

## ПРЕМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ С ПОЗИЦИИ ИММУНОЛОГА

© 2019 г. Е. П. Фошина\*, О. В. Слатинова, Т. А. Серова,  
С. Ю. Конаныхина, В. П. Афиногенова

\*E-mail: kite6@yandex.ru

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

Поступила: 28.02.2019. Принята: 12.03.2019

Комбинированная терапия пероральным бактериодизатом и вакцинации против пневмококковой инфекции у часто болеющих детей оказывает более выраженное иммуномодулирующее действие на факторы адаптивного и врожденного иммунитета по сравнению с моновакцинацией.

**Ключевые слова:** вакцинотерапии, бактериальный лизат, врожденный, адаптивный, мукозальный иммунитет

DOI: 10.31857/S102872210006988-1

Адрес: 105064 Москва, Мал Казенный пер. д. 5а. ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова», лаборатория иммунологических методов исследования, Фошина Елена Петровна.

Тел: 8916 1166230(моб)

E-mail: kite6@yandex.ru

Авторы:

**Фошина Е. П.**, к.м.н., зав. лаборатории иммунологических методов исследования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Москва, Россия;

**Слатинова О. В.**, к.б.н., с.н.с. лаборатории иммунологических методов исследования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Москва, Россия;

**Серова Т. Н.**, к.б.н., в.н.с. лаборатории иммунологических методов исследования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Москва, Россия;

**Конаныхина С. Ю.**, к.м.н., с.н.с. лаборатории иммунологических методов исследования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Москва, Россия;

**Афиногенова В. П.**, к.м.н., с.н.с. лаборатории иммунологических методов исследования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Москва, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди объективных предпосылок частых респираторных инфекций у детей можно выделить функциональную незрелость иммунной системы, аллергический тип реагирования, которые приводят к недостаточному и неадекватному иммунному ответу. Высокой профилактической эффективностью в отношении пневмококковой, (актуальной в этиологическом плане) рекомендовали вакцины. Доказано, что у часто

и длительно болеющих детей с хронической и рецидивирующей инфекционной патологией бронхолегочной системы через год после вакцинации против *Str. pneumoniae*, его носительство снижается в 3,7 раза [1]. Но иммунизация не предохраняет от носительства иных бактериальных патогенов: при рецидивах среднего отита у ранее вакцинированных детей в воспалительном экссудате были обнаружены *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, а также серотипы пневмококка, не входившие в состав вакцины. (11А и 15А) [2]. Другой проблемой иммунизации остается ее эффективность, увеличение антителообразования. Изучение специфического антителообразования в этих же группах показало, что у детей с аллергическими заболеваниями не вырабатываются антитела до 18,4%, среди часто болеющих – 5,8%. Отсутствие выработки специфических антител ассоциировалось со снижением В-клеток, низким исходным уровнем IgА, IgG, а также увеличением IgЕ после прививки и отсутствием увеличения продукции ИФНγ, ФНОα, ИЛ-1β. [3]. В настоящее время имеются препараты иммуностропного действия, нормализующие взаимоотношения Th1 и Th2 звеньев иммунитета, способные переключать их активность, т.е. влиять на ключевые иммунологические механизмы специфического антителообразования. К таким относятся иммуномодуляторы

бактериального происхождения, в т.ч. бактериальные лизаты.

**Цель работы:** сравнительный анализ показателей системного и мукозального иммунитета у детей с рекуррентными инфекциями на фоне моно- и комбинированной терапии препаратами бактериального происхождения.

В исследовании приняли участие 104 ребенка в возрасте от 4 до 14 лет с частыми респираторными инфекциями (более 6 раз в год) в анамнезе. Все участвующие в исследовании пациенты были случайно распределены по 3 группам, получавших иммуномодуляторы микробного происхождения в разных схемах. Первой группе (54 пациента) проводилась вакцинация против пневмококковой инфекции. Вторая группа (60 детей) получила комбинацию препаратов: вакцинация + бактериальный лизат для перорального применения. Препараты: а) «Пневмо-23» (Поливалентная пневмококковая вакцина для профилактики пневмококковой инфекции, содержащая антигены 23 серотипов *S. pneumoniae*; б) «Бронхо-Мунал» стандартизированный лиофилизат бактериальных культур (ОМ 85) в капсулах для перорального приема, 3 курса по 10 дней в течение 3 месяцев в возрастной дозировке. Изучение иммунологических показателей проводилось дважды: до начала терапии и спустя 2,5–3 месяца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определяли концентрации IgG, IgA в слюне общие (метод РИД) и специфические к антигенам *S. aureus* и *S. pneumoniae* (метод ИФА). Дефицит антител А класса наблюдался у 28% детей. Протективный гуморальный ответ в отношении этиозначимых микроорганизмов – пневмококка и золотистого стафилококка также демонстрировал низкий синтез IgG к изучаемым антигенам и умеренный Ig А. Вакцинация не повлияла на уровень общих секреторных антител. При введении бактериального лизата наблюдали достоверный прирост уровней общего IgA и IgG в слюне с 61 до 112 мг/мл и с 1 до 12 мг/мл соответственно (Me,  $p \leq 0,005$ ). Вакцинация достоверно повысила уровень специфического IgA к антигенам пневмококка, независимо от исходного уровня и в меньшей степени IgG, но не изменила антительный ответ в отношении золотистого стафилококка. Применение бактериального лизата увеличило концентрацию антител к стафилококку, преимущественно G-изотипа. Оценку иммунного статуса проводили путем изучений

уровней иммуноглобулинов G, A, M классов в сыворотке субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов. Зафиксирован дефицит концентрации IgA (до 40% случаев), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, 72%. Выявлено уменьшение содержания T-супрессоров (CD45<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>) в 38% случаев и умеренное повышение T-хелперов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) – 28%, высокий иммунорегуляторный индекс, что характерно для пациентов с атопическим фенотипом. Монотерапия вакцинами не вызвала существенных изменений, в т.ч. в сторону иммунодефицита. Введение «Бронхо-Мунала» оказало иммуномодулирующий эффект в зависимости от исходных значений. Определили достоверное увеличение концентрации IgA при исходно сниженной, выравнивание ИРИ за счет повышения уровня T-супрессоров. Было проведено изучение экспрессии ТЛР 2, 4, 3, 6, 9 типов на клетках гранулоцитарного и моноцитарного ряда. Выявлена высокая степень экспрессии ТЛР типов 2, 4, 3 на гранулоцитах и моноцитах. Вакцинация привела умеренному повышению экспрессии ТЛР 9 типа с  $18 \pm 11\%$  до  $46 \pm 31\%$  ( $p \leq 0,1$ ). Применение бактериолизата позволило повысить экспрессию ТЛР 9 типа более существенно до  $77 \pm 34\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Лечение «Бронхо-Муналом» чаще оказывало стимулирующий эффект, особенно в случае низкой экспрессии ТЛР.

Таким образом, вакцинация привела только к выработке специфических антител, сопряженных с составом вакцины, не повлияв на общий уровень гуморальной защиты. Дополнительное введение бактериального лизата вызывает стимуляцию иммунного ответа, особенно, при дефицитных состояниях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Костинов М. П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М., 2002. 318 с. [Kostinov M. P. Basics of vaccinoprophylaxis in children with chronical pathology. Moscow. 2002. 318 p.]
2. Cilveti R., Olmo M., Pe' rez-Jove J., Picazo J., Arimany J., Mora E., Pe' rez-Porcuna T., Aguilar I., Alonso A., Molina F., del Amo M., Mendez C. Epidemiology of Otitis Media with Spontaneous Perforation of the Tympanic Membrane in Young Children and Association with Bacterial Nasopharyngeal Carriage, Recurrences and Pneumococcal Vaccination in Catalonia, Spain – The Prospective HERMES Study//PLoS One; 2017 Feb 1;12(2): e0170316.
3. Харит С. М. Клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса у детей с имму-

нопатологическими заболеваниями и поражением нервной системы / Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. СПб., 2002. 42 с. [*Kharit S. M. Clinico-immunological*

characteristic of vaccinal process in children with immunopathological and nervous diseases. Autoref. disser. Snt. PETERSBURG. 2002. 42 p.]

## BENEFITS OF COMBINATE VACCINI THERAPY IN CHILDREN WITH RECCURENT INFECTIONES IN IMMUNOLOGIST OPINION

© 2019 **E. P. Foshina\***, **O. V. Slatinova**, **T. A. Serova**,  
**S. U. Konanyhina**, **V. P. Afinigenova**

*\*E-mail: kite6@yandex.ru*

*Federal Budget Scientific Mechnikov's Research Institute  
of Vaccine and Sera, Moscow, Russia*

**Received:** 28.02.2019. **Accepted:** 12.03.2019

Combinate therapy with oral bacterial lysates and pneumococcal vaccine in children with recurrent infections provides more increased immunomodulating influence to factors of adaptive, primal and mucosal immunity.

*Key words:* bacterial lysates, vaccinotherapy, adaptive, primal, mucosal immunity

### Authors:

**Foshina E. P.**, ☒ PhD, Leader of Laboratory Immunological methods researching, Federal Budget Scientific Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russia. **E-mail:** kite6@yandex.ru;

**Slatinova O. V.**, PhD, Chief Science Officer of Laboratory Immunological methods researching, Federal Budget Scientific Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russia;

**Serova T. A.**, PhD, Chief Science Officer of Laboratory Immunological methods researching, Federal Budget Scientific Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russia;

**Konanyhina S. U.**, PhD, Chief Science Officer of Laboratory Immunological methods researching, Federal Budget Scientific Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russia;

**Afinigenova V. P.**, PhD, Chief Science Officer of Laboratory Immunological methods researching, Federal Budget Scientific Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russia.