

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

С.П. Каплина¹, С.М. Харит², Е.И. Александрова³

¹ Психоневрологический дом ребенка № 13, г. Санкт-Петербург

² ФГУ «НИИДИ ФМБА России», Санкт-Петербург

³ Поликлиника СПб ГУ, Санкт-Петербург

Immunological efficacy of Vaccination against Measles in Children with Down syndrome

S.P. Kaplina¹, S.M. Kharit², E.I. Alexandrova³

¹ Specialized Neuropsychiatric Orphanage № 13 of St. Petersburg, Saint-Petersburg

² Federal state institute Research institute child infection diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg

³ Medical Autonomous Nonprofit Organization «Health Center of St. Petersburg State University», Saint-Petersburg

Резюме. Представлены данные по течению вакцинального процесса, состоянию клеточного, гуморального иммунитета и специфическому антителообразованию у 41 ребенка с синдромом Дауна в возрасте от 1 года до 6 лет, вакцинированного против кори моновакциной (12 детей – 29,3%), дивакциной (21 – 51,2%) и Приориксом (8 – 19,5%). Группу сравнения составили 63 ребенка без синдрома Дауна и соматически здоровых. Поствакцинальный период у 97,6% детей с синдромом Дауна протекал гладко; наслаивание интеркуррентных инфекций отмечено у 1 ребенка (2,4%). Исходный иммунологический статус у детей с синдромом Дауна характеризуется достоверным снижением числа лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ и абсолютного числа В-клеток (CD20+). Однако функциональная активность клеток сохранена, что подтверждает динамика лимфоцитов в поствакцинальном периоде и специфическое антителообразование. К 30 дню после прививки отмечено увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, CD95+ клеток и достоверно больший прирост антител ($6,63 \pm 0,33$ по сравнению с $5,79 \pm 0,32 \log_2$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: синдром Дауна, клеточный и гуморальный иммунитет, вакцинопрофилактика кори, антителообразование.

Введение

Синдром Дауна – одна из самых распространенных наследственных аномалий, связанная с нарушением процесса расхождения хромосом при образовании гамет (яйцеклеток и сперматозоидов), в результате чего ребенок получает от матери (в 90% случаев) или от отца (в 10% случаев) лишнюю 21-ю хромосому. У большинства больных синдромом Дауна (до 95%) имеется трисомия по 21-й хромосоме. В 5–8% случаев аномалия связана с присутствием только фрагментов лишней хромосомы (мозаицизм) или с транслокацией 21-й хро-

Abstract. The data of current vaccination process of cellular, humoral immunity and specific antibody formation in 41 children with Down syndrome at the age of 1 year to 6 years old is observed. To prevent measles used measles vaccine ($n=12$), divaccine -measles-mumps ($n=21$) and or Priorix vaccine ($n=8$). The comparison group consisted of 63 children without Down syndrome. The post-vaccination period in 97,6% of children with Down syndrome cases are asymptomatic, only 2,4% of children mentioned layering of intercurrent diseases. The immunological status in children with Down syndrome is characterized by a significant decrease in the number leucocytes, lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+ and absolute number of CD20+, but functional activity of the cells is preserved. By 30 days after immunization they have increased leucocytes, lymphocytes, CD 95+cells. The number of antibodies significantly increased ($6,63 \pm 0,33$ compared to $5,79 \pm 0,32 \log_2$, $p < 0,05$).

Key words: Down syndrome; cellular and humoral immunity; vaccination of measles; antibody formation.

мосомы на другие (4 из 100 случаев заболевания). Частота рождения детей с синдромом Дауна – от 1 на 700 родов до 1 на 1100 родов [1]. Известно, что риск рождения ребенка с синдромом Дауна зависит от возраста матери. Для женщин в возрасте до 25 лет вероятность рождения больного ребенка равна 1/1400, а в 49 лет – 1/12. Синдром впервые описан в 1866 году и получил своё название по имени врача (Джона Лангдона Дауна), его описавшего [2]. Однако причины заболевания и его связь с генетикой были установлены лишь в середине двадцатого века [3]. Для синдрома Дауна характерно множество различных фенотипических

признаков, часто сочетающихся с врожденными пороками сердца, глаз и т.д. Дети, страдающие синдромом Дауна, отстают от своих сверстников в умственном и речевом развитии [4]. Однако выраженность задержки зависит не только от врожденных причин, но в большой степени от занятий с ребенком, современного подхода к обучению и адаптации таких детей в обществе [5, 6].

Клинико-фенотипические проявления синдрома Дауна, вопросы реабилитации и абилитации этих детей уже хорошо изучены. В то же время по вопросам вакцинопрофилактики в данной группе детей имеются лишь единичные сведения. Дети с синдромом Дауна являются часто болеющими, страдают аллергическими заболеваниями, в связи с чем долгое время остаются непривитыми.

Цель исследования — оценить безопасность и иммунологическую эффективность вакцинации против кори у детей с синдромом Дауна.

Материалы и методы исследования

В 2005–2010 годах на базе Специализированного психоневрологического дома ребенка № 13 и ФГУ НИИДИ ФМБА России привит против кори 41 ребенок с синдромом Дауна в возрасте от 1 года до 6 лет. Вакцинация проведена моновакциной у 12 детей (29,3%), дивакциной — у 21 (51,2%), 8 детей (19,5%) получили Приорикс. Группу сравнения составили 63 ребенка без синдрома Дауна, которые были привиты против кори моновакциной (31 человек — 49,3%), дивакциной (17 детей — 26,9%) и Приориксом (15 детей, 23,8%). Группы были идентичны по полу и возрасту.

По состоянию здоровья дети с синдромом Дауна имели сопутствующую патологию: у всех пищевая аллергия с кожными проявлениями, у 12 детей (29,3%) в виде распространенного алергодерматита, у 16 детей (39%) — гипотрофия, у 21 ребенка (51,2%) — врожденный порок сердца, 13 человек (31,7%) имели патологию глаз (миопии и астигматизм). В группе сравнения указанной патологии выявлено не было.

Вакцинацию осуществляли не ранее чем через месяц после острого заболевания или обострения хронического заболевания. Наблюдение в поствакцинальном периоде проводили с 1 по 30 дни после прививки. Течение вакцинального процесса оценено как гладкое или осложненное, при гладком учитывали выраженность нормальных вакцинальных реакций как слабые, средние или сильные. К нормальному течению вакцинального процесса относили лихорадку и катаральный синдром, развивающиеся с 5-го по 14-й день после прививки и сохраняющиеся в течение 3–5 дней. При отсутствии температуры и других клинических проявлений нормальный вакцинальный процесс счита-

ли бессимптомным. К осложненному относили все интеркуррентные заболевания в течение 1 месяца после вакцинации.

Иммунологическое обследование проведено в лабораториях ФГУ НИИДИ ФМБА до вакцинации, на 14 и 30 дни и включало определение:

1) субпопуляционного состава лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител производства МедБио-Спектр, Москва.

2) пролиферативной активности лимфоцитов в спонтанной и индуцированной фитогемагглютинином (производство Sigma, Швеция) реакции бласттрансформации.

3) уровня цитокинов ИЛ1 β , 4,6, ИФН- γ , ФНО- α в сыворотке крови методом ИФА с коммерческими тест системами фирмы «Протеиновый контур» и «Цитокины», Санкт-Петербург.

4) концентрации иммуноглобулинов классов А (IgA), М (IgM), G (IgG) турбодиметрическим методом с реактивами фирмы Sentinel, Италия

5) общего иммуноглобулина Е (IgE) методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих тест-систем ELISA (ТОО «Полигност», Санкт-Петербург)

6) общего пула ЦИК методом преципитации полиэтиленгликолем (ПЭГ) по Digeon (1977) с 3,5% раствором ПЭГ «Sigma», приготавливаемого на боратном буфере (рН 8,5-8,7) с измерением оптической плотности на фотометре планшетного типа Sunrise фирмы Тесан при длине волны 620 нм.

7) титры специфических противокоревых антител стандартным методом в реакции ИФА. Защитными титрами считали: для кори — более 0,2 МЕ/мл или 1:5 (2,32 в log₂).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Excel для Windows XP по критерию Стьюдента и критерию различия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений поствакцинального периода коревой вакцинации выявил гладкое течение у 97,6% детей с синдромом Дауна, при этом у 7 из 40 детей (17,5%) отмечали нормальные вакцинальные реакции: у 3 — слабые, у 1 — средней силы и у 3 — сильные. У одного из детей с сильной вакцинальной реакцией на 14 день после вакцинации Приориксом отмечалось появление краснухоподобной сыпи, которая сохранялась в течение 3-х дней. Осложненное течение наблюдалось у 1 ребенка (2,4%) и проявилось развитием ОРЗ с 17 дня после вакцинации, осложнившегося острым бронхитом (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика
вакцинального процесса

Вид вакцины	Число привитых	Течение вакцинального процесса			
		гладкое		осложненное	
		абс.	%	абс.	%
Синдром Дауна	41	40	97,6	1	2,4
Группа сравнения	63	58	92,1	5	7,9
Всего	104	98	94,2	6	5,8

В группе здоровых детей поствакцинальных реакций не было, но отмечалось наслоение интеркуррентных заболеваний у 7,9% привитых против кори (5 ОРВИ).

Таким образом, несмотря на наличие основного генетического заболевания и разнообразной сопутствующей патологии, вакцинация живыми вакцинами у детей с синдромом Дауна безопасна.

Исходный иммунологический статус у детей с синдромом Дауна (табл. 2) характеризовался лейкопенией и лимфопенией, достоверным снижением количества Т-лимфоцитов (CD 3+) за счет CD4+, CD8+ клеток и абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20+).

Отмечалась тенденция к увеличению количества активированных клеток (CD25+) и естественных киллеров (CD16+), что, возможно, является компенсаторной реакцией иммунной системы на повторные заболевания. В группе сравнения отмечалась тенденция к снижению CD 3+, CD4+, CD8+, но абсолютные их значения и остальные показатели были в пределах возрастных норм. У детей с синдромом Дауна выявлено существенное снижение общего пула ИГГ, тенденция к снижению ИГМ, при неизменном уровне ИГА. Несмотря на отсутствие истинного дефицита иммуноглобулинов, снижение уровня ИГМ и ИГГ, в совокупности со сниженным числом основных субпопуляций лимфоцитов, является условием для низкого уровня иммунного ответа и наслоения бактериальных инфекций в поствакцинальном периоде.

В динамике поствакцинального периода у детей с болезнью Дауна отмечаются изменения, характерные для коревого инфекционного процесса. К 14 дню коревой вакцинации – достоверное увеличение относительного числа лимфоцитов, CD95+ клеток и тенденция к росту CD20+ клеток. Уровень CD3+, CD4+, CD 25+ оставались неизменными к 14 дню и даже снижались к 30 дню вакцинального периода. Количество CD8+ клеток снижалось к 14 дню и восстанавливалось до исходного уровня к 30 дню после прививки, а число CD16+ лимфоцитов

было меньше, чем исходный уровень на все сроки обследования. Спонтанная РБТЛ оставалась низкой, функциональная активность лимфоцитов в РБТЛ с ФГА снижалась на 14-й день, но восстанавливалась к 30 дню после вакцинации (табл. 3).

Таблица 2

Уровень субпопуляций лимфоцитов
и цитокинов у детей с синдромом Дауна
до вакцинации

Кол-во клеток	Синдром Дауна n=34	Группа сравнения n=52
Лейкоциты	6,15±0,37*	8,37±0,33*
Лимфоциты %	38,04±2,31*	47,09±1,80*
Лимфоциты абс	1,89±0,19*	3,68±0,19*
CD3+ %	41,64 ± 2,42*	49,27±2,59
CD3+ абс	1,27 ± 0,14*	3,37±0,24*
CD4+ %	26,13 ± 1,93	28,93±1,64
CD4+ абс	0,78 ± 0,1*	2,0± 0,17*
CD8+ %	15,75 ± 1,13	19,58±1,09
CD8+ абс	0,54± 0,06*	1,16± 0,09*
CD4+ /CD8+	1,77 ± 0,13	1,55± 0,09
CD16+ %	18,3 ± 2,05	12,47±1,08
CD16+ абс	0,98 ± 0,12	0,78±0,08
CD20+ %	18,65 ± 1,16	20,53±0,94
CD20+ абс	0,51±0,07*	1,16±0,07*
CD25+ %	19,88±1,52	13,94±0,79
CD25+ абс	1,06±0,12*	0,53±0,07*
CD95+ %	21,83±2,02	20,88±0,84
CD95+ абс	1,16±0,10	1,25±0,07
ИГМ	0,77±0,18	1,19± 0,05
ИГГ	5,76±0,43*	9,41±0,37*
ИГА	0,86±0,09	0,87±0,09
ИГЕ	1522,7±444,4*	60,39±12,3*
ИЛ1	1,23±0,25	1,16±0,26
ИЛ4	7,91±2,53	3,0±0,69
ИФНГ	9,63±2,19	5,57±1,05
ИЛ6	138,9±28,4*	9,83±1,14
ФНО	1,18±0,22	0,98±0,31
ЦИК	0,13±0,01	0,12±0,01
РБТЛ сп	2,61±0,26	3,51±0,27
РБТЛ с ФГА	59,43 ± 2,37	65,83±3,47

*р – 0,05 с группой сравнения.

Отмечено повышение цитокинов, характерных для Тх- 2 типа, в частности: ИЛ-4 – к 14 дню, продукции интерлейкинов ИЛ1 и ИЛ6 – к 30 дню вакцинального периода, как и рост общего пула иммуноглобулинов А, М, Е, что коррелировало с

Таблица 3

Интенсивность иммунного ответа у детей с синдромом Дауна при коревой вакцинации

Кол-во клеток	Синдром Дауна n = 21			Группа сравнения n = 37		
	До прививки	14 день	30-й день	До прививки	14-й день	30-й день
Лейкоциты	5,04±0,32*	7,26±0,73	7,2±0,66	9,69±0,62*	8,36±0,57	8,45±0,5
лимфоциты%	32,07±3,23*	48,7±3,41**	49,0±4,14**	45,84±3,31*	48,0±3,12	46,8±2,004
Лимфоциты абс	1,45±0,19*	2,09±0,41	1,99±0,36	3,52±0,31*	3,78±0,37	3,15±0,19
CD3 + %	42,62 ± 2,71*	44,12±3,78	43,0±4,34	54,26±3,2*	59,9±3,14	53,0±3,55
CD3 + абс	1,07 ± 0,11*	2,11±0,31	1,14±0,34	3,99±0,22*	3,56±0,63	3,71±0,61
CD4 + %	27,04 ± 1,22	27,12±1,99	22,27±1,99	31,03±2,27	35,31±2,15	31,69±2,79
CD4 + абс	0,61 ± 0,07*	1,24±0,17	0,88±0,08	2,44± 0,17*	3,21±0,45	2,85±0,35
CD8 + %	15,57 ± 1,45	12,88±0,97	18,77±2,25	19,62±1,51	21,08±1,42	22,09±0,86
CD8 + абс	0,43± 0,06*	0,4±0,07	0,57±0,06	1,34± 0,11*	1,75±0,22	1,67±0,25
CD4 + /CD8 +	1,92 ± 0,17	2,5±0,29	1,6±0,19	1,59± 0,14	1,86±0,15	1,1±0,17
CD16 + %	18,33 ± 2,25	15,4±0,42	14,8±1,28	12,38±1,57	9,29±1,07	13,0 ± 1,68
CD16 + абс	0,44 ± 0,07	0,49±0,06	0,44±0,06	0,65±0,11	0,47±0,02	0,56±0,06
CD20 + %	19,14 ± 1,52	18,69±0,86	17,08±0,93	20,53±1,15	16,46±0,77	18,9±0,98
CD20 + абс	0,59±0,08*	0,99±0,09**	0,59±0,05	1,17±0,09*	1,14±0,14	1,06±0,17
CD25 + %	19,83±2,07	19,6±1,35	17,0±0,91	10,5±0,99	12,0±1,17	14,17±1,01
CD25 + абс	0,56±0,07	0,73±0,13	0,53±0,06	0,60±0,07	0,68±0,05	0,61±0,06
CD95 + %	21,83±2,32	37,4±1,52**	14,2±1,14**	20,88±0,84	26,29±1,72	26,17±2,07
CD95 + абс	1,16±0,10	1,14±0,1	0,45±0,06	1,25±0,07	1,82±0,18	1,29±0,19
ИГМ	0,86±0,21	1,42±0,18	1,6±0,4	1,21± 0,07	1,25±0,07	1,1±0,09
ИГГ	5,65±0,53*	3,5±0,62*	4,23±0,81*	9,76±0,49*	9,79±0,48	9,46±0,43
ИГА	0,91±0,12	1,86±0,49	2,53±0,63	0,84±0,07	0,97±0,13	0,76±0,04
ИГЕ	1351,3±463*	1781,5±586,6*	1523,8±569,6*	69,41±16,83*	123,7±28,8	96,29±21,93
ИЛ1	1,23±0,29	5,51±3,12	5,82±2,95	1,16±0,32	4,1±1,75	1,28±0,18
ИЛ4	7,91±2,91	22,8±10,1	4,24±1,19	3,0±0,85**	8,3±1,14**	-
ИЛ6	138,8±32,7	122,2± 39,3	332,7± 43,3	9,83±1,39	8,43±1,87	10,0±1,86
ИФНГ	12,85±3,35*	90,8±40,7**	49,5±10,7**	4,33±1,19	8,03±1,74	12,97±3,27
ФНО	1,8±0,43	0,78±0,15	1,68±0,35	0,98±0,38	0,90±0,21	0,8±0,12
ЦИК	0,13±0,02	0,15±0,01	0,15±0,01	0,13±0,01	0,17±0,01	0,13±0,01
РБТЛ сп	2,61±0,29	2,41±0,27	1,94±0,23	3,51±0,33	3,95±0,2	2,96±0,15
РБТЛ с ФГА	57,2 ± 3,12	45,1±3,41**	63,0±4,93**	61,77±4,55**	69,58±7,27**	43,69±3,35**

*p – 0,05 с группой сравнения

**p – 0,05 различия внутри группы.

продолжительным, по сравнению со здоровыми, антителообразованием у детей с синдромом Дауна (до 45 дня). Таким образом, изучение динамики иммунологических показателей и уровня антител на 14 и 30 день после вакцинации показало, что, несмотря на транзитное подавление клеточного звена иммунитета, функциональные возможности гуморального звена иммунитета у детей с болезнью Дауна сохранены.

Анализ антителообразования показал, что к 30 дню вакцинального процесса отмечен достоверно больший уровень антител у детей с синдромом Дауна, чем в группе сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Среднегеометрическая величина титров противокоревых антител

Группы детей	Среднегеометрическая величина титров противокоревых антител в динамике (в log2)			
	До прививки	14 день	30 дней	45 дней
Синдром Дауна	0*	2,27±0,32*	5,74±0,63*	6,65±0,75*
Группа сравнения	0*	3,25±0,34*	5,79±0,32*	4,63±0,29

* – различия достоверны в динамике внутри группы.

Известно, что для коревой инфекции характерен сильный и длительный специфический иммунный ответ. Отмечено, что в группе детей с синдромом Дауна уровень антител продолжал повышаться после 30 дня вакцинального периода и достигал максимума на 45 день, тогда как в группе сравнения к 45 дню уровень антител уже снижался.

Таким образом, несмотря на наличие основного генетического заболевания и разнообразной сопутствующей патологии, вакцинация живыми вакцинами у детей с синдромом Дауна – безопасна. Исходный иммунологический статус у детей с синдромом Дауна характеризовался лейкопенией и лимфопенией, достоверным снижением количества Т-лимфоцитов (CD 3+) и абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20+) что в совокупности со снижением общего пуля ИГМ и ИГГ является условием для низкого уровня иммунного ответа и наложения бактериальных инфекций в поствакцинальном периоде. В динамике поствакцинального периода у детей с синдромом Дауна отмечено достоверное увеличение относительного числа лимфоцитов, CD95+ клеток и ИГЕ, тенденция к росту CD20+ клеток к 14-му дню коревой вакцинации и повышение продукции интерлейкинов ИЛ1, ИЛ4

и ИЛ6 и иммуноглобулинов ИГМ, ИГА и ИГЕ к 30 дню вакцинального периода, а также пролонгированное (до 45 дня), по сравнению со здоровыми, антителообразование. Таким образом, несмотря на транзиторное подавление клеточного звена иммунитета, функциональные возможности гуморального звена у детей с болезнью Дауна сохранены и достаточны для эффективного иммунного ответа.

Литература

1. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет / под ред. Ю.И. Барашнева. – М.: «Триада-Х», 2007. – 280 с.
2. Down, J. Observations on an ethnic classification of idiots / J. Down, H. Langdon // Clin. Lect. And reports by the med. and staff of the London hospital. – 1866. – № 3. – P. 259.
3. Lejeune, J. Le mongolism, premier exemple d'aberration autosomique humaine / J. Lejeune, M. Gautier, R. Turpin // Ann. Genet. – 1959. – V.1. – P. 41.
4. Исаев, Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков : руководство / Д.Н. Исаев. – СПб.: Речь, 2003. – С. 50 – 52.
5. Стребелева, Е.А. Формирование мышления у детей с отклонениями в развитии / Е.А. Стребелева. – М.: Гуманитарный издат. центр «ВЛАДОС», 2001. – С. 220.
6. Жиянова, П.Л. Социальная адаптация детей раннего возраста с синдромом Дауна / П.Л. Жиянова: методическое пособие. – М.: «Даунсайд Ап», 2002. – С. 197.

Авторский коллектив:

Каплина Светлана Павловна – кандидат медицинских наук, врач-педиатр, Психоневрологический дом ребенка № 13, г. Санкт-Петербург; тел: 8-911-155-48-60, e-mail: s.kaplina@mail.ru;

Харит Сусанна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»; тел 8-812-234-57-59, e-mail: Kharit-s@mail.ru;

Александрова Екатерина Ильинична – врач-терапевт, поликлиника СПб ГУ, Санкт-Петербург, e-mail: belova@list.ru.