf) (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
- Achdout H, Lustig S, Israely T, et al. Induction, treatment and prevention of eczema vaccinatum in atopical dermatitis mouse models. *Vaccine*. 2017 Jul 24;35(33):4245–4254. [https://doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.014](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.014). Epub 2017 Jun 20.
- Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017. *Weekly Epidemiological Record*. 4 August 2017; 92(31): 417–436. URL: <https://www.who.int/wer/2017/wer9231/en/> (дата обращения 19.11.2019).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus.ECDC: Annual epidemiological report for 2017. Stockholm : ECDC; 2019.
- Хакимова Р.Ф., Васильева А.А., Хакимова М.Р. Приверженность отдельных групп населения к вакцинопрофилактике детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 4(59): 21–26. [Khakimova RF, Vasil'yeva AA, Khakimova MR. Priverzhennost' ot del'nykh grupp naseleniya k vaksinoprofilaktike detey. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2019; 4(59): 21–26. (In Russ)].

7. *Protecting All Against Tetanus: Guide to sustaining maternal and neonatal tetanus elimination (MNTE) and broadening tetanus protection for all populations*. Geneva: World Health Organization; 2019. URL: [https://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/Protecting\\_All\\_Against\\_Tetanus\\_final\\_draftV4\\_23\\_Jan\\_web.pdf](https://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/Protecting_All_Against_Tetanus_final_draftV4_23_Jan_web.pdf) (дата обращения 19.11.2019).
8. Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 329.
9. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области: официальный сайт. URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 19.11.2019). [*Upravleniye Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po Volgogradskoy oblasti: ofitsial'nyy sayt*. URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru> (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
10. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н (ред. от 24.04.2019) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». СПС «Консультант Плюс». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 19.11.2019). [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 21.03.2014 № 125n (red. ot 24.04.2019) «Ob utverzhdanii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam»*. SPS «Konsul'tant Plyus». URL: <http://www.consultant.ru/> (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О заболеваемости дифтерией и состоянии антитоксического противодифтерийного иммунитета населения России: письмо от 9 декабря 2014 года N 01/14530-14-27. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420242720> (дата обращения: 19.11.2019). [*Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. O zabolevayemosti difteriyey i sostoyanii antitoksicheskogo protivodifteriyynogo immuniteta naseleniya Rossii: pis'mo ot 9 dekabrya 2014 goda N 01/14530-14-27*. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420242720> (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
12. Супотницкий М.Б. Бактериальные токсины. Их природа, механизмы действия, возможности конструирования гибридных и 6 модифицированных токсинов. Биопрепараты. 2011; 1: 6–15. [*Supotnitskiy MB. Bakterial'nyye toksiny. Ikh priroda, mekhanizmy deystviya, vozmozhnosti konstruirovaniya gibridnykh i 6 modifitsirovannykh toksinov*. Biopreparaty. 2011; 1: 6–15. (In Russ)].