

## Клинико-иммунологические аспекты применения инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких

И.В. Кучко, В.М. Семенов

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

## Clinical and immunological aspects of application of inactivated influenza vaccines on patients with pulmonary tuberculosis

I.V. Kuchko, V.M. Semenov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологических особенностей течения туберкулеза легких после вакцинации против гриппа. Проведено изучение реактогенности и иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин (Флюарикс, Гриппол) у 166 больных различными клиническими формами туберкулеза легких. Изучены особенности клинического течения туберкулеза легких после вакцинации против гриппа, определены уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ ) в сыворотках крови больных туберкулезом легких до и после вакцинации против гриппа. Вакцинация против гриппа больных различными клиническими формами туберкулеза легких гриппозными инактивированными вакцинами не оказывает влияния на клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, биохимические и гематологические показатели, не ухудшает течения основного заболевания. Гриппозные вакцины обладают слабой реактогенной активностью у больных туберкулезом органов дыхания, о чем свидетельствуют отсутствие у большинства вакцинированных больных общих и местных реакций, поствакцинальных осложнений. У 75,9% пациентов вакцинальный процесс сопровождается нормальной температурной реакцией. Наиболее частыми поствакцинальными реакциями у больных туберкулезом является кратковременный подъем температуры тела до субфебрильных цифр. У большинства больных туберкулезом легких вырабатывается специфический протективный иммунитет к вирусу гриппа, способный защитить данную категорию больных. Защитный титр антител ( $\geq 1:40$ ) после вакцинации к серотипу  $H_1N_1$  вируса гриппа А составил 95,1%, к серотипу  $H_3N_2$  вируса гриппа А – 81,9%, к вирусу гриппа В – 94,4%. После вакцинации в сыворотках крови привитых к серотипам вируса гриппа А и гриппа В наблюдается статистически достоверное ( $p < 0,0001$ ) нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное у лиц с низким исходным уровнем антител ( $\leq 1:20$ ). Высокая иммуногенная активность инактивированных гриппозных вакцин Флюарикс и Гриппол у больных туберкулезом легких подтверждается высоким процентом 4-кратной сероконверсии после вакцинации (76,39% – 37,50% – 55,56%). Уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в сыворотках крови больных туберкулезом легких до и после вакцинации не изменяются.

### Summary

The aim of our study was the assessment of clinical and immunological peculiarities of the course pulmonary tuberculosis after influenza vaccination. We have conducted the study of immune response and adverse reactions capability of inactivated influenza vaccines (Fluarix, Grippol) in 166 patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis. We have studied the peculiarities of clinical course of TB of lungs after flu vaccination; also we determined the levels of cytokines (IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ ) in blood sera of patients with pulmonary tuberculosis before and after vaccination. Vaccination for flu doesn't influence the clinical and X-ray dynamics of TB process, its biochemical and hematological indicators in patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis. Also it doesn't deteriorate the course of the main disease. The influenza vaccines are of low adverse activity in patients ill with pulmonary tuberculosis, what is evidenced by absence of general and local adverse reactions and post-vaccination complications in the majority of patients. In 75,9% of patients the process of vaccination was accompanied by normal body temperature. The most frequent post-vaccination reactions were short-term rise of body temperature to the subfebrile level. The majority of patients with tuberculosis developed the specific protective immunity to influenza virus, what is capable to protect of infectioning the presented group of patients. The frequency of protective titer of antibodies ( $\geq 1:40$ ) after vaccination to serotype  $H_1N_1$  of type A virus was 95,1%, to serotype  $H_3N_2$  - 81,9%, and to type B virus - 94,4%. After vaccination one can observe statistically reliable ( $p < 0,0001$ ) increase of antibodies titers in blood serum of those who was vaccinated for influenza viruses of A and B types; by the way, this increase was the most remarkable in patients with low basic levels of antibodies ( $\leq 1:20$ ). The high immunogenic activity of inactivated influenza vaccines Fluarix and Grippol in patients with pulmonary tuberculosis is proved by high percentage of 4x seroconversion after vaccination (76,39% – 37,50% – 55,56%). The levels of IL-2, IL-4 and IFN- $\gamma$  in blood sera of patients with pulmonary tuberculosis weren't changed before and after vaccination.

**Ключевые слова**

Гриппозная вакцина, туберкулез легких, титр антител, ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ , вирус гриппа.

**Keywords**

Influenza vaccine, pulmonary tuberculosis, titer of antibodies, IL-2, IL-4 and IFN- $\gamma$ , influenza virus.

На сегодняшний день вопросы профилактики гриппа остаются актуальными среди групп повышенного риска заболевания, особенно среди лиц старше 65 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы, в том числе и туберкулезом легких [1, 2, 3]. Иммунопрофилактика гриппа в нашей стране также ориентирована на приоритетную защиту людей из группы повышенного риска, особенно лиц пожилого возраста и пациентов с хроническими соматическими заболеваниями. При охвате прививками 70-80% данной категории больных наблюдается снижение заболеваемости гриппом на 33-36%, количества осложнений – на 75-90%, смертности – на 74- 95% [4, 5]. При введении инактивированных вакцин лицам из групп риска показана их высокая иммуногенность, удовлетворительная стимуляция специфического иммунитета и безопасность [1, 6, 7, 8]. Однако в нашей стране опыт вакцинации против гриппа пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе и больных туберкулезом легких, ограничен, что связано с недостаточно изученными вопросами формирования иммунитета к вирусу гриппа, с возможным риском развития поствакцинальных осложнений, ухудшения течения основного заболевания при применении гриппозных вакцин.

Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологических особенностей течения туберкулеза легких после вакцинации против гриппа.

**Материал и методы**

Вакцинация против гриппа проводилась в предэпидемический период инактивированной гриппозной тривалентной полимер-субъединичной вакциной Гриппол и очищенной расщепленной вакциной Флюарикс. Антигенный состав вакцин соответствовал эпидемической ситуации и рекомендациям ВОЗ на сезон вакцинации против гриппа. В состав субъединичной вакцины кроме поверхностных протективных антигенов гемагглютинаина и нейраминидазы вирусов гриппа типов А ( $H_1N_1$ ), А ( $H_3N_2$ ) и В входил иммуностимулятор полиоксидоний, об-

ладающий адьювантной активностью [9]. Вакцины вводили однократно внутримышечно в дельтовидную мышцу в дозе 0,5 мл. Всего провакцинировано 166 пациентов различными клиническими формами туберкулеза легких в возрасте от 17 до 71 года, находившихся на стационарном лечении в ВОКПТД и БОТБ. Среди них мужчин было – 123 (74,1%), женщин – 43 (25,9%). В структуре клинических форм преобладали различные клинико-рентгенологические варианты инфильтративного туберкулеза легких (74,1%) – 123 больных. Диссеминированный туберкулез легких диагностирован – у 18 (10,84%), очаговый – у 9 (5,42%), фиброзно-кавернозный – у 9 (5,42%), другие формы туберкулеза – у 7 (4,22%) пациентов.

Наличие частоты и интенсивности общих и местных постпрививочных реакций регистрировали в течение 5-7 дней в результате медицинского наблюдения за привитыми. При этом учитывали проявления местной реакции: болезненность, покраснение и припухлость в месте введения, возникновение инфильтратов, абсцесса и лимфангоита, болезненность и увеличение регионарных лимфоузлов. Общую реакцию организма на введение вакцин оценивали на основе сведений о температурной реакции, частоте нарушений общего состояния привитых (головная боль, неудовлетворительное самочувствие), а также на основе симптомов патогенетических для гриппозной инфекции (насморк, кашель, гиперемия зева, заложенность носа и пр.). При этом повышение температуры тела от  $37,1^\circ$  до  $37,5^\circ\text{C}$  включительно служило показателем слабой общей реакции, от  $37,6^\circ$  до  $38,5^\circ\text{C}$  – средней, от  $38,6^\circ\text{C}$  и выше – сильной. При наличии местной реакции регистрировали размер гиперемии, инфильтрата, а также наличие или отсутствие болезненности кожи в месте введения вакцины. Наличие гиперемии, инфильтрата до 2,5 см включительно служило показателем слабой местной реакции, гиперемии более 2,5 см, а также инфильтрата до 5 см включительно – показателем средней реакции, инфильтрата более 5 см (независимо от размеров ги-

переименование) - показателем сильной местной реакции. До вакцинации и через 20 дней после вакцинации всем пациентам был проведен общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Всем вакцинированным через 1 месяц после вакцинации выполнено рентгенологическое обследование (обзорная рентгенография или рентгенкомпьютерное исследование) органов грудной клетки, изучена туберкулиновая чувствительность путем выборочной постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л 88 больным из числа вакцинированных и 42 лицам контрольной группы, не вакцинированным. Иммуногенную активность оценивали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике на основе результатов исследования порций сывороток крови, собранной до иммунизации и через 14 дней после введения вакцин. В качестве антигенов для постановки серологических реакций использовали диагностикумы, созданные на основе штаммов вирусов гриппа А ( $H_1N_1$ ), А ( $H_3N_2$ ) и В. Оценку антигенной активности гриппозных вакцин проводили по числу диагностических приростов титров антител (в 4 раза и более), динамике уровня средних геометрических титров антител (СГТА), уровню серологической защиты путем определения процента лиц с титрами специфических антител 1:40 и выше до и после вакцинации. Исследовалось содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в сыворотках крови 43 больных туберкулезом легких до и после вакцинации против гриппа. Изучение цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем, производимых фирмой «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) и «BIOSOURCE» (Бельгия). Все количественные показатели были обработаны методами вариационной статистики. Достоверность различий нормально распределенных данных определяли по  $t$  - критерию Стьюдента-Фишера, остальных - по критерию  $\chi^2$ , значимыми считали различия при их достоверности более 95% ( $p < 0,05$ ), использовали также методы непараметрической статистики (ранговый корреляционный анализ Спирмена, ранговый тест знаков, анализ по критерию Манна-Уитни,

анализ по критерию Крускала-Уоллиса). Для всех статистических расчетов использовали программный пакет STATISTICA v. 6.0 [10].

### Результаты и обсуждение

В результате наблюдения за характером общих и местных реакций на введение вакцин отмечено, что у большинства больных туберкулезом легких (75,9%) вакцинальный процесс сопровождался нормальной температурной реакцией. У 34 (20,5%) после вакцинации наблюдалась слабая температурная реакция до  $37,5^\circ\text{C}$ . У 5 больных (3%) через 24 часа после вакцинации была зарегистрирована температурная реакция средней степени выраженности. Лишь у 1 пациента (0,6%) отмечена сильная температурная реакция. Симптомы нарушения общего состояния (насморк, головная боль) регистрировали у 1,2% пациентов. Местные реакции после вакцинации у больных туберкулезом легких наблюдались у 6,6% пациентов и выражались в болезненности кожи в месте инъекции, гиперемии. Длительность температурных реакций, нарушений общего состояния, местных реакций не превышала во всех случаях 24-48 часов. При наблюдении за привитыми поствакцинальные осложнения не выявлены. При сопоставлении данных гематологического обследования, проведенного до и через 20 дней после вакцинации, изменений в общем анализе крови не отмечено. Среднее количество лейкоцитов после вакцинации составило  $7,22 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ , что достоверно не отличалось от данного показателя до вакцинации ( $7,57 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p > 0,05$ ). При анализе показателя СОЭ установлено, что данный показатель до вакцинации составил  $21,18 \pm 1,35$  мм/ч, что было достоверно выше, чем после вакцинации ( $17,39 \pm 1,07$  мм/ч,  $p = 0,00001$ ). Количество эритроцитов после вакцинации было достоверно выше, чем до вакцинации,  $4,16 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$  и  $4,22 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ , при  $p = 0,019$ . Уровень гемоглобина также оказался достоверно выше после вакцинации ( $133,89 \pm 1,05$  г/л и  $136,52 \pm 0,93$  г/л,  $p = 0,0014$ ). Достоверных различий при анализе других показателей гемограммы (цветного показателя крови, лейкоцитарной формулы) до и после вакцинации в основной и контрольной группе не установлено. Разница между показателями общего

анализа мочи, протеинограммы до и после введения вакцин либо не выявлялась, либо была статистически недостоверна. Лишь уровень общего белка оказался несколько выше после вакцинации ( $72,73 \pm 0,65$  и  $74,35 \pm 0,55$ ,  $p=0,012$ ). Средний размер папулы при постановке пробы Манту в основной группе до вакцинации составил  $10,55 \pm 0,44$  мм, после вакцинации –  $10,42 \pm 0,41$  мм. Достоверных различий между этими показателями не выявлено. При рентгенологическом обследовании через 1 месяц после проведенной вакцинации ухудшения течения специфического процесса не наблюдалось. Проведенный анализ сроков нормализации температуры тела, общего состояния, исчезновения симптомов интоксикации, сроков абациллирования, закрытия полостей распада, сроков стационарного лечения в основной и контрольной группе также не выявил достоверных отличий в обеих группах. Большинство вакцинированных больных туберкулезом легких было абациллировано через 2-3 месяца полихимиотерапии, средние сроки закрытия полостей распада составляли 3-4 месяца.

Напряженность гуморального иммунного ответа к антигенам вируса гриппа А типов ( $H_1N_1$ ,  $H_3N_2$ ) и В оценивали до иммунизации и на 14 день от проведенной вакцинации у 59 больных туберкулезом легких, вакцинированных Флюарикс, и 85 пациентов, привитых Грипполом, методом РТГА. При исследовании довакцинного уровня иммунитета у значительной части привитых ( $52,1-67,4\%$ ) были выявлены антитела в защитном титре к тому или иному исследуемому типу вируса гриппа. В большинстве случаев это был пороговый уровень (1:40), хотя у отдельных лиц уровень антител достигал 1:80 и выше к разным типам вируса. Высокий процент иммунных лиц можно объяснить длительной одновременной циркуляцией этих типов вируса гриппа в предыдущие годы [11], а также наличием вакцинации в анамнезе. Особый интерес также представляло сравнить силу иммунного ответа у больных туберкулезом легких, имеющих исходный защитный уровень антител к вирусу гриппа, и у «неиммунных» ранее лиц. Так, частота значительного (4-кратного) повышения титров антител у исходно «серонегативных» и «серопозитивных» лиц несколько различались. Количе-

ство лиц с 4-кратным нарастанием титра было достоверно выше у ранее «неиммунных» лиц. Высокий уровень 4-х кратной сероконверсии среди «серонегативных» лиц также наблюдался рядом исследователей, однако эти данные касаются здоровых лиц или пациентов с другой соматической патологией [12]. Так, при определении количества лиц с защитным титром антител до вакцинации в целом по группе титр антител выше защитного к штамму вируса гриппа А ( $H_1N_1$ ) составил  $52,08 \pm 4,18\%$ , к штамму вируса гриппа А ( $H_3N_2$ ) –  $67,36 \pm 3,92\%$ , к вирусу гриппа В –  $60,42 \pm 4,09\%$ . В результате исследований парных сывороток крови 144 больных туберкулезом легких на 14 день после вакцинации методом РТГА защитный титр антител ( $\geq 1:40$ ) достоверно вырос к серотипу  $H_1N_1$ ,  $H_3N_2$  вируса гриппа А и вирусу гриппа В. К серотипу  $H_1N_1$  процент лиц с защитным титром антител составил  $95,14 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,0001$ ), к серотипу  $H_3N_2$  вируса гриппа А –  $81,94 \pm 3,22\%$  ( $p = 0,004$ ), к вирусу гриппа В –  $94,44 \pm 1,92\%$  ( $p < 0,0001$ ).

Необходимо отметить, что после вакцинации в сыворотках крови привитых к серотипам вируса гриппа А и гриппа В наблюдали статистически достоверное ( $p < 0,0001$ ) нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное у лиц с низким исходным уровнем антител ( $\leq 1:20$ ). Кратность нарастания титров антител в этой группе к штамму вируса гриппа А ( $H_1N_1$ ) составила – 21,4; к штамму вируса гриппа А ( $H_3N_2$ ) – 6,2; к вирусу гриппа В – 9,3. В группе с исходным уровнем антител 1:40 и выше кратность нарастания титров антител составила к штамму вируса гриппа А ( $H_1N_1$ ) – 3,9; к вирусу гриппа В – 2,0. Частота 4-х кратного прироста титров антител к серотипу вируса гриппа А ( $H_1N_1$ ) составила –  $76,39 \pm 3,55\%$ ; к серотипу вируса гриппа А ( $H_3N_2$ ) –  $37,50 \pm 4,05\%$ ; к вирусу гриппа В –  $55,56 \pm 4,16\%$ . Частота 4-х кратного прироста титров антител через 14 дней после вакцинации также была достоверно выше у лиц с низким исходным уровнем антител ( $91,30\% - 74,47\% - 87,72\%$ ) в сравнении с группой с исходным титром антител 1:40 и выше ( $62,67\% - 19,59\% - 34,48\%$ ), при  $p < 0,0001$ . При этом в обеих группах частота 4-х кратного прироста антител к штамму вируса гриппа А ( $H_3N_2$ ) была самой низкой. Результаты исследования сывороток крови привитых представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследования сывороток крови у привитых лиц до и после вакцинации с использованием диагностикомов из штаммов вируса гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), А (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), В (n=144)

Группа	Исходный уровень АТ	Число лиц с парными сыворотками	Из них с 4-х кратными сероконверсиями (%)	Средний титр антител	
				до вакцинации	после вакцинации
1. А (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )	≤1:20	69	91,30±3,42	11,86±0,52	256,55±31,21
2. А (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )	≥1:40	75	62,67±5,62	119,04±18,29	463,13±21,70
1. А (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	≤1:20	47	74,47±6,43	13,43±0,73	81,19±25,47
2. А (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	≥1:40	97	19,59±4,05	170,63±19,76	89,05±19,24
1. В	≤1:20	57	87,72±4,39	11,86±0,58	111,09±16,80
2. В	≥1:40	87	34,48±5,13	93,07±8,26	184,06±15,88

Средний геометрический титр антител (СГТА) к вирусам гриппа также определяли отдельно у пациентов, не имевших защитного уровня антител (1:20 и меньше), и пациентов с наличием протективного уровня антител (1:40 и более). В результате проведенных исследований и анализа полученных данных установлено, что в группе лиц с низким исходным уровнем антител среднегеометрический титр антител к вирусу гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) увеличился с 11,86 до 256,55, т.е. в 21,6 раза, к вирусу гриппа А (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) – с 13,43 до 81,19, т.е. увеличился в 6,1 раза, к вирусу гриппа В – с 11,86 до 111,09 (в 9,4 раза). В группе лиц с защитным уровнем антител также наблюдалось повышение среднегеометрического уровня антител после вакцинации. Так, СГТА к вирусу гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) в группе с высоким исходным уровнем антител увеличился с 119,04 до 463,13 (в 3,9 раза), к вирусу гриппа В – с 93,07 до 184,06 (в 2,0 раза). К вирусу гриппа А (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) СГТА незначительно снизился с 170,63 до 89,05 (в 0,5 раза), что также наблюдалось рядом исследователей при вакцинации лиц без сопутствующей патологии [11]. СГТА в группе исходно «серонегативных» и «серопозитивных» лиц до и после вакцинации достоверно выше наблюдались после вакцинации (p<0,0001).

Динамика среднегеометрического уровня антител среди привитых в целом по группе с низким исходным уровнем антител к вирусу гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) и В была достоверно ниже, чем в группе с высоким исходным уровнем антител (p<0,0001), СГТА к вирусу гриппа А (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) достоверно не отличались у пациентов с исходно высоким и низким уровнем антител.

Мы провели анализ корреляционных зависимостей методом ранговых корреляций между исходным уровнем антител к вирусу гриппа и уровнем 4-х кратной сероконверсии у больных туберкулезом легких. При корреляционном анализе была установлена значимая корреляционная зависимость между исходным уровнем антител и 4-х кратной сероконверсией у больных туберкулезом после вакцинации. Данную зависимость иллюстрируют результаты статистического (корреляционного) анализа, приведенные в таблице 2.

Методом иммуноферментного анализа проведено количественное определение в сыворотках крови больных туберкулезом легких до и после вакцинации против гриппа уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ в соответствии с инструкциями по применению тест-систем. Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 2

Взаимосвязь между уровнем антител к вирусам гриппа А и В до вакцинации и 4-х кратной сероконверсией

Титр АТ к вирусу гриппа до вакцинации	4-х кратная сероконверсия к вирусам	Коэффициент корреляции Спирмена
A (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> ) ≤1:20	A (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )	r = 0,3369 n=144 p<0,0001
A (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> ) ≥1:40	A (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )	r = - 0,3369 n=144 p<0,0001
A (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ) ≤1:20	A (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	r = 0,5315 n=144 p<0,0001
A (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ) ≥1:40	A (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	r = - 0,5315 n=144 p<0,0001
B ≤1:20	B	r = 0,5239 n=144 p<0,0001
B ≥1:40	B	r = - 0,5239 n=144 p<0,0001

Таблица 3

Уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ в сыворотках крови больных туберкулезом до и после вакцинации

Цитокины	До вакцинации		После вакцинации		
	N	Вся группа	N	Вся группа	Контроль
ИЛ-2, пг/мл	n = 37	390,26±20,42	n = 37	397,20±19,14	n = 5 452,91±84,13
ИЛ-4, пг/мл	n = 40	798,09±86,14	n = 41	693,93±79,30	n = 6 429,65±43,69
ИФН-γ, пг/мл	n = 43	71,21±11,54	n = 42	66,13±8,20	n = 5 16,21±8,57

При сравнении уровней цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ) в сыворотках крови больных туберкулезом до и после вакцинации ранговым тестом знаков достоверных отличий не установлено. Как видно из представленных в таблице 3 данных, уровень ИЛ-2 в сыворотках крови больных туберкулезом органов дыхания до вакцинации составил 390,26±20,42, что достоверно не отличалось от данного показателя после вакцинации (397,20±19,14, p>0,05). Уровень ИЛ-4 в сыворотках крови больных туберкулезом легких до вакцинации также достоверно не отличался от уровня ИЛ-4 после вакцинации (798,09±86,14 и 693,93±79,30, p>0,05). Показатели ИФН-γ до вакцинации также оказались недостоверно выше в сравнении с показателями после вакцинации (71,21±11,54 и 66,13±8,20, p>0,05). При сравнении уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ в сыворотках крови больных туберкулезом легких основной и контрольной группы достоверных различий не получено.

## Выводы

1. Инактивированные гриппозные вакцины обладают слабой реактогенной активностью у больных различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания, о чем свидетельствуют отсутствие у большинства больных общих и местных реакций, поствакцинальных осложнений. У 75,9% пациентов вакцинальный процесс сопровождается нормальной температурной реакцией. При применении гриппозных вакцин поствакцинальные местные реакции у больных туберкулезом легких регистрируются у 6,6% пациентов, симптомы нарушения общего состояния – у 1,2% пациентов.

2. У большинства больных туберкулезом легких вырабатывается специфический протективный иммунитет к вирусу гриппа, способный защитить данную категорию больных. Защитный титр антител (≥1:40) после вакцинации к серотипу H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> вируса гриппа А наблюдается в 95,1% случаев, к серотипу H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> вируса гриппа А

– 81,9%, к вирусу гриппа В – 94,4%. После вакцинации к серотипам вируса гриппа А и гриппа В в сыворотках крови привитых наблюдается статистически достоверное ( $p < 0,0001$ ) нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное у лиц с их низким исходным уровнем ( $\leq 1:20$ ). Высокая иммуногенная активность гриппозной инактивированной сплит-вакцины (Флюарикс) и полимер - субъединичной (Гриппол) у больных различными клиническими формами туберкулеза легких подтверждается 4-кратной сероконверсией после вакцинации в

группах исходно серонегативных и серопозитивных лиц (76,39% – 37,50% – 55,56%).

3. Уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ ) в сыворотках крови больных туберкулезом до и после вакцинации достоверно не изменяются. Вакцинация против гриппа больных различными клиническими формами туберкулезом легких гриппозными инактивированными вакцинами не оказывает влияния на клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, биохимические и гематологические показатели.

## Литература

1. Nichol K.L. et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New England J. of Medicine* 1994; 22:778-84.
2. Костинов М.П., Костинова Т.А., Золотарева Т.А. Возможности вакцинации против гриппа пациентов группы риска. *Лечащий врач* 2000; 10:52-53.
3. Семенов Б.Ф., Баранов А.А. Вакцинопрофилактика при нарушениях здоровья. М.: Союз педиатров России; 2001.
4. Zei T, Neri M, Iorio AM. Immunogenicity of trivalent subunit and split influenza vaccines (1989-90 winter season) in volunteers of different groups of age. *Vaccine* 1991; 9: 613-7.
5. Ahmed A.H., Nicholson K.G., Nguyen-Van-Tam J.S. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995; 346:591-95.
6. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Власова Л.Н. и соавт. Сравнительное изучение реактогенности и иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста. *Журн. Микробиологии.* 2000; 5:40-45.
7. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляева А.Л. и соавт. «Гриппол» – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа. *Иммунология.* 2000; 2:39-42.
8. Руденко Л.Г. Этиология и специфическая профилактика гриппа. Л.: 1979; 55-59.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и соавт. Полиоксидоний – иммуномодулятор нового поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 1999; 3:3-6.
10. Betty R. Kirkwood and Jonathan A.C. Sterne. *Medical Statistics.* Blackwell Science, 2006, 501 p.
11. Исаева Е.И., Колобухина Л.В., Ровнова З.И. и соавт. Клинико-иммунологическая характеристика больных гриппом в сезон 1996-1997 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1999; 6:10-15.
12. Kunzel W., Glathe H., Engelman H., Van Hoeke Ch. Kinetix of humoral immune reactions to the tri-valent inactivated splited flu vaccina in patients previously inoculated and undergoing the primary vaccination. *Medical J. of Russia* 1999; Vol.14 12:577-579.