

ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРОТИВ ГРИППА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Самарский государственный медицинский университет; ²Чувашский государственный университет, Чебоксары; ³Городская детская клиническая больница, Чебоксары; ⁴ГНЦ Институт иммунологии, Москва

В обзоре представлены данные о роли респираторных агентов в патогенезе обострений бронхиальной астмы и влияние вакцинации на течение заболевания. Проанализированы особенности формирования защитного иммунитета при различных схемах иммунизации. У больных бронхиальной астмой дано обоснование схемы вакцинации с преимуществом приоритетного введения конъюгированной полисахаридной вакцины с последующим введением полисахаридной пневмококковой вакцины через 8 недель. Показано, что вакцинация против пневмококковой инфекции приводит к элиминации из мокроты *Streptococcus pneumoniae*. Вакцинации против гриппа у больных бронхиальной астмой уменьшается частота и длительность обострений. Комбинированная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции не снижала клинико-иммунологического эффекта.

Журн. микробиол., 2019, № 4, С. 90—98

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, астма, грипп, схема вакцинации

A.V.Protasov¹, N.P.Andreeva^{2,3}, A.M.Kostinova⁴

VACCINATION OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AGAINST INFLUENZA AND PNEUMOCOCCAL INFECTION

¹Samara State Medical University; ²Chuvash State University, Cheboksary; ³City Children's Clinical Hospital, Cheboksary; ⁴National Research Center Institute of Immunology, Moscow, Russia

The review presents data on the role of respiratory agents in the pathogenesis of exacerbations of bronchial asthma and the impact of vaccination on the clinical course of the disease. The features of the formation of protective immunity in various immunization schemes are analyzed. In patients with bronchial asthma, the substantiation of the vaccination scheme with the advantage of priority administration of conjugated polysaccharide vaccine followed by the introduction of polysaccharide pneumococcal vaccine after 8 weeks is given. It was shown that vaccination against pneumococcal infection resulted in elimination from sputum *S. pneumoniae*. Influenza vaccination in patients with bronchial asthma reduced the frequency and duration of exacerbations. Combined vaccination against influenza and pneumococcal infections did not reduce the clinical and immunological effect.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 4, P. 90—98

Key words: pneumococcal infection, vaccination, asthma, influenza, vaccination scheme

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения. В мире около 300 млн больных БА, заболевание наносит большой ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности [1]. По данным эпидемиологических исследований, в России около 7 млн больных БА, из них зарегистрировано только 1,4 млн. Летальность от БА увеличивается с возрастом: у детей она составляет 1%, у взрослых 2—4% [36]. В процессе изучения особенностей течения заболевания достигнуто понимание новых аспектов формирования патологии. Определение фенотипов БА позволяет персонализировать лечение путем подбора наиболее эффективных препаратов или методов диагностики, или профилактики заболевания [27].

Основной целью в лечении БА является достижение контроля симптомов заболевания, что прежде всего предполагает уменьшение обострений, обусловленных в

том числе респираторными инфекциями. Вирусные инфекции служат одной из основных причин обострений астмы, а экспрессия ИФН- γ -индуцируемого белка весом 10 кДа (IP-10) и цистеиниловых лейкотриенов (cysLT) повышается при вирус-индуцированной бронхиальной астме. Исследования показали, что из бронхов больных бронхиальной астмой может быть выделено до 100 вирусов. В последние годы получены доказательства появления повторных эпизодов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста после перенесенных бронхолитов как рино-синцитиальной вирусной (RSV), так и риновирусной (hRV) этиологии или смешанной вирусной инфекции. hRV-инфекцию диагностируют у 40 % госпитализированных с бронхолитом детей. Установлено, что hRV-инфекция у детей с ранним синдромом бронхиальной обструкции является не только фактором риска повторной бронхиальной обструкции, но и фактором риска БА к школьному возрасту. Респираторные вирусы могут вызывать обострение БА с помощью разных механизмов [27].

Актуальна проблема гриппа как острой вирусной инфекции (ОРИ), вызывающей ежегодные эпидемические вспышки. Тяжелое течение ОРИ и гриппа у 20-30% больных детей сопровождается развитием осложнений, таких как возникновение вторичного иммунодефицитного состояния; дисбиоза слизистых оболочек, созревания функциональных систем, формирование хронической патологии легких, почек, желудочно-кишечного тракта, поражение центральной нервной системы, нередко с симптомами нейротоксикоза (головная боль, энцефалопатия, менингеальные симптомы). Одной из наиболее частых причин летального исхода при тяжелой форме гриппа является энцефалопатия в сочетании с гемодинамическими расстройствами. Грипп особенно опасен для детей и взрослых с бронхиальной астмой, длительно получающих ингаляционные кортикостероиды. Опасности связаны со способностью вируса гриппа подавлять иммунные реакции организма и нарушать обменные процессы, тем самым усугубляя тяжесть заболевания и вызывая его декомпенсацию. У детей, больных бронхиальной астмой, присоединение гриппа не только вызывает приступ, но и существенно ухудшает состояние бронхов, затрудняя наступление ремиссии [38]. Дети, страдающие аллергическими заболеваниями, особенно бронхиальной астмой, нуждаются в защите от острых респираторных инфекций, поскольку многочисленными исследованиями установлено, что респираторные вирусные инфекции могут приводить к обострениям и неконтролируемому течению бронхиальной астмы [4,9-11,32,34,40].

Респираторные вирусы могут вызывать обострение БА с помощью разных механизмов. Вирусные инфекции могут вызывать повреждение эпителия и провоцировать воспаление бронхиального дерева, что может приводить к возникновению симптомов БА. Другим механизмом является выработка вирусспецифичных IgE, которые идентифицированы для респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа, причем эти вирусы могут вызывать выработку и высвобождение медиаторов аллергии из клеток легких человека [27].

Сенсибилизирующие свойства вирусов хорошо известны. У детей с БА выявлена значительно более высокая по сравнению со здоровыми детьми сенсибилизация к вирусам гриппа, парагриппа, адено- и респираторно-синцитиальному вирусу [8,27,28].

Вирусы, вызывающие ОРИ, повреждают защитные механизмы дыхательных путей, нарушают мукоцилиарный клиренс и создают благоприятные условия для их инфицирования пневмококком (*S. pneumoniae*) и другими бактериальными агентами [7]. В большинстве отечественных и зарубежных литературных источников основным возбудителем, колонизирующим нижние отделы дыхательных путей у пациентов с респираторной патологией, обозначен *S. pneumoniae* независимо от региона и возраста. *S. pneumoniae* является одним из наиболее частых бактериальных патогенов при БА (42,3% случаев). Пневмококк в зависимости от антигенных свойств

полисахаридной капсулы подразделяется более чем на 90 серологических типов, 23 из которых — наиболее вирулентные. Одной из особенностей данного возбудителя является высокий уровень носительства у здоровых людей. Микроорганизмы у больных БА оказывают двойное действие: с одной стороны, сенсибилизирующее, с другой — бактериальная инфекция (в том числе *S. pneumoniae*) вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, усиливая их гиперреактивность [5,6,12-17]. В ряде работ доказано, что при БА микроорганизмы также выступают в качестве аллергенов. По данным И.В. Лукачева и др., 78,4% детей с БА имеют полисенсибилизацию к бактериальным антигенам, моносенсибилизация выявлена в 11,4% случаев. При этом наиболее часто среди бактериальных аллергенов встречаются *S. pneumoniae* (42,3%), *H. influenzae* (39,7%), *K. pneumoniae* (38,4%), *S.aureus* (34,6%). Установлено, что эпизоды свистящего дыхания чаще наблюдаются у детей младше 5 лет с колонизацией *S. pneumoniae* [17-21].

Таким образом, иммунопрофилактика инфекционных заболеваний при бронхиальной астме имеет два стратегических направления. Во-первых, вакцинация против респираторных инфекций является важным компонентом профилактики обострений и вторичных осложнений у больных с данной патологией. Второе направление — это вакцинация и ревакцинация против бактериальных и вирусных инфекций в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [28].

В настоящее время с целью вакцинации против пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации, как и во всем мире, доступны вакцинные препараты: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ13).

Для вакцинации против гриппа доступны как сплит-, так и субъединичные противогриппозные вакцины. Анализ результатов, приводимых разными авторами при иммунизации пациентов с бронхиальной астмой против пневмококковой инфекции и гриппа, показал хорошую переносимость препаратов ППВ23, ПКВ13 и противогриппозных вакцин при различных схемах вакцинации.

Вакцинация против пневмококковой инфекции. Накоплен большой опыт применения пневмококковых вакцин, которые существенно улучшают клиническое течение БА с достижением длительной ремиссии заболевания [22-25]. Применение вакцин против пневмококка преследует не только профилактические цели, но и может снизить распространение антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибиотиков. Предложение использования вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью рассмотрено в Распоряжении Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

Вакцинацию против пневмококковой инфекции у пациентов с БА проводят амбулаторно — в кабинете вакцинопрофилактики поликлиники, возможна вакцинация больных БА при выписке из стационара при удовлетворительном состоянии пациента. Медикаментозная подготовка или сопровождение вакцинации с дополнительным назначением лекарственных средств индивидуальна. Осмотр пациента с БА перед вакцинацией против пневмококковой инфекции проводит врач-терапевт, врач-педиатр или врач другой специальности. У взрослых пациентов с БА при вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием различных препаратов и схем иммунизации на фоне проводимой базисной терапии получен ряд положительных эффектов.

Клинический эффект у взрослых пациентов с БА наиболее изучен при использовании вакцинации против пневмококковой инфекции по схемам: только поликомпонентная полисахаридная вакцина (ППВ23), только поликомпонентная конъюгированная вакцина (ПКВ13), последовательное введение ППВ23/ПКВ13 с интерва-

лом 8 недель и ПКВ13/ППВ23 с интервалом 8 недель. Через 1 год после вакцинации меньший эффект в отношении числа пациентов без обострений БА отмечался в группе пациентов, получивших вакцинацию против пневмококковой инфекции по схеме ППВ23 и затем ПКВ13 (38,8%, $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением). Остальные схемы вакцинации (только ППВ23, только ПКВ13, ПКВ13/ППВ23) приводили к значимому увеличению количества пациентов без обострений БА (56-84,8%, $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением) [16,30]. Через 4 года после вакцинации только в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось значимое увеличение числа пациентов без обострений БА по сравнению с исходным значением, составившее 48,1% ($p < 0,01$). В отношении числа пациентов с БА, не принимавших антибактериальных химиопрепаратов, на первом году после вакцинации выявлено значимое увеличение в группах ПКВ13, ППВ23 и ПКВ13/ППВ23, через 4 года данный показатель был выше исходных значений только в группах ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23. Через 1 год у пациентов с БА все схемы вакцинации, кроме ПКВ13/ППВ23, приводили к значимому увеличению числа пациентов без госпитализаций, через 4 года только в группе ПКВ13 выявлено значительное увеличение числа пациентов с БА без госпитализаций по сравнению с исходным показателем (81,8% против 54,5%, $p < 0,05$).

У детей и подростков с БА в основном применялась моновакцинация с использованием в основном ППВ23. У большинства (94,3%) детей с БА поствакцинальный период протекал без особенностей. Наблюдение за пациентами осуществлялось не более 1-1,5 года, частота приступов БА снижалась на 40-60% по сравнению с аналогичным сроком до вакцинации. Применение ППВ23 в сочетании с противогриппозной сплит-вакциной у детей с бронхиальной астмой способствует профилактике частых респираторных заболеваний и обострений астмы на их фоне [22-26, 33,35, 37, 39].

Вакцинация против пневмококковой инфекции у больных БА приводит к элиминации возбудителя из мокроты. Так, у детей с БА однократное введение пневмококковой вакцины способствует элиминации *S. pneumoniae* из мокроты в 88% случаев, а в остальных случаях приводит к переходу ассоциации микробов в монокультуру [31]. При анализе микробного спектра мокроты, полученной у детей с бронхиальной астмой во время обострений, триггерами которых были ОРИ, из 48 образцов до вакцинации и в течение года после вакцинации из 40 образцов в группе моновакцинации ППВ23 элиминация *S. pneumoniae* из мокроты была достигнута в 35,5% случаев, соответственно в группе детей получивших одновременно ППВ23 + слит вакцину против гриппа — в 56,7%. В отношении других микробов статистически значимых изменений не регистрировали. Наблюдавшаяся после вакцинации ППВ23 элиминация из мокроты *S. pneumoniae*, безусловно, связана с формированием местного защитного иммунитета, который препятствовал колонизации слизистой оболочки дыхательного тракта инвазивными штаммами пневмококка либо способствовал устранению персистирующих штаммов [2].

Вакцинация против пневмококковой инфекции сопровождается у пациентов с БА увеличением содержания IgG к смеси полисахаридов, входящих в состав вакцины. Анализ уровня IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой обнаружил их исходные значения от 55,1 до 60,0 УЕ, в группах наблюдаемых детей при схемах как моновакцинации ППВ23, так сочетания ППВ23 + слит вакцина против гриппа они были сопоставимы. Введение ППВ23 у детей, как и сочетанное введение ППВ23 + слит вакцины против гриппа у пациентов с БА, привело к статистически значимому нарастанию уровня IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* через 3 месяца и составило соответственно 77,8 УЕ и 81,1 УЕ. Мы обратили внимание на то, что уровень IgG в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой в таких же высоких значениях сохранялся на протяжении всего года наблюдения. При этом иммунологическая эффек-

тивность в отношении формирования IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* при сочетанной вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций была у детей с легким персистирующим течением заболевания статистически значимо выше, чем при моновакцинации ППВ23. В то же время, у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы сочетанная вакцинация сопровождалась выраженным клиническим эффектом, однако статистически значимый прирост IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* сохранялся лишь в первые 6 месяцев после иммунизации [3,29]. Снижение уровня IgE к *S. pneumoniae* свидетельствует о гипосенсибилизирующем действии вакцинации [18-20].

Снижение числа обострений БА на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции приводит к улучшению уровня контроля заболевания. Было проведено исследование по оценке уровня контроля с использованием специального вопросника по контролю БА — ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Полученные результаты свидетельствовали об улучшении уровня контроля БА на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции (снижение показателя по ACQ-5 с 2 [1,5; 1,8; 3] баллов (отсутствие контроля БА) до 0,6 [0; 1] балла (контроль БА), $p < 0,001$) [30].

Вакцинация против вируса гриппа. Респираторные вирусы, в том числе вирус гриппа, вызывают обструкцию преимущественно малых дыхательных путей и бронхиальную гиперреактивность, которые служат одной из основных причин обострения БА.

Гриппозная вакцина содержит РНК гриппозного вируса и является сильным интерференогеном: доказано повышение уровня ИФН- γ после введения вакцины, и это может предотвратить заболевание, связанное с заражением другим респираторным вирусом [27].

Согласно данным ряда исследований при анализе переносимости противогриппозной вакцинации детьми с различной патологией, в том числе часто болеющих, детей с аллергическими заболеваниями, патологией нервной системы, патологией почек и мочевыводящих путей, патологией желудочно-кишечного тракта и с редко встречающимися заболеваниями — процент местных реакций на введение противогриппозной вакцины варьировал от 16,4% в группе детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта до 20,5% в группе часто болеющих детей, составляя в среднем 18,3%. При этом в большинстве случаев наблюдалась слабая по своей выраженности реакция. Процент сильных местных реакций варьировал от 0% в группе детей с редко встречающейся патологией до 3,6% в группе часто болеющих детей, составляя в среднем 3,3%. Большинство исследователей при оценке эффективности противогриппозной вакцинации указывают ее выраженное влияние на показатели заболеваемости гриппом. Но во многих сообщениях отмечается также и снижение заболеваемости другими ОРИ как среди взрослых, так и детей. Согласно литературным данным противогриппозная вакцинация влияет на заболеваемость не только гриппом, но и другими ОРИ. Так, отмечено в течение гриппозного сезона частота эпизодов ОРИ на одного привитого ребенка составила 0,69 по сравнению с 0,89 для непривитых. Это влияние особенно ярко проявляется у детей с аллергией и бронхиальной астмой, как известно, наиболее склонных к частым ОРИ [36].

Результаты вакцинации субъединичной противогриппозной вакциной, проведенные в 2008-2009 гг. у пациентов с патологией респираторного тракта (в том числе с БА), показал, что за год после вакцинации субъединичной противогриппозной вакциной количество обострений основного заболевания уменьшилось в 1,5 раза по сравнению с предыдущим годом ($p < 0,01$). У пациентов с бронхиальной астмой улучшился контроль основного заболевания. В целом, прирост уровня IgG к различным подтипам вируса после вакцинации наблюдался у 91% пациентов. При этом уровень IgG после вакцинации увеличился от 2 до 20 раз [39,40].

Вакцинация против вируса гриппа у пациентов с БА приводит к снижению частоты и длительности обострений и госпитализаций в 2 раза. Также отмечается синтез антител в защитных титрах к вакцинным штаммам вируса гриппа [10,11,41,42].

Тяжесть течения бронхиальной астмы привлекает пристальное внимание к исследованиям, направленным на уменьшение обострений заболевания. У больных бронхиальной астмой триггером обострения нередко является респираторная инфекция. Воздействие вирусов, колонизация слизистой оболочки дыхательных путей бактериями приводят к микробному повреждению и воспалению в ответ на бактериальную инфекцию, облегчается процесс проникновения аллергенов в организм и, как следствие, обострение бронхиальной астмы. В связи с вышеперечисленным, приобретает большое значение повышение резистентности путем усиления адаптивного иммунитета.

Вакцинопрофилактика позитивно влияет на активность эпидемического процесса при пневмококковой инфекции. При проведении активной иммунизации пневмококковыми вакцинами уменьшается частота обнаружения в мокроте пневмококка. Наблюдавшаяся после вакцинации пневмококковыми вакцинами элиминация из мокроты *S. pneumoniae* была связана с формированием местного защитного иммунитета, который препятствовал колонизации слизистой оболочки дыхательного тракта инвазивными штаммами пневмококка. Следует отметить, что через 1 и 4 года пневмококк высеивался только у привитых ППВ23.

При иммунизации взрослых пациентов с БА выявлено преимущество первоочередного введения конъюгированной полисахаридной вакцины, дающей формирование полноценной активации системы врожденного иммунитета с экспрессией иммунологической памяти. Показано улучшение качества жизни. У больных БА через 1 и 4 года после вакцинации против пневмококковой инфекции при использовании как ППВ23, так и ПКВ13 показано значимое улучшение уровня контроля заболевания, оцененное с помощью вопросника АСQ-5.

Вакцинация против вируса гриппа у пациентов с БА сопровождается синтезом антител в защитных титрах к вакцинным штаммам, в результате чего уменьшается частота и длительность обострений и госпитализаций. При множественном влиянии на организм больных с атопией различных аллергенов введение ППВ23 и сплит вакцины против гриппа могло привести к суммации антигенного воздействия как при моновакцинации одним из них, так и при сочетании вакцин. Однако, не наблюдалось ни клинических, ни иммунологических маркеров ухудшения течения аллергического заболевания. Напротив, формирование поствакцинального иммунного ответа на полисахариды вакцинных штаммов *S. pneumoniae* привело к уменьшению количества обострений бронхиальной астмы, триггерами которых были острые респираторные заболевания, что, в целом, привело к снижению объема противовоспалительной терапии (путем уменьшения доз принимаемых препаратов либо их отмены). Это, в свою очередь, позволило более успешно подготовить детей к проведению аллергенспецифической иммунотерапии. Результаты проведенных нами исследований послужили обоснованием для включения этих вакцин в комплексное лечение больных бронхиальной астмой.

Применение вакцинных препаратов для предупреждения и/или уменьшения присоединения инфекций дыхательных путей при бронхиальной астме в сочетании со стандартными методами лечения показывает высокую эффективность, позволяет улучшать контроль заболевания и повышать качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Р.М.Хаитов, Н.И.Ильина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2014.

2. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Влияние активной иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой на течение заболевания и микробный спектр мокроты. Российский аллергологический журнал. 2006, 5:31-35.
3. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Клиническая эффективность профилактики гриппа у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания. Медицинская иммунология. 2011, 13(4-5): 348-349.
4. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач. 2010, 4: 9.
5. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 4-е изд. М.П. Костинов, ред. М., «Медицина для всех», 2013.
6. Гушина Я.С., Маркелова Е.В., Костинов М.П., Ибрагимова Е.М. Возможности вакцинации детей с бронхиальной астмой. Тихоокеанский медицинский журнал. 2009, 4:17-19.
7. Костинов М.П., Лукачев И.В., Гервасиева С.Н., Жирова С.Н., Магаршак О.О., Карпочева С.В. Динамика уровня общего IgE у детей с бронхиальной астмой, вакцинированных препаратами «PNEUMO-23» и «Act-NiB» в зависимости от исходного уровня сенсибилизации. Russian journal of Immunology. 2004, 1: 337.
8. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов. Всероссийский междисциплинарный журнал TERRA MEDICA. 2011; 2:7-11.
9. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Инфекционные болезни 2011, 9(3):35-40.
10. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у первые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. Иммунология. 2011, 32(6):306-310.
11. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Инфекционные болезни 2011, 9(4):29-34.
12. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А., Магаршак О.О., Волков И.К., Есьман В.Н. Влияние бактериальных вакцин против пневмококковой и гемофильной b инфекций на микробный пейзаж мокроты у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Russian journal of Immunology. 2004. 9(S1):336.
13. Костинов М.П., Лукачев И.В., Магаршак О.О., Карпочева С.В., Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е. Клинический и иммунологический эффекты вакцины «ПНЕВМО 23» у детей с бронхиальной астмой. Вакцинация (информационный бюллетень). 2004, 2(32):7.
14. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А., Волков И.К. Способ профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких у детей. Патент на изобретение № 2252784, 2005.
15. Костинов М.П., Гервасиева В.Б., Лукачев И.В. Способ профилактики обострений бронхиальной астмы. Патент на изобретение № 2252785, 2005.
16. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Пульмонология. 2014, 4:57-62.
17. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003, 3:48-52.
18. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Гервасиева В.Б., Жирова С.Н. Клинический эффект вакцинации препаратами PNEUMO 23 и ACT-NiB детей, страдающих бронхиальной астмой. Педиатрия. 2005, 3:74-77.
19. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Жирова С.Н. Применения вакцины «PNEUMO-23» в комплексной терапии детей с бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология. 2004, 5(1):89-90.
20. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Магаршак О.О., Жирова С.Н. Вакцина «PNEUMO-23» в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004, 3(16):41-44.
21. Лукачев И.В., Костинов М.П., Магаршак О.О., Карпочева С.В. Клиническое течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратом «PNEUMO-23». Детские инфекции. 2004, 4(9):36-38.

22. Магаршак О.О., Костинов М.П., Рыжов А.А., Сухинин М.В. Пневмококковые вакцины и их место в профилактике осложнений респираторных инфекций и гриппа. Педиатрия. 2010, 1:84-86.
23. Магаршак О.О., Костинов М.П., Краковская А.В., Козлов В.К., Благовидов Д.А., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Костинов А.М. Клиническая эффективность против гемофильной типа В и пневмококковой инфекций у детей с хронической патологией органов дыхания. Педиатрия. 2018, 97(2): 122-129.
24. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой. Журн. микробиол. 2005, 2:83-85.
25. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П. Эффективность вакцинации «ПНЕВМО 23» у детей с atopической бронхиальной астмой. Russian journal of Immunology. 2004, 9(S1):343.
26. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., Касснер Л.Н. Клинико- иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «ПНЕВМО-23» у детей с atopической бронхиальной астмой. Методические рекомендации. Владивосток, 2004.
27. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е издание. М., 2017.
28. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.П. Костинов, ред. М., Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2007.
29. Петрова Т.И., Андреева Н.П., Голубцова О.И., Кожевникова С.Л., Костинов М.П., Карпачева С.В. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации детей с бронхиальной астмой против пневмококковой инфекции. Аллергология. 2006, 4:27-30.
30. Протасов А.Д. Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин. Пульмонология. 2014, 5:52-56.
31. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004, 6(19):24-27.
32. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина, М., АТМОСФЕРА, 2016.
33. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск, УлГУ, 2006.
34. Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Костинов М.П., Анохина Е.В. Применение иммуномодулирующих препаратов в подготовке детей к вакцинации. Аллергология и иммунология. 2007, 8(2):206- 208.
35. Сизоненко А.Л., Бениова С.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Таранова С.В. Иммунологический эффект вакцинации «Пневмо 23» детей с носительством Streptococcus pneumoniae. Медицинская иммунология. 2009, 11(2—3):289-292.
36. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Иммунопрофилактика 2018. Москва, 2018.
37. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. Приложение. 2015, 2(25):1-19.
38. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П., Брико Н.И., Снегова Н.Ф., Галицкая М.Г., Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013, 1:85-88.
39. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с бронхообструктивным синдромом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010, 6(55):50-53.
40. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Журн. микробиол. 2011, 4:76-80.
41. Чебыкина А.В., Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П., Рыжов А.А., Протасов А.Д. Новые возможности профилактики гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания. Русский медицинский журнал. 2010, 18(24):1473-1476.

42. Jianping H., Xin F., Changshun L. et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. Vaccine. 1999, 17:57-58.
43. Odelin M., Pozzetto B., Aymaed M. et al. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1998—1999: clinical and serological data. Gerontology. 1999, 39:109-116.

Поступила 22.11.18

Контактная информация: Протасов Андрей Дмитриевич, к.м.н.,
443079, Самара, ул. Чапаевская, 89, р.т. (846)332-16-34

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

И.Г.Бажанова, М.В.Брицина, Н.У.Мерцалова, М.Н.Озерецковская

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ *BORDETELLA PERTUSSIS* И ЕЕ РОЛЬ В ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ КОКЛЮША

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

Во многих странах мира, несмотря на высокий уровень вакцинации населения, увеличилось число вспышек коклюша во всех возрастных группах. MLST, MLVA и CGH исследования выявили несоответствие генотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis* генотипам вакцинных штаммов, вследствие адаптации бактерий к вакцинированному хозяину, что привело к снижению иммунитета и возникновению вспышек заболевания коклюшем. Мутации в генах, кодирующих основные факторы вирулентности, аллельный полиморфизм и редукция генома в циркулирующих штаммах *B.pertussis* являются основой адаптации патогена к иммунизированной популяции и зависят от типа вакцин, используемых для иммунизации популяции. В странах, использующих бесклеточную коклюшную вакцину, доминируют в настоящее время изоляты, содержащие генотипы: ptxA1-ptxC2- ptxP3-prn2- tcfA2-1-fim3-2 и ptxA1- ptxC2- ptxP3- prnA2- tcfA2- fim2-1- fim3-1, а использующих корпускулярную вакцину, доминируют изоляты генотипов ptxA1-ptxC1- ptxP1-prn1-tcfA2- fim2-2 fim3-1 и ptxA1- ptxC1- ptxP1- prn2- tcfA2- fim2-1- fim3-1. Необходимо проведение постоянного мониторинга генотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis* для своевременного выявления доминирующего генотипа и его использования в иммунизационной программе в сочетании с вакцинными штаммами *B.pertussis*.

Журн. микробиол., 2019, № 4, С. 98—105

Ключевые слова: коклюш, вакцинные штаммы *B.pertussis*, циркулирующие штаммы *B.pertussis*, изоляты, доминирующие генотипы, гены

I.G.Bazhanova, M.V.Britsina, N.U.Mertsalova, M.N.Ozeretskovskaya

GENETIC VARIABILITY OF *BORDETELLA PERTUSSIS* AND ITS ROLE IN VACCINE PREVENTION OF PERTUSSIS

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

In many countries of the world despite the extensively vaccination against pertussis has increased the incidence of the whooping cough in all age group of the population. The MLST, MLVA and CGH investigations revealed the differences in genotypes between the vaccine strains *B.pertussis* and the circulating isolates *B.pertussis* in consequence of adaptation of the bacterium *B.pertussis* to the immunized hosts. It is lead to waning immunity and outbreak of incidence of pertussis. The mutations in the genes encoding the major virulence factors, the allelic polymorphism and decreasing the genome size of *B.pertussis* strains are the basis of the *B.pertussis* adaptation to the immunized hosts and dependent on the type of the vaccine used for immunization Programme. In countries that use acellular pertussis vaccine for vaccination programme the dominant isolates genotypes are: ptxA1-ptxC2- ptxP3-prn2- tcfA2-1-fim3-2 и ptxA1- ptxC2- ptxP3-