

© Коллектив авторов, 2007

И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Л.И. Краснопрошина, Е.А. Курбатова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИНЫ ИММУНОВАК ВП-4 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ГУ Научный Центр здоровья детей РАМН, НИИ вакцины и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Патогенетическую основу бронхиальной астмы (БА) у детей в большинстве случаев составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции [1, 2]. Полагают, что их развитие связано с преобладанием Th2-клеточного иммунного ответа над Th1-ответом, возникающим под воздействием экзогенных аллергенов, при этом снижение Th1-клеточного иммунного ответа в раннем возрасте может быть связано с недостаточной бактериальной антигенной стимуляцией [3]. У детей с БА более старшего возраста отмечается склонность к частым острым респираторным заболеваниям (ОРЗ) вирусного происхождения и формированию хронических очагов бактериальной инфекции, которые нередко индуцируют возникновение обострения БА [4–6]. Бактериальные вакцины могут стимулировать Th1-клеточный иммунный ответ и тем самым снижать Th2-ответ и связанную с ним продукцию IgE и уменьшать частоту интеркуррентных острых респираторных инфекционных заболеваний и обострений очагов хронической инфекции [7–12].

Разработанная в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН и разрешенная к применению в практике здравоохранения (приказ МЗ РФ №270 от 17.11.1993) [13] поликомпонентная вакцина Иммуновак ВП-4 создана из антигенных комплексов, извлеченных из *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, при этом подбор штаммов был основан на феномене общности антигенов у различных условно-патогенных микроорганизмов. входящие в состав этого препарата антигенные комплексы 4-х микроорганизмов обеспечивают стимуляцию специфического иммунитета, а также обладают иммуномодулирующими свойствами, повышая естественную сопротивляемость организма.

Целью данной работы явилось изучение терапевтической эффективности поликомпонентной бактериальной вакцины Иммуновак ВП-4 при БА у детей. Под наблюдением и обследованием находились 90 детей с atopической БА в возрасте от 1,5 до 14 лет: 23 ребенка до 6 лет и 67 детей – старше 6 лет. У 27 детей имело место тяжелое и у 63 больных – среднетяжелое течение БА. У 40% больных продолжительность болезни была до 3-х лет, у 32% – от 3-х до 5-и лет и у 28% – более 5-и лет. Основную группу детей с БА, получавших наряду с базисной про-

тивовоспалительной терапией лечение Иммуновак ВП-4, составили 50 больных. Остальные дети, получавшие только базисную противовоспалительную терапию (кромоны, ингаляционные глюкокортикостероиды), составили группу сравнения. 15 практически здоровых детей составили контрольную группу при исследовании иммунного статуса.

Частые ОРЗ были отмечены у 40 (44%), повторные бронхиты и пневмонии – у 14 (15,6%), хронический тонзиллит – у 15 (15,6%) детей. Основному заболеванию сопутствовали atopический дерматит у 14 (15,6%), аллергический ринит у 12 (13,5%), рецидивирующий отит у 5 (5,5%) детей.

У 5 детей, страдающих БА, имела место хроническая патология: по одному случаю хронического бронхита, хронической пневмонии, хронического гастродуоденита, хронического гепатита, хронического пиелонефрита.

Из всех находившихся под наблюдением детей с БА изучение эффективности Иммуновака ВП-4 было начато у 50 больных, полный курс лечения получили 45 детей (5 пациентам иммунотерапия по разным причинам была отменена), повторный курс через 11–12 месяцев получили 6 детей.

В табл. 1 представлена схема лечения Иммуновак ВП-4. Мы применяли назально-оральный метод приема препарата (также существует парентеральный метод лечения препаратом), курс терапии составил 30 ± 2 дня.

Проводимое через 1 неделю после окончания иммунотерапии иммунологическое обследование включало исследование клеточного и гуморального иммунитета – определение уровней в сыворотке крови IgA, IgG, IgM методом лазерной нефелометрии, общего IgE методом иммуноферментного анализа, определение уровней гемагглютининов к антигенам стафилококка, протея, клебсиеллы и кишечной палочки, определение Т- и В-лимфоцитов периферической крови и их субпопуляций методом проточной цитометрии: определение CD3-зрелых лимфоцитов, CD4-хелперов/индукторов, CD8-супрессоров/цитотоксических клеток, CD16-естественных киллеров (NK-клетки), CD72 (В-лимфоциты), CD25-лимфоидных клеток, несущих рецепторы к IL2, определение содержания интерлейкинов IL4, IL5, IL8, TNF α , INF γ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Микробиологические методы обследования включали посев слизи из зева на флору.

Оценка терапевтического эффекта как положительного считалась при уменьшении количества обострений бронхиальной астмы за год или их отсутствии (хороший результат лечения), а также при значительно более легком течении обострений (удовлетворительный результат). Результат лечения оценивался как неудовлетворительный в случае, если частота обострения и тяжесть течения БА не изменились.

Положительный результат лечения после 1-го курса лечения Иммуноваком ВП-4 был отмечен у 32 (71,1%), после 2-го курса – у 4 (66,6%) больных. Из 29 больных со среднетяжелым течением БА положительный терапевтический эффект был выявлен у 22 (75,86%), у детей с тяжелым течением БА (16 больных) – у 10 (62,5%) пациентов, леченных Иммуноваком ВП-4. Положительный результат лечения детей группы сравнения отмечался у 26 детей (65%).

Из 32 детей с БА, у которых был достигнут положительный результат лечения Иммуноваком ВП-4, у 17 (53,1%) больных был отмечен удовлетворительный и у 15 (46,9%) – хороший результат. Положительный результат лечения имел место в основном за счет уменьшения частоты обострений БА и снижения тяжести обострений, который был наиболее выражен в первые 6 месяцев наблюдения за больными, что проявилось в уменьшении в 2 раза количества детей с частыми приступами БА.

При наблюдении за детьми с БА, леченными Иммуноваком ВП-4, в течение 12 месяцев после завершения терапии этим препаратом, было отмечено уменьшение частоты приступов БА в 3,1 раза.

Из 50 детей с БА у 14 (28%) при лечении Иммуноваком ВП-4 было отмечено возникновение побочных явлений, проявившихся ринитом у 3, кожным зудом – у 2, аллергической сыпью – у 2, у 7 детей – обострением БА. В связи с возникшим обострением БА 5 больным лечение Иммуноваком ВП-4 было прекра-

щено. Остальным детям после снятия побочных явлений лечение Иммуноваком ВП-4 было продолжено.

Иммунотерапия детей с БА Иммуноваком ВП-4 способствовала снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями. До вакциноотерапии 30 детей основной группы 5–6 раз в год болели острыми респираторными инфекциями и только 8 детей – после применения Иммуноваком ВП-4 (66,6% и 17,8% соответственно). 5 детей не болели острыми респираторными инфекциями в течение всего года после иммунотерапии, в то время как в контрольной группе только один ребенок имел подобный результат.

При сравнении частоты возникновения ОРЗ на протяжении одного года до и в течение одного года после проведения иммунотерапии Иммуноваком ВП-4 было отмечено ее снижение в 3 раза, в основном в первые 6 месяцев наблюдения (в 5 раз).

При анализе исходных показателей иммуноного ответа больных БА детей были отмечены достоверно высокий уровень общего IgE, достоверно низкий уровень IgG, IgA в сыворотке крови, тенденция к снижению в периферической крови лимфоидных клеток, несущих на своей поверхности CD4+ антигены, а также тенденция к увеличению числа клеток, несущих рецепторы к IL2.

Проведенная вакциноотерапия Иммуноваком ВП-4 способствовала повышению содержания IgA и IgG ($p > 0,001$) в сыворотке крови, также отмечалась тенденция к снижению уровня общего IgE в сыворотке крови. Кроме того, исследование в динамике цитокинового статуса у 25 детей с БА, получавших Иммуновак ВП-4, и у 12 детей группы сравнения выявило значительно высокий исходный уровень IL4, IL5, IL8, TNF α , выраженный дефицит INF γ в обеих группах (табл. 2). После лечения Иммуноваком ВП-4 мы отмечали тенденцию к снижению уровней IL4, IL5, IL8, TNF и повыше-

Таблица 1

**Схема лечения бактериальной вакциной Иммуовак ВП-4
детей с бронхиальной астмой комбинированным
назально-оральным методом**

День введения	Дозировка	Способ введения	Примечание
1-й день	1 капля	назально	Последующие введения проводятся, если нет местных или общих реакций в виде ринита, удушья, субфебрилитета.
2-й день	2 капли (1+1)	назально	
3-й день	4 капли (2+2)	назально	
5-й день*	0,5 мл	орально	Препарат во вскрытой ампуле хранению не подлежит
9-й день	1,0 мл	орально	
13-й день	2,0 мл	орально	
17-й день	4,0 мл	орально	
21-й день**	4,0 мл	орально	

* интервал между оральными введениями 3–5 суток; ** курс лечения вакцины можно продлить до 8 введений орально в дозе 4,0 мл (курс вакциноотерапии считается законченным при введении 5 доз орально).

Таблица 2

Содержание некоторых цитокинов у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии

Группы детей	IL4, pg/ml		IL5, pg/ml		IL8, pg/ml		TNF α , pg/ml		INF γ , pg/ml	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа (n=25)	48,31±3,85	36,71±3,34*	17,17±5,1	14,94±4,85*	68,03±13,23	66,89±8,73	31,47±4,03	28,24±5,89	4,45±0,38	7,14±0,81*
Группа сравнения (n=12)	48,59±3,14	47,43±3,37	18,73±4,17	16,32±5,19	55,66±14,56	61,34±9,15	30,96±4,17	32,34±4,98	4,41±0,58	4,89±1,12
Контрольная группа (n=15)	20,8±0,21		2,77±0,2		3,61±0,42		3,03±1,13		9,6±0,9	

Здесь и в табл. 3 и 4: * достоверность различия показателей по сравнению со значениями в этой группе до терапии.

нию содержания INF γ в сыворотке крови.

Выявленные изменения в системе цитокинов опосредуют, как известно, перестройку клеточного звена иммунитета, что мы наблюдали на примере повышения содержания показателей CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, CD25+ в периферической крови при исходно низких значениях и снижением их – при исходно высоких ($p > 0,001$). У 56% детей с БА было отмечено увеличение количества CD25+ клеток в периферической крови, что в известной мере может рассматриваться как следствие возможной гиперпродукции IL2 на вводимые с лечебной целью бактериальные антигены, входящие в состав Иммуновака ВП-4.

Вакцина оказывала иммуномодулирующее действие на CD8+ (супрессорно-цитотоксическую субпопуляцию лимфоцитов) при исходных значениях его вне границ $M \pm 0,5\delta$ (табл. 3). Выявилась зависимость эффективности лечения Иммуноваком ВП-4 и динамики клеток, несущих маркеры CD8+. Из 24 детей, имевших динамику в показателях маркеров CD8+, 23 ребенка (95,8%) имели положительный терапевтический эффект. При отсутствии выраженных изменений количества клеток с маркером CD8+ вероятность положительного терапевтического эффекта составляет 33,3%. Таким образом, субпопуляционный анализ иммунокомпетентных клеток с использованием моноклональных антител при наличии динамики количества лимфоцитов с маркерами CD8+ через 1 неделю после окончания лечения позволяет прогнозировать положительный клинический эффект иммунотерапии иммуноваком-ВП-4 с вероятностью 95,8%.

При определении уровней гемагглютинирующих антител к антигенам, входящих в состав Иммуновака ВП-4, было установлено, что после проведения вакцинотерапии этим препаратом у детей

с исходно низкими титрами антител отмечалось достоверное их увеличение к антигенам *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, через 7–12 месяцев; у детей с исходно высоким уровнем антител к антигенам *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* в результате вакцинотерапии происходило достоверное их снижение через 7–12 месяцев (табл. 4). Установлено, что после проведения курса вакцинотерапии у больных БА детей с исходно низкими титрами антител отмечалось существенно значимое их увеличение к антигенам *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* через 7–12 месяцев. Было также выявлено, что у больных с исходно высоким уровнем антител к антигенам *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* в результате вакцинотерапии отмечалось достоверно их снижение через 7–12 месяцев. Следует отметить, что тенденция к снижению исходно высоких титров антител и повышению исходно сниженных их показателей наблюдалась уже от момента окончания курса иммунотерапии.

Исследование состава микрофлоры у больных БА детей показало, что количество патогенной флоры после лечения Иммуноваком ВП-4 снизилось: умень-

Таблица 3

Влияние Иммуновака ВП-4 на исходно сниженные и исходно высокие показатели клеток с маркером CD8+

Группы больных	n	До лечения	После лечения
CD8 исходно ниже $M - 0,5\delta$	18	18,54±0,9	23,48±3,42*
CD8 исходно выше $M + 0,5\delta$	12	35,11±2,9	25,04±4,94*

Таблица 4

**Динамика уровня гемагглютининов к бактериальным антигенам под влиянием
1-го курса лечения Иммуноваком ВП-4 у детей с бронхиальной астмой
в зависимости от исходного уровня**

Сроки наблюдения	Группы детей	Титры антител к антигенам (обратные)							
		Staphylococcus aureus		Proteus vulgaris		Klebsiella pneumoniae		Escherichia coli	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
До лечения	1-я	22	12,3±2,1	19	12,0±2,1	20	6,2±1,1	25	10,7±2,0
	2-я	17	49,8±12,9	20	56,0±13,6	19	21,6±5,5	14	36,5±6,7
Через 0–1 мес	1-я	20	22,7±12,6	17	15,5±7,7	18	7,4±2,2	21	14,8±6,7
	2-я	16	38,0±10,2	18	50,8±17,5	17	23,0±9,2	14	28,5±11,9
Через 2–6 мес	1-я	17	22,3±9,4*	15	21,3±10,6*	18	7,0±1,9	22	20,2±12,3
	2-я	13	33,5±19,3	14	30,5±9,9*	12	21,6±9,7	8	27,0±14,9
Через 7–12 мес	1-я	12	24,6±5,3**	11	30,0±6,4*	12	18,0±4,9*	14	22,2±18,6
	2-я	8	28,0±6,2*	9	33,7±14,3*	8	20,5±16,3	6	22,0±12,0*

* 1-я группа – с исходно низкими титрами антител, 2-я группа – с исходно высокими титрами антител.

шилось число больных, выделявших *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, увеличилось количество выделителей сапрофитной флоры.

Таким образом, результаты выполненных нами исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии Иммуновака ВП-4 на течение БА у детей. Применение его способствует снижению заболеваемости острыми респираторными вирусными

инфекциями и связанных с ними обострений этого заболевания. Достижимый от применения указанной вакцины положительный эффект у детей с БА может быть связан с иммуномодулирующим действием на хелперно-супрессорный клеточный ответ, гуморальный ответ, а также на специфический по отношению к бактериальным антигенам гуморальный иммунный ответ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003: 320.
2. Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медицина, 1999: 350.
3. Детская аллергология. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М.: Гэотар-Медиа, 2006: 687.
4. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение атопических болезней у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002: 25.
5. Fernandez-Benitez M. The role of infection in asthma. J. Allergologia et Immunopathologia. 2001; 29, 3: 147–151.
6. Holt P.G. Infections and the development of allergy. Toxicol. Letters. 1996; 86: 205–210.
7. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М., 2000: 118.
8. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.В. Цитокиновый статус у детей с аллергическими болезнями и частыми острыми респираторными инфекциями. Медицинская иммунология. 2006; 8, 2–3: 198.
9. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.В. Контролируемое исследование эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. Пульмонология. 1995; 2: 55–61.
10. Bergman K. Systemische, orale und lokale immunisierung der atemnege durch bakterielle impstoffe. Acad. Allergol and Clinical immunol. Berlin (West). 1989; 9: 17–22.
11. Wybran J., Libin M., Schadene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in human by bacterial extracts. Lungs. 1990; 8: 720–725.
12. Краснопрошина Л.И., Мокроносова М.А., Слатинова О.В., Сходова С.А. Гуморальный иммунный ответ у пациентов с бронхолегочными заболеваниями при проведении иммунотерапии. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2001; 2: 49–53.
13. Семенов В.Ф., Егорова Н.В., Семенова И.В. и др. Терапевтические вакцины. Рос. мед. вест. 2000; 3: 26–32.