

УДК 61.616.9

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ДИФТЕРИИ, КОРИ, СТОЛБНЯКУ, КОКЛЮШУ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

О.Ю. Устинова, В.Г. Макарова, О.В. Долгих

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

Проведена оценка состояния поствакцинального иммунитета к дифтерии, кори, столбняку, коклюшу у детей с повышенным содержанием химических токсикантов, обусловленным внешнесредовым воздействием. Установлено, что содержание поствакцинальных антител у данной категории детей достоверно ниже показателей детского населения, проживающего в условиях санитарно-гигиенического благополучия среды обитания, а нарушения формирования поствакцинального иммунитета встречаются в 1,5–2,4 раза чаще. Установлена достоверная связь снижения содержания специфических поствакцинальных антител с увеличением в крови концентрации свинца, хрома, марганца и О-крезола.

Ключевые слова: дети, поствакцинальный иммунитет, дифтерия, коклюш, корь, столбняк, внешне-средовое воздействие, химические факторы.

Введение плановой вакцинопрофилактики позволило существенно снизить во многих странах мира заболеваемость целым рядом инфекций. Благодаря вакцинопрофилактике в мире ежегодно предотвращается около 3 млн смертей от коклюша, кори, столбняка, дифтерии [3, 13]. В то же время техногенное загрязнение среды обитания снижает иммунологическую эффективность вакцинопрофилактики у детского населения и может способствовать развитию эпидемического неблагополучия [1, 4, 5, 6, 7, 8, 17].

Ретроспективный анализ эпидемии дифтерии (1993–1996 гг.) показал, что среди заболевших значительный удельный вес составляли привитые лица (74–81 %), что свидетельствует о недостаточном уровне поствакцинального иммунитета у отдельных категорий населения [1, 12]. Среди взрослых, заболевших диф-

терией, процент привитых достигает 65–70 %, а среди детей – более 80 % [11]. Аналогичная картина прослеживается и в отношении коклюша [9]. Продолжают регистрироваться случаи заболевания корью у привитых, в том числе у ревакцинированных [13]. Среди всех заболевших, привитые живой коревой вакциной составляют до 20,5 %, в том числе получившие две дозы вакцины – 13,2 %. В мировой практике описаны случаи заболевания столбняком у привитых [13].

Исследованиями ряда авторов установлено, что техногенное загрязнение среды обитания является одним из ведущих факторов риска формирования у 35–51,9 % детей низкого уровня поствакцинальных антител [8, 14, 15]. На территориях санитарно-гигиенического неблагополучия число детей с максимальным содержанием противодифтерийных антител в 7–8 раз ниже

© Устинова О.Ю., Макарова В.Г., Долгих О.В., 2013

Устинова Ольга Юрьевна (Пермь, Россия) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по учебной работе ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (e-mail: ustynova@fcrisk.ru; тел.: 8(342)236-32-64).

Макарова Венера Галимзяновна (Пермь, Россия) – врач аллерголог-иммунолог ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (e-mail: root@fcrisk.ru; тел.: 8(342)236-32-64).

Долгих Олег Владимирович (Пермь, Россия) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8(342)236-39-30).

аналогичного показателя у лиц, проживающих в относительно благоприятных условиях [9, 14, 16]. По данным литературы у детей 10–14 лет, проживающих на территориях техногенного загрязнения, установлено отсутствие защитных уровней антител к дифтерии в 20–25 % случаев, кори – в 28–37 %, коклюша – у 90 % обследованных [10, 18, 20].

Согласно результатам проведенных исследований загрязнение объектов среды обитания химическими токсикантами техногенного происхождения (свинец, марганец, хром, фенол, ароматические углеводороды) на уровне 1,01–5,0 ПДК_{с.с} формирует повышенное их содержание в крови, в 1,5–5,3 раза превышающее референтный уровень [4, 5, 6, 7]. Повышенное содержание в биологических средах этих токсичных соединений, обусловленное различными путями их поступления в организм (водный, аэрогенный, пищевой и др.), формирует состояние вторичного иммунодефицита [4, 6, 11]. У детей с контаминацией биосред перечисленными токсикантами выше референсных/фоновых уровней установлено снижение относительно физиологической нормы содержания иммунокомпетентных клеток, активно участвующих в формировании поствакцинального иммунитета: абсолютного и относительного содержания зрелых Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4+, CD8+), количества киллерных (CD16+CD56+), антителопродуцирующих (CD19+) клеток и угнетение медиаторов Т_H1 типа, на фоне одновременного повышения CD25⁺, CD95⁺, общей и специфической сенсibilизации (IgE), а также продукции цитокинов Т_H2 типа (IL-4, IL-6) [2, 14, 16]. Снижение иммунологической реактивности сопровождается угнетением неспецифической резистентности организма (снижение абсолютного содержания и функциональной активности фагоцитов на фоне дефицита IgG и IgA), что препятствует формированию полноценного поствакцинального иммунитета [2, 8, 17].

Используемые в настоящее время отечественные диагностические системы для качественной и количественной оценки поствакцинального иммунитета, основанные на реакции агглютинации или пассивной гемагглютинации, не дают адекватного представления о направленности специфических антител к различным компонентам возбудителя и о реальной протективной активности этих антител [19]. Наиболее полно этим требованиям отвечает метод ИФА, основными преимуществами которого являются: высокая чувствительность и специфичность, возможность одновременного исследования большого количества проб с определением специфических антител различных классов – JgA, JgM, JgG, JgE, объективная оценка результатов, простота постановки и возможность использования внутреннего контроля.

Целью исследования являлось изучение связи нарушений поствакцинального иммунитета к дифтерии, кори, столбняку, коклюшу у детей с повышенным содержанием в крови химических токсикантов, обусловленным внешнесредовым воздействием.

Объектом исследования являлись 276 детей в возрасте 4–6 лет, у которых в соответствии с «Национальным календарем прививок» была выполнена плановая профилактика дифтерии, коклюша и столбняка вакциной «АКДС» (базовая вакцинация в возрасте 3, 4, 5 и 6 месяцев жизни и первая ревакцинация в 18 месяцев) и против кори вакциной «ЖКВ», (вакцинация в 12 месяцев, ревакцинация – в возрасте 6 лет) и не имевших поствакцинальных реакций. 219 детей (группа наблюдения) проживали на территории крупного промышленного центра с многопрофильным характером промышленного производства, 57 детей (группа сравнения) – на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия. Группы были сопоставимы по гендерному составу и социально-экономическому статусу семей. Из исследования были исключены дети с патологией, сопровождающейся развитием иммунных нарушений.

Гигиеническая оценка воздействия на атмосферный воздух в зонах проживания детей проводилась на основании анализа количественного состава выбросов промышленных предприятий по данным 2-ТП-воздух. Для оценки качества атмосферного воздуха были использованы официальные данные мониторинговых исследований Росгидромета и результаты собственных натурных исследований качества атмосферного воздуха в зонах экспозиции.

Оценка риска развития у детей нарушений со стороны иммунной системы осуществлялась по стандартизированной методике в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04).

Химико-аналитические исследования содержания металлов (марганец, свинец, хром) в биосубстратах (кровь) и атмосферном воздухе проводилась методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре PERKIN-ELMER-3110 (США) (регистрационный номер в Государственном реестре 14427-95) с атомизацией в пламени и масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой ICP-MS фирмы «Agilent 7500сх» (США) (регистрационный номер в Государственном реестре 24863-08). Исследование содержания фенола и О-крезола в биосубстратах (кровь) и атмосферном воздухе проводилось методом капиллярной газовой хроматографии и парафазного анализа в соответствии с методическими указаниями (МУК 4.1.763-4.1.779-99; МУК 4.1.2102-4.1.2116-06) с использованием газового хроматографа (модель 7890А, регистрационный номер в Государственном реестре 15118-07) (США) и аппаратно-программного комплекса «Хроматэк-Кристалл-5000» (№ ФСР 2009/04091, ТУ 9443-004-12908609-99).

Оценка содержания поствакцинальных антител осуществлялась методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом иммуноанализаторе «ELx808» с использованием:

а) тест-системы «Anti-Diphtheria Toxoid ELISA», предназначенной для количественного определения *in vitro* антител класса IgG (а также классов IgM и IgA) к дифтерийному анатоксину (Diphtheria toxoid) в сыворотке крови, откалиброванной в международных единицах (МЕд) с использованием международной референсной сыворотки NIBSC 91|534 (National Institute for Biological Standards Control, Hertfordshire, England);

б) тест-системы «RIDASCREEN Bordetella IgG ELISA», предназначенной для количественного *in vitro* определения антител класса IgG к коклюшному анатоксину (Bordetella toxoid) в сыворотке крови;

в) тест-системы «Anti-Measles Viruses ELISA (IgG)», предназначенной для количественного *in vitro* определения антител класса IgG (а также классов IgM и IgA) к вирусу кори в сыворотке крови;

г) тест-системы «Anti-Tetanus Toxoid ELISA», предназначенной для количественного *in vitro* определения антител класса IgG к столбнячному анатоксину (Tetanus toxoid) в сыворотке крови, откалиброванной в международных единицах (МЕд) с использованием международной референсной сыворотки (I Международный стандарт антител к столбняку, Human NIBSC Code TE-3).

Оценка состояния поствакцинального иммунитета к дифтерии, коклюшу и столбняку проведена через три, четыре и пять лет после первой ревакцинации АКДС; к возбудителю кори – через три и четыре года после вакцинации и один год – после ревакцинации ЖКВ на основании исследования содержания циркулирующих специфических поствакцинальных антител.

Оценка межгрупповых различий исследуемых показателей проводилась с использованием стандартных методов параметрической статистики. На основе логистических моделей проведена оценка зависимости нарушений формирования поствакцинального иммунитета (содержание поствакцинальных антител ниже протективного уровня) от повышенного (относи-

тельно референсных/фоновых концентраций) содержания в крови химических токсикантов, обусловленного внешнесредовым воздействием. В рамках моделирования по критерию отношения шансов была выполнена оценка недействующих уровней марганца, свинца, хрома и о-крезола на формирование поствакцинального иммунитета к дифтерии, столбняку, коклюшу и кори.

Получены следующие результаты. На территории проживания детей группы наблюдения (крупный промышленный центр с многопрофильным производством) ежегодно в атмосферный воздух от стационарных источников поступает более 900 т загрязняющих веществ (в том числе соединений хрома, марганца, свинца, фенола и крезолов), среди которых вещества 1–3-х классов опасности составляют более 77 % (759,6 т/год).

Натурные исследования атмосферного воздуха в зонах экспозиции позволили идентифицировать в отобранных пробах хром, свинец, марганец – в концентрациях до 1,5 ПДК_{с.с.}, крезолы и фенол – до 2,3–4,0 ПДК_{с.с.}

На территории проживания детей группы сравнения (поселок городского типа) качество атмосферного воздуха соответствовало гигиеническим нормативам как по данным мониторинговых наблюдений, так и по результатам натурных исследований.

В ходе исследований, проведенных на территории проживания детей группы наблюдения, установлен неприемлемый риск развития иммунных нарушений ($HI > 1,0$) при ингаляционном поступлении исследуемых соединений (хром, марганец, свинец). Результаты эпидемиологических исследований выявили причинно-следственную связь между изучаемыми химическими факторами риска и возникновением иммунных нарушений ($ОШ = 2,56$; $ДИ = 1,05–6,26$).

При оценке риска развития иммунных нарушений, связанных с воздействием химических факторов среды обитания, проведенной на территории проживания детей группы сравнения, установлен приемлемый уровень риска ($HI < 1,0$).

В результате химико-аналитических исследований крови детей группы наблюдения установлено, что содержание марганца ($0,021 \pm 0,003$ мг/дм³), свинца ($0,131 \pm 0,013$ мг/дм³), хрома ($0,0191 \pm 0,0035$ мг/дм³), фенола ($0,0494 \pm 0,0071$ мг/дм³) и о-крезола ($0,0143 \pm 0,0046$ мг/дм³) достоверно ($p = 0,01–0,0001$) в 1,4–4,0 раза превышало референтные/фоновые уровни. Кроме того, содержание данных химических веществ было в 1,2–4,9 раза выше аналогичных показателей группы сравнения (марганец – $0,013 \pm 0,0024$ мг/дм³, свинец – $0,109 \pm 0,009$ мг/дм³, хром – $0,0107 \pm 0,0020$ мг/дм³, фенол – $0,0087 \pm 0,0004$ мг/дм³, о-крезол – $0,0033 \pm 0,0012$ мг/дм³; $p = 0,03–0,0001$) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание химических веществ в крови детей, проживающих в различных условиях санитарно-гигиенического благополучия среды обитания, мг/дм³

Вещество	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Марганец	0,021±0,003	0,013±0,0024	0,0001
Свинец	0,131±0,013	0,109±0,009	0,006
Хром	0,0191±0,0035	0,0107±0,0020	0,03
Фенол	0,0494±0,0071	0,0087±0,0004	0,0001
О-крезол	0,0143±0,0046	0,0033±0,0012	0,0001

Примечание: *p* – достоверность различий группы наблюдения и группы сравнения

Анализ среднегрупповых показателей содержания поствакцинальных антител к дифтерии, столбняку, коклюшу и кори показал, что их уровень в обеих исследуемых группах в анализируемые сроки после вакцинации/первой ревакцинации соответствовал протективному. В группе наблюдения уровень поствакцинальных антител к токсину дифтерии составлял: \min – 0,089 Мед/мл (протективный уровень – 0,1–2,0 Мед/мл, $p = 0,82$), \max – 0,365 Мед/мл ($p \leq 0,001$), к анатоксину столбняка – \min – 0,11 Мед/мл (протективный уровень – 0,01–5,0 Мед/мл, $p \leq 0,001$), \max – 0,73 Мед/мл ($p \leq 0,001$), к возбудителю коклюша – \min – 19,13 Ед/мл (протективный уровень – 14,0–18,0 Ед/мл, $p = 0,02$), \max – 39,19 ($p \leq 0,001$), к возбудителю кори – \min – 933,78 Мед/мл (протективный уровень – 200,0–275,0 Мед/мл, $p \leq 0,001$), \max – 1126,43 Мед/мл ($p \leq 0,001$) (табл. 2). В то же время у детей группы наблюдения через 3 года после первой ревакцинации АКДС уровень антител к токсину дифтерии ($0,089 \pm 0,096$ Мед/мл) и анатоксину столбняка ($0,11 \pm 0,09$ Мед/мл) был в 4,8–10,4 раза ниже показателей группы сравнения ($0,429 \pm 0,131$ Мед/мл и $1,14 \pm 0,66$ Мед/мл соответственно; $p = 0,002 \dots 0,0001$); через четыре года – в 1,4 раза ниже к возбудителю коклюша ($30,07 \pm 7,69$ Ед/мл против $43,31 \pm 2,0$ Ед/мл, $p = 0,001$) и во все исследуемые периоды содержание антител к возбудителю кори после вакцинации/ревакцинации ЖКВ было ($1126,43 \pm 166,12$ Мед/мл, $933,78 \pm 132,25$ Мед/мл, $1043,39 \pm 169,8$ Мед/мл) в 1,3–1,6 раза ниже группы сравнения ($1457,87 \pm 142,11$ Мед/мл, $1493,13 \pm 180,94$ Мед/мл, $1314,31 \pm 170,44$ Мед/мл; $p = 0,025 \dots 0,0001$) (табл. 2).

Для углубленной оценки иммунологической эффективности вакцин АКДС и ЖКВ в изучаемых группах была проанализирована частота нарушений формирования поствакцинального иммунитета (табл. 3). Результаты исследования показали, что

у 50–67 % детей группы наблюдения и 21–46 % детей группы сравнения содержание поствакцинальных антител не обеспечивало протективного уровня иммунитета к дифтерии и коклюшу, при этом частота случаев формирования у привитых детей группы наблюдения низких титров поствакцинальных антител была в 1,8–2,0 раза выше группы сравнения ($p = 0,03 \dots 0,0001$), в то время как нарушения противокорьевого поствакцинального иммунитета в обеих группах встречались в единичных случаях (3–6 %). У всех исследованных детей содержание поствакцинальных антител к анатоксину столбняка в анализируемые сроки соответствовало протективному уровню.

В группе наблюдения в исследуемые сроки поствакцинального периода протективный уровень противодифтерийных антител имели только 33–48 % привитых детей, что достоверно в 1,5–2,0 раза меньше группы сравнения ($67–71$ %, $p = 0,003 \dots 0,0001$). Содержание поствакцинальных противокклюшных антител на протективном уровне и выше в группе наблюдения имели только 46–50 % детей, в то время как в группе сравнения таких детей было в 1,5–1,6 раза больше ($70–78$ %, $p = 0,003 \dots 0,0001$). В целом в группе наблюдения количество детей, имеющих низкое содержание поствакцинальных противодифтерийных антител, в 1,8–2,0 раза ($p = 0,001 \dots 0,003$) превышало показатель группы сравнения, а число детей с уровнем противокклюшных антител ниже протективного – в 1,5–2,4 раза ($p = 0,03 \dots 0,0001$) (см. табл. 3). Кроме того, в анализируемые сроки поствакцинального периода (с 3 лет до 5) число детей с содержанием противодифтерийных антител ниже протективного уровня в группе наблюдения увеличивается на 28,9 %, в то время как в группе сравнения только на 13,8 % ($p = 0,03$).

Таблица 2

Содержание поствакцинальных антител у детей с различным уровнем содержания
в крови химических токсикантов техногенного происхождения

Нозология	Период после последней вакцинации/ревакцинации (годы)				Содержание антител				Протективный уровень антител
	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий группы наблюдения			
						с группой сравнения	с защитным уровнем антител		
Дифтерия (Мед/мл)	3,22±1,18	3,40±0,68	0,79	0,089±0,016	0,429±0,131	0,0001	0,82	0,1–2,0	
	4,50±0,26	4,24±0,22	0,13	0,365±0,084	0,264±0,154	0,25	< 0,001		
	5,16±0,38	5,10±0,20	0,83	0,289±0,089	0,261±0,120	0,71	< 0,001		
Столбняк (Мед/мл)	3,22±1,18	3,40±0,68	0,79	0,11±0,09	1,14±0,66	0,002	< 0,001	0,01–5,0	
	4,50±0,26	4,24±0,22	0,13	0,73±0,19	0,68±0,44	0,83	< 0,001		
	5,16±0,38	5,10±0,20	0,83	0,51±0,17	0,50±0,22	0,94	< 0,001		
Коклюш (Ед/мл)	3,22±1,18	3,40±0,68	0,79	19,13±4,19	21,83±10,19	0,62	0,02	14–18	
	4,50±0,26	4,24±0,22	0,13	30,07±7,69	43,31±2,0	0,001	< 0,001		
	5,16±0,38	5,10±0,20	0,83	39,19±10,07	35,89±18,84	0,76	< 0,001		
Корь (Мед/мл)	0,91±0,15	1,11±0,17	0,08	1126,43±166,12	1457,87±142,11	0,003	< 0,001	200–275	
	3,88±0,54	3,98±0,76	0,83	933,78±132,25	1493,13±180,94	0,0001	< 0,001		
	4,84±0,17	4,94±0,12	0,34	1043,39±169,8	1314,31±170,44	0,025	< 0,001		

Таблица 3

Частота нарушений формирования защитного уровня поствакцинального иммунитета у детей с различным уровнем содержания в крови химических токсикантов техногенного происхождения (%)

Нозология	Период после последней вакцинации/ревакцинации (годы)		Группа наблюдения			Группа сравнения			Достоверность различий			
	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий	Ниже защитного уровня	Соответствует защитному уровню	Выше защитного уровня	Ниже защитного уровня	Соответствует защитному уровню	Выше защитного уровня	p^1	p^2	p^3
Дифтерия	3,22±1,18	3,40±0,68	0,79	52	46	2	29	71	0	0,003	0,001	–
	4,50±0,26	4,24±0,22	0,13	52	48	0	46	54	0	0,44	0,44	–
	5,16±0,38	5,10±0,20	0,83	67	33	0	33	67	0	0,001	0,001	–
Столбняк	3,22±1,18	3,40±0,68	0,79	0	100	0	0	100	0	–	1,0	–
	4,50±0,26	4,24±0,22	0,13	0	99	1	0	100	0	–	0,99	–
	5,16±0,38	5,10±0,20	0,83	0	100	0	0	100	0	–	1,0	–
Коклюш	3,22±1,18	3,40±0,68	0,79	50	8	42	21	7	71	0,0001	0,9	0,0001
	4,50±0,26	4,24±0,22	0,13	53	3	43	30	26	44	0,003	0,0001	0,02
	5,16±0,38	5,10±0,20	0,83	50	32	18	27	57	16	0,03	0,001	0,73
Корь	0,91±0,15	1,11±0,17	0,08	3	3	94	0	20	80	0	0,0001	0,001
	3,88±0,54	3,98±0,76	0,83	0	1	99	6	0	94	–	–	0,87
	4,84±0,17	4,94±0,12	0,34	0	0	100	0	0	100	–	–	–

Примечание: p^1 – достоверность различий частоты формирования поствакцинального иммунитета ниже протективного уровня у детей группы наблюдения и группы сравнения;

p^2 – достоверность различий частоты встречаемости протективного уровня поствакцинальных антител у детей группы наблюдения с группой сравнения;

p^3 – достоверность различий частоты формирования поствакцинального иммунитета выше протективного уровня у детей группы наблюдения и группы сравнения.

Изучение показателей системного иммунитета позволило установить у детей, проживающих в условиях антропогенного загрязнения среды обитания, достоверно более низкое, относительно группы сравне-

ния, абсолютное содержание лимфоцитов CD19+ и CD16+56+ ($p = 0,01...0,001$) и сывороточного иммуноглобулина А ($p = 0,02$) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели системного иммунитета у детей у детей с различным уровнем содержания в крови химических токсикантов техногенного происхождения

Показатель	Физиологический уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Процент фагоцитоза (%)	35–60	56,0±2,5	56,5±4,5	0,92
Фагоцитарное число (у.е.)	0,8–1,2	1,05±0,08	1,0±0,09	0,40
Фагоцитарный индекс (у.е.)	1,5–2,0	1,85±0,08	1,70±0,12	0,06
Абсолютный фагоцитоз ($10^9/\text{дм}^3$)	0,964–2,988	2,541±0,247	2,170±0,323	0,07
CD3+-лимфоциты отн. (%)	55–84	67,5±2,0	66,5±6,5	0,89
CD3+-лимфоциты абс. ($10^9/\text{дм}^3$)	0,690–2,540	2,037±0,213	2,160±0,276	0,48
CD3+CD4+-лимфоциты отн. (%)	31–60	34,5±2,5	38,0±4,0	0,64
CD3+CD4+-лимфоциты абс. ($10^9/\text{дм}^3$)	0,410–1,590	1,047±0,132	1,233±0,166	0,08
CD3+CD8+-лимфоциты отн. (%)	13–41	25,5±2,0	23,0±3,0	0,71
CD3+CD8+-лимфоциты абс. ($10^9/\text{дм}^3$)	0,190–1,140	0,773±0,089	0,757±0,112	0,82
CD19+-лимфоциты отн. (%)	6–25	13,5±1,5	17,0±2,5	0,52
CD19+-лимфоциты абс. ($10^9/\text{дм}^3$)	0,090–0,660	0,417±0,065	0,545±0,079	0,01
CD16+56+-лимфоциты отн. (%)	5–27	15,5±2,5	8,0±1,5	0,16
CD16+56+-лимфоциты абс. ($10^9/\text{дм}^3$)	0,090–0,590	0,463±0,084	0,253±0,05	0,001
CD3+CD25+-лимфоциты отн. (%)	5,5	4,5±0,5	4,5±0,5	1,0
CD3+CD25+-лимфоциты абс. ($10^9/\text{дм}^3$)	0,155	0,136±0,023	0,154±0,021	0,26
IgA (г/дм ³)	2,0–2,8	1,14±0,07	1,29±0,11	0,02
IgM (г/дм ³)	1,0–1,6	1,09±0,04	1,17±0,09	0,1
IgG (г/дм ³)	12,0–16,0	10,01±0,33	10,25±0,73	0,35

Примечание: *p* – достоверность различий показателей системного иммунитета у детей группы наблюдения и группы сравнения.

Анализ показателя отношения шансов изменения уровня поствакцинального специфического иммунитета при различном уровне токсикантной нагрузки позволил установить достоверную связь снижения содержания JgG к дифтерийному анатоксину при увеличении в крови концентрации свинца (недействующий уровень – 0,04 мг/дм³; $R_2 = 0,09$; $p \leq 0,0001$) и

О-крезола (недействующий уровень – 0,0 мг/дм³; $R_2 = 0,48$; $p \leq 0,0001$) (рис. 1, 2).

Кроме того, установлено достоверное снижение содержания JgG к возбудителю коклюша при увеличении в крови концентрации хрома (недействующий уровень – 0,004 мг/дм³; $R_2 = 0,76$; $p \leq 0,0001$) (рис. 3), марганца (недействующий уровень – 0,011 мг/дм³; $R_2 = 0,80$; $p \leq 0,0001$) (рис. 4).

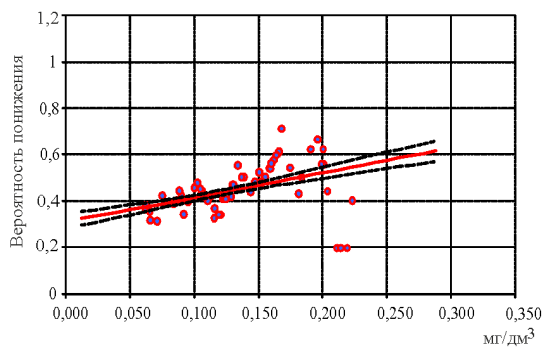


Рис. 1. Связь снижения содержания поствакцинального JgG к дифтерийному анатоксину при увеличении в крови концентрации свинца

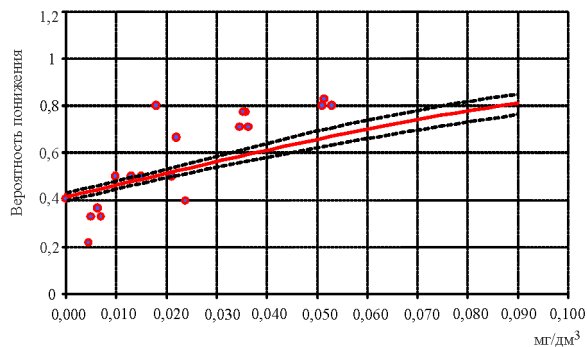


Рис. 2. Связь снижения содержания поствакцинального JgG к дифтерийному анатоксину при увеличении в крови концентрации О-крезола

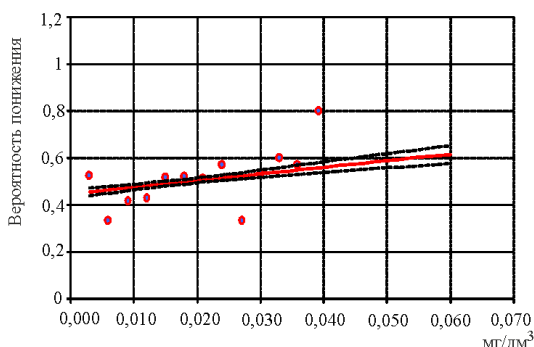


Рис. 3. Связь снижения содержания поствакцинального JgG к возбудителю коклюша при увеличении в крови концентрации хрома

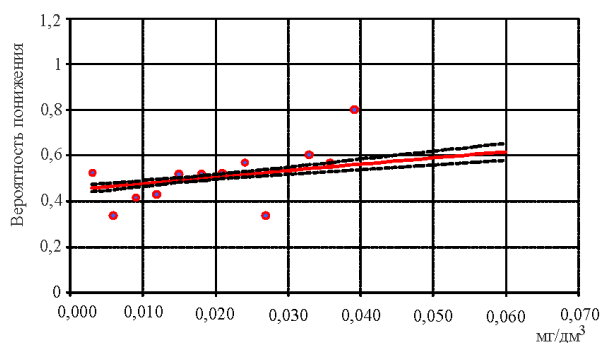


Рис. 4. Связь снижения содержания поствакцинального JgG к возбудителю коклюша при увеличении в крови концентрации марганца

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У детей с повышенным содержанием в крови химических токсикантов (марганец, свинец, хром, фенол, О-крезол), обусловленным внешнесредовым воздействием, через 3–5 лет после вакцинации/первой ревакцинации вакцинами АКДС и ЖКВ содержание поствакцинальных антител в 1,3–10,4 раза ниже относительно показателей детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия среды обитания.

2. Нарушения формирования поствакцинального иммунитета (уровень поствакцинальных антител ниже протективного) у детей с повышенным содержанием в крови марганца, свинца, хрома, фенола, О-крезола встречаются в 1,5–2,4 раза чаще относи-

тельно детей с содержанием химических токсикантов на уровне референсных/фоновых значений.

3. Абсолютное содержание антителопродуцирующих (CD19+) клеток у детей с повышенным содержанием в крови химических токсикантов техногенного происхождения достоверно ниже показателя у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия среды обитания.

4. Установлена достоверная связь снижения содержания специфических поствакцинальных антител при увеличении в крови концентрации свинца, хрома, марганца и О-крезола.

Список литературы

1. Брико Н.И. Политика и механизмы принятия решений в области иммунопрофилактики в РФ: доклад на III ежегодном Всерос. конгрессе по инфекционным болезням [Электронный ресурс]. – М., 2011. – URL: <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>.
2. Васнева Ж.П., Беляева Л.В., Шапошникова С.В. Напряженность поствакцинального гуморального иммунитета у детей // Организационные, диагностические и лечебные аспекты деятельности учреждений здравоохранения: сб. науч. тр. – Воронеж, 2005. – С. 187–190.
3. Зверев В.В., Юминова Н.В. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. – 2000. – № 11 (5). – С. 10–11.
4. Влияние полиметаллических загрязнений объектов окружающей среды на изменение микроэлементного состава биосред у детей / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, Л.В. Плахова, Г.Н. Суетина // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С. 11.
5. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кирьянов Д.А. Оценка адаптационно-приспособительных реакций у детей в условиях хронического воздействия химических факторов // Экология человека. – 2005. – № 9. – С. 29–31.
6. Обоснование максимально недействующей концентрации формальдегида в крови детей, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, О.В. Долгих, Т.В. Карнажицкая // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 101–104.
7. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания: руководство / под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
8. Ильина С.В. Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на эффективность вакцинопрофилактики у детского населения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2008. – 24 с.
9. Коклюш на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения окружающей среды / С.В. Ильина, М.А. Дронова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 18–21.
10. Вакцинопрофилактика полиомиелита живой полиовакциной в условиях экологического неблагополучия / Ильина С.В., Степаненко Л.А. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 56, № 7. – С. 48–50.
11. Инфекция и техногенное загрязнение: Подходы к управлению эпидемиологическим процессом / Е.Д. Савилов, С.И. Колесников, Г.Н. Красовский; Рос. акад. мед. наук, Сиб. отд., Вост.-Сиб. науч. центр, Ин-т эпидемиологии и микробиологии. – Новосибирск: Наука, 1996. – 188 с.
12. Каральник Б.В., Маркова С.Г. Экологические аспекты АКДС-вакцинации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 12. – С. 34–38.
13. О реализации мероприятий третьего этапа Программы ликвидации кори в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, Е.Б. Ежлова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 4–10.
14. Оскирко А.А. Неспецифическая медико-экологическая реабилитация как путь повышения специфического иммунитета против дифтерии в периоды между плановыми ревакцинациями // Педиатрия. – 1997. – № 2. – С. 110–111.
15. Попова А.Ю. Влияние загрязнения окружающей среды хлорированными бифенилами на неспецифическую резистентность и поствакцинальный иммунитет: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 23 с.
16. Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А. Донозологическая диагностика в проблеме «окружающая среда – здоровье населения» // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 3–5.
17. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хайтов Р.М. Ожидаемые события в развитии вакцинопрофилактики до 2020–2030 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 2. – С. 105–111.
18. Скачков М.В., Верещагин Н.Н. Особенности эпидемического процесса на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 3. – С. 14–18.
19. Селезнева Т.С. Влияние вакцинопрофилактики на эпидемический процесс управляемых инфекций в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 2. – С. 6–11.
20. Фельдблюм И.В. Вакцинопрофилактика как жизнеспасающая технология и инструмент демографической политики // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 2. – С. 14–16.

References

1. Briko N.I. Politika i mehanizmy prinjatija reshenij v oblasti immunoprofilaktiki v RF: doklad na III Ezhegodnom Vseros. kongresse po infekcionnym boleznyam [The policy and the mechanisms of decision-making in the field of immunoprophylaxis in the Russian Federation]. Moscow, 2011, available at: <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>.

2. Vasneva Zh.P., Beljaeva L.V., Shaposhnikova S.V. Naprjazhennost' postvakcinal'nogo gumoral'nogo immuniteta u detej [Post-vaccination humoral immunity stress in children]. *Sbornik nauchnyh trudov «Organizacionnye, diagnosticheskie i lechebnye aspekty dejatel'nosti uchrezhdenij zdavoohranenija»*, Voronezh, 2005, pp. 187–190.
3. Zverev V.V., Juminova N.V. Jefferektivnost' vakcinacii protiv kori i jepidemicheskogo parotita [The effectiveness of vaccination against measles and mumps]. *Vakcinacija. Novosti vakcinoprofilaktiki*, 2000, vol. 11, no. 5, pp. 10–11.
4. Zajceva N.V., Ulanova T.S., Plahova L.V., Suetina G.N. Vlijanie polimetallicheskih zagrzaznenij ob#ektov okruzhajushhej sredy na izmenenie mikrojelementnogo sostava biosred u detej [The impact of polymetallic pollution of the environment on changes in the content of trace elements in biological media in children]. *Gigiena i sanitarija*, 2004, no. 4, pp. 11.
5. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Kir'janov D.A. Ocenka adaptacionno-prisposobitel'nyh reakcij u detej v uslovijah hronicheskogo vozdejstvija himicheskikh faktorov [An assessment of adaptive responses in children chronically exposed to chemical factors]. *Jekologija cheloveka*, 2005, no. 9, pp. 29–31.
6. Zajceva N.V., Ulanova T.S., Dolgih O.V., Karnazhickaja T.V. Obosnovanie maksimal'no nedejstvujushhej koncentracii formal'degida v krvi detej, prozhivajushhih na territorijah s razlichnoj antropogennoj nagruzkoj [The justification of the no observed effect concentration of formaldehyde in children's blood in areas with different levels of anthropogenic pollution]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 2010, vol. 27, no. 1, pp. 101–104.
7. Zajceva N.V., Ustinova O.Ju., Aminova A.I. Gigienicheskie aspekty narushenija zdorov'ja detej pri vozdejstvii himicheskikh faktorov sredy obitanija: rukovodstvo [Hygienic aspects of health disorders in children exposed to chemical environmental factors: guidelines]. Ed. N.V. Zajceva. Perm': Knizhnyj format, 2011. 489 p.
8. Il'ina S.V. Vlijanie tehnogennoho zagrzaznenija okruzhajushhej sredy na jefferektivnost' vakcinoprofilaktiki u det'skogo naselenija: avtoref. diss. ... doktora medicinskih nauk [The influence of anthropogenic pollution on the effectiveness of preventive vaccination in children: summary of the thesis ... of Dr. of Med. Sciences]. Irkutsk, 2008. 24 p.
9. Il'ina S.V., Dronova M.A. [et al.] Kokljush na territorijah s vysokim urovnem tehnogennoho zagrzaznenija okruzhajushhej sredy [Pertussis in areas with high levels of technogenic environmental pollution]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*, 2007, no. 1, pp. 18–21.
10. Il'ina S.V., Stepanenko L.A. [et al.] Vakcinoprofilaktika poliomielita zhivoj poliovakcinoj v uslovijah jekologicheskogo neblagopoluchija [Preventive vaccination against poliomyelitis using a live polio vaccine in environmentally unfavorable areas]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2005, vol. 56, no. 7, pp. 48–50.
11. Savilov E.D., Kolesnikov S.I., Krasovskij G.N. Infekcija i tehnogennoe zagrzaznenie: Podhody k upravleniju jepidemiologicheskimi processom [Infection and technogenic pollution: approaches to the management of the epidemiological process]. Novosibirsk: Nauka, 1996. 188 p.
12. Karal'nik B.V., Markova S.G. Jekologicheskie aspekty AKDS-vakcinacii [Environmental aspects of DPT vaccination]. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*, 1991, no. 12, pp. 34–38.
13. Onishhenko G.G., Ezhlova E.B. [et al.] O realizacii meroprijatij tret'ego jetapa Programmy likvidacii kori v Rossijskoj Federacii [On the implementation of the third stage of The Measles Elimination Program in the Russian Federation]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*, 2011, no. 3, pp. 4–10.
14. Oskirko A.A. Nespecificheskaja mediko-jekologicheskaja rehabilitacija kak put' povyshenija specificheskogo immuniteta protiv difterii v periody mezhdju planovymi revakcinacijami [Non-specific health and environmental rehabilitation as a way to increase specific immunity against diphtheria over the periods of time between routine revaccination]. *Pediatrics*, 1997, no. 2, pp. 110–111.
15. Popova A.Ju. Vlijanie zagrzaznenija okruzhajushhej sredy hlorirovannymi bifenilami na nespecificheskuju rezistentnost' i postvakcinal'nyj immunitet: avtoref. diss. ... kand. med. nauk [The impact of environmental pollution with chlorinated biphenyls on non-specific resistance and post-vaccination immunity: summary of the thesis ... of PhD in Medicine]. Moscow, 1997. 23 p.
16. Rahmanin Ju.A., Revazova Ju.A. Donozologicheskaja diagnostika v probleme «okruzhajushhaja sreda – zdorov'e naselenija» [Pre-nosological diagnosis in the «environment – human health» problem]. *Gigiena i sanitarija*, 2004, no. 6, pp. 3–5.
17. Semenov B.F., Zverev V.V., Haitov R.M. Ozhidaemye sobytija v razvitii vakcinoprofilaktiki do 2020–2030 gg. [Upcoming events in the development of preventive vaccination up to the years 2020-2030]. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*, 2010, no. 2, pp. 105–111.
18. Skachkov M.V., Vereshhagin N.N. Osobennosti jepidemicheskogo processa na territorijah s razlichnym urovnem antropogennoj nagruzki [The features of the epidemic process in areas with different levels of anthropogenic pollution]. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*, 2004, no. 3, pp. 14–18.
19. Selezneva T.S. Vlijanie vakcinoprofilaktiki na jepidemicheskij process upravljaemyh infekcij v Rossijskoj Federacii [The impact of preventive vaccination on the epidemic process of vaccine preventable infections in the Russian Federation]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*, 2002, no. 2, pp. 6–11.
20. Fel'dbljum I.V. Vakcinoprofilaktika kak zhiznesberegajushhaja tehnologija i instrument demograficheskoi politiki [Preventive vaccination as a life-saving technology and a tool of population policy]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, 2011, no. 2, pp. 14–16.

POST-VACCINATION IMMUNITY AGAINST DIPHTHERIA, MEASLES, TETANUS AND PERTUSSIS IN CHILDREN EXPOSED TO ENVIRONMENTAL CHEMICAL FACTORS

O.Yu. Ustinova, V.G. Makarova, O.V. Dolgikh

Federal Budget Scientific Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies",
Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya St, 614045

An assessment of post-vaccination immunity against diphtheria, measles, tetanus and pertussis in children with increased levels of chemical toxicants, caused by environmental exposure was conducted. It was determined that the levels of post-vaccination antibodies in this group of children were significantly lower than those in children living in environmentally favorable areas and that disorders in the development of post-vaccination immunity were observed 1.5 to 2.4 times more often. A true relationship between a decrease in the levels of specific post-vaccination antibodies and an increase in the levels of lead, chromium, manganese and o-cresol in the blood was identified.

Keywords: children, post-vaccination immunity, diphtheria, pertussis, measles, tetanus, environmental exposure, chemical factors.

© Ustinova O.Yu., Makarova V.G., Dolgikh O.V., 2013

Ustinova Olga Yurievna (Perm, Russia) – DSc in Medicine, Professor Deputy Director for Healthcare Services, the Federal Budget Scientific Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies" (email: ustinova@fcrisk.ru; tel.: 8 (342) 236-32-64).

Makarova Venera Galimzyanovna (Perm, Russia) – Allergist-Immunologist, the Federal Budget Scientific Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies" (email: root@fcrisk.ru; tel.: 8 (342) 236-32-64).

Dolgikh Oleg Vladimirovich (Perm, Russia) – DSc in Medicine, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostics, the Federal Budget Scientific Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies" (email: oleg@fcrisk.ru; tel.: 8 (342) 236-39-30).