

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-085.371-036.8

А. Г. Чучалин, Г. Л. Осипова, Н. Б. Егорова, В. Н. Ефремова,
Н. Л. Мансурова, К. Г. Каверина, Н. А. Колганова, Л. А. Кузьмина

ИММУНОТЕРАПИЯ ПОЛИКОМПОНЕНТНОЙ ВАКЦИНОЙ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

II МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова, НИИВС имени И. И. Мечникова АМН СССР

С конца 60-х годов за рубежом (Франция, ФРГ) стали активно разрабатываться вакцины с широким набором условно-патогенных микроорганизмов (Spremitan, MRV, CCB, IRS—19, Bronchovaxom, Paspat и др.). Они были конструированы из значительного числа штаммов этих микроорганизмов (до 19 в одном препарате) и состояли из микробных клеток или их лизатов. Публикации свидетельствовали об эффективности их в лечении воспалительных и инфекционно-аллергических заболеваний органов дыхания. В механизме действия ведущим является стимуляция неспецифической реактивности организма [2, 4].

Эти препараты являлись прототипом разрабатываемой в НИИВС им. И. И. Мечникова АМН СССР поликомпонентной вакцины, при конструировании которой использован ряд новых технологических подходов. Учитывая феномен наличия у условно-патогенных микроорганизмов значительного числа групповых и перекрестно реагирующих антигенов, мы ограничили число микроорганизмов, из которых готовится вакцина, четырьмя возбудителями: золотистый стафилококк,

клебсиелла пневмонии, протей и кишечная палочка. Выбраны штаммы, обладающие перекрестно реагирующими антигенами с пневмококком, гемофильной палочкой, синегнойной палочкой и др. Это позволило не только ограничить число производителей, но и ввести в технологию приготовления препарата легко культивируемые микроорганизмы вместо трудно культивируемых — пневмококка, гемофильной палочки.

Использованы технологически простые методы инаktivации микробной массы и извлечения антигенов (водная экстракция, воздействие гидроксиламина), позволяющие сохранить нативную структуру антигенных компонентов. В препарате тестированы ЛПС грамотрицательных бактерий, тейхоевая кислота стафилококка, пептидогликаны, поверхностные белковые и полисахаридные антигены указанных микроорганизмов.

В экспериментальных условиях установлен протективный эффект поликомпонентной вакцины по отношению к возбудителям, антигены которых входят в состав поликомпонентной вакцины (стафилококк, протей, клебсиелла пневмонии, кишечная палочка). Кроме того, выявлен протектив-

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести болезни и диагнозу

Диагноз	Число больных	Степень тяжести заболевания		
		+	++	+++
Хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая форма	12	—	2	10
Хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, смешанная форма	8	—	5	3
Бронхиальная астма, atopическая форма	2	1	1	—
Хронический обструктивный бронхит, без бронхиальной астмы	4	1	—	3
Всего... абс	26	2	8	16
%		7,7±5	30,8±9	61,5±9,5

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 + — легкое течение, ++ — средней тяжести, +++ — тяжелое.

Таблица 2

Реакция на введение вакцины

Способ введения вакцины	Номер прививок	Температурная реакция, °C			Заложенность носа	Одышка, затруднение дыхания	Кашель	Местная реакция	
		37,1—37,5	37,6—38,0	38,1—39,0				болезненность	гиперемия, отек
Интраназальный	1	2	—	—	3	1	—		
	2	1	—	—	1	—	—		
	3	—	—	—	1	1	1		
	4	1	—	—	—	—	—		
	5	—	—	—	—	—	—		
Подкожный	1	2	—	1*	1	1	—	3	3
	2	2	1*	—	—	1	—	—	1
	3	—	—	—	—	1	1	—	—
	4	1	—	1	1	—	—	—	—
	5	1	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Звездочкой отмечен один и тот же больной.

Таблица 3

Гематологические показатели до и после иммунотерапии

Срок исследования	Hb	Лейкоциты · 10 ⁹ /л	пал., %	сегм., %	э., %	лимф., %	мон., %	СОЭ, мм/час
До иммунотерапии	140±3,9	7,8±0,8	3,1±0,6	58±5,5	5,1±0,8	26,5±3,8	5±0,6	7,3±1,8
После иммунотерапии	141±5,2	7,1±0,9	3,4±0,7	53±4,0	4,8±0,7	29,4±3,0	6,2±1,2	8,2±2,5

Примечание. Разница между показателями до и после иммунотерапии $p > 0,05$.

ный эффект в отношении пневмококка разных серотипов, гемофильной палочки, синегнойной палочки [1, 3].

В настоящей статье приведены материалы изучения реактогенности и эффективности поликом-

понентной вакцины при иммунотерапии больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Работа проведена на базе кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета 2 МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова и городского

Таблица 4

Эффективность иммунотерапии в зависимости от степени тяжести заболевания

Диагноз	Степень тяжести	Эффективность				
		без эффекта	эффект до 2 месяцев	удовлетворительный	хороший	отличный
Хронический обструктивный бронхит.	++	—	1	—	—	1
Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма	+++	2	2	2	3	1
Хронический обструктивный бронхит.	++	1	—	—	1	3
Смешанная форма бронхиальной астмы	+++	—	—	—	3	—
Атопическая форма бронхиальной астмы	+	1	—	—	—	—
	++	—	—	+	1	—
Хронический обструктивный бронхит без бронхиальной астмы	+	—	1	—	1	—
	+++	—	—	—	2	—
Всего...	абс. %±m	4 15,4±7	4 15,4±7	2	11 69,2±9	5

Примечание. Отличный эффект — длительность ремиссии увеличена не менее чем в 3—4 раза, прекращение в период ремиссии приема лекарственных препаратов; хороший — увеличение ремиссии не менее чем в 2 раза, уменьшение применяемых лекарственных средств, снижение тяжести обострений; удовлетворительный — увеличение ремиссии не менее чем в 2 раза на фоне приема тех же лекарственных препаратов, снижение тяжести обострений.

Частота и тяжесть обострений до и после иммунотерапии (18 больных)

Срок наблюдения после иммунотерапии, месяцы	Частота обострений	До иммунотерапии			После иммунотерапии			
		степень тяжести обострения			степень тяжести обострения			без обострения
		+++	++	+	+++	++	+	
6—9	6—12	3	2	—	—	—	—	2
	и более	3	2	—	—	—	—	3
	3—5	—	—	—	—	—	5	—
4—5	1—2	4	—	—	—	—	1	2
	6—12	2	2	—	—	—	2	3
	3—5	—	—	—	—	—	—	—
Всего...	абс.	12	6	—	—	—	8	10
	%	66,7±7,8	33,3±7,8	—	—	—	44,4±11,7	55,6±11,7

Таблица 6

Частота использования лекарственных препаратов до и после иммунотерапии (18 больных, у которых иммунотерапия эффективна)

Срок исследования	Частота использования лекарственных средств	Число больных, использующих				
		симпто- миметики	интал, задитен	гормональные препараты		
				таблетки	ингаляции	внутривенно
До иммунотерапии	1—2 раза в день	3	1	—	1	2
	3—4	6	1	1	2	—
	5—8	4	6	—	2	—
	курсами	2	—	2	—	14
После иммунотерапии	1—2 раза в день	5	3	1	2	—
	3—4	1	3	—	—	—
	5—8	1	1	—	—	—
	курсами	—	—	—	—	—

Таблица 7

Функция дыхания

Исследованные параметры	Средние значения, М±m	
	до вакцинации	после вакцинации
FVC, л/с	2,7±0,19	2,8±0,2
FEV, %	56,9±3,8	66,6±3,3
MEF ₇₅ , л/с	2,6±0,2	2,8±0,3
MEF ₅₀ , л/с	1,39±0,1	1,57±0,2*
MEF ₂₅ , л/с	0,73±0,08	0,75±0,08*

Примечание. Звездочкой отмечено увеличение показателя на 50 % и более у 5 человек.

FVC — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); MEF₇₅ — максимальный поток выдоха при 75 %, MEF₅₀ — максимальный поток выдоха при 50 %, MEF₂₅ — максимальный поток выдоха при 25 %, FEV — отношение ФЖЕЛ к ЖЕЛ.

аллергологического центра ГKB № 57 (зав. кафедрой — академик АМН СССР проф. А. Г. Чучалин, глав. врач — засл. врач РСФСР С. А. Евстигнеева). Вакцину вводили комбинированным интраназально-подкожным методом. Введение начинали с закапывания в нос через день в течение 3—4 суток с целью снижения реактогенности вакцины и оценки ее индивидуальной переносимости больным. На 3-и сутки после интраназального введения переходили на подкожное 5—6-кратное введение. В первой инъекции вводили 0,05—0,1 мг препарата, в последующие инъекции дозы увеличивали до 0,25 мг вакцины с интервалом 3—5 суток. Иммунотерапию проводили на фоне комплексной терапии различными препаратами. Больные страдали длительно тяжелыми формами обструктивного и гнойно-обструктивного бронхита с частыми рецидивами, у большинства из них вторично развилась инфекционно-аллергическая бронхиальная астма. По тяжести заболевания было выделено три группы:

1-я — легкое течение; у больных этой группы обострения 1—2 раза в год, купируются приемом

Титры антител у лиц, подвергнутых иммунотерапии поликомпонентной вакциной

Антитела к антигенам	Срок исследования	Распределение больных по титрам антител					p	Средний титр антител, Ig	Достоверность разности до и после вакцинации
		<20	20—40	80—160	320—640	1280 и более			
Клебсиеллы пневмонии	до вакциноотерапии	5	2	7	1	—	<0,05*	1,23±0,2	<0,05
	после вакциноотерапии	—	3	7	4	(6,6±3,6 %)		2,13±0,1	
Протея	до вакциноотерапии	4	3	6	1	(33±12,7 %)	<0,05*	1,56±0,2	<0,05
	после вакциноотерапии	—	3	3	8	(13±8,6 %)		2,3±0,15	
Кишечной палочки	до вакциноотерапии	5	9	1	—	—	<0,05**	0,94±0,17	<0,05
	после вакциноотерапии	2	7	6	—	—		1,55±0,18	

Примечание. Звездочка — определение по % сывороток, имеющих титр 1:320 и выше; две звездочки — определение по % сывороток, имеющих титр 1:80 — 1:160.

пользуются парентерально, бронхолитики — внутривенно (эуфиллин), больные прибегают к ингаляционным симпатомиметикам с целью улучшения дренажа бронхов;

3-я — тяжелое течение; обострения 5—6 раз в год и более с использованием антибактериальной терапии не менее чем двумя группами антибиотиков, применяют бронхолитики, симпатомиметики, в периоды обострений стероидные гормоны в связи с присоединяющимися тяжелыми приступами удушья.

Под наблюдением находились 26 больных (табл. 1), из них тяжелое течение было у 16 (61,5±±9,5 %), у 8 (30,8±9 %) — средней степени тяжести и у 2 (7,7±5 %) — легкое.

У больных изучали общие и местные реакции на введение вакцины сразу после введения препарата и через 6, 12, 24, 48 часов. Проводили клиническое обследование, оценивали функцию внешнего дыхания, исследовали состав формен-

ных элементов крови и СОЭ до и после иммунотерапии.

Для оценки иммунологических сдвигов в сыворотке крови определяли уровни антител к стафилококку, протею, клебсиелле пневмонии и кишечной палочке в реакции прямой гемагглютинации с эритроцитарными диагностикумами, приготовленными путем сенсibilизации эритроцитов антигенами, входящими в состав вакцины. Изучали также динамику иммуноглобулинов разных классов (IgA, IgG, IgM, IgE) до и после иммунотерапии.

Введение вакцины большинство больных переносили без выраженных общих реакций. Повышение температуры тела в пределах 37,1—37,5 °C отмечали после 1-й интраназальной прививки двое больных, после 1-й подкожной прививки также 2 больных, причем у одного из них температура повысилась до 38,6 °C. Повышение температуры отмечали через 6—12 часов после инъекции. Тем-

Таблица 9

Титры антител к золотистому стафилококку до и после вакциноотерапии

Срок исследования		Распределение больных по титрам антител			p ₁	Средний титр антител	p ₂
		<800	1600—3200	6400 и более			
До вакциноотерапии	абс	9	5	1	<0,05	3,28±0,09	>0,05
	%±m						
После вакциноотерапии	абс	3	11	1	<0,05	3,42±0,07	>0,05
	%±m						

Примечание. p₁ рассчитано по % сывороток, в которых выявлен титр антител 1:1600 и более; p₂ — по среднему титру антител.

Динамика содержания иммуноглобулинов до и после иммунотерапии

Срок исследования	Число больных с содержанием в сыворотке крови иммуноглобулинов разных классов в количестве								
	IgG, г/л		IgA, г/л		IgM, г/л		IgE, КЕ/л		
	7,6—12,3	12,6—20	0,7—2,0	2,1—4,5	0,7—1,4	1,5—3,0	до 100	110—200	более 200
До иммунотерапии	10	3*	5	8	7	6	10	4	2
После иммунотерапии	4	9*	5	8	4	9	12	3	1

Примечание. Звездочка — разность достоверна, $p < 0,05$.

пература сохранялась в течение 3—4 часов, затем падала до нормы. Количество общих реакций снижалось при последующих введениях вакцины.

Некоторые больные отмечали кратковременную заложенность носа и затруднение дыхания. Местные реакции выражались в виде болезненности в месте введения, у трех больных были гиперемия и отек размером до 4 см в диаметре после 1-го и у одного больного после 2-го введения вакцины (табл. 2).

Исследование гематологических показателей (количественное содержание форменных элементов крови и СОЭ) не выявило существенных различий в показателях до и после иммунизации (табл. 3).

Клинический эффект иммунотерапии определяли по изменению тяжести заболевания, длительности ремиссии, возможности уменьшения количества применяемых лекарственных препаратов, наличию или отсутствию кашля, мокроты, аускультативным данным, по определению функции внешнего дыхания, иммунологическим сдвигам в сравнении с теми же показателями до иммунотерапии. Анализ результатов иммунотерапии показал (табл. 4), что из 26 больных длительный положительный эффект отмечен у 18 ($69,2 \pm 9\%$) человек. У 4 ($15,4 \pm 7\%$) больных был достигнут положительный эффект, выразившийся в ремиссии, продолжавшейся до 2 месяцев, после чего начались обострения прежней степени тяжести. У 4 ($15,4 \pm 7\%$) больных иммунотерапия не дала положительных результатов. Дальнейшему анализу подвергнуты показатели у 18 больных, у которых регистрировали более длительный положительный эффект. Из них у 10 больных обострений не было в течение срока наблюдения, у 8 были легкие кратковременные обострения, возникавшие после простуды, проходящие в течение 3—5 суток без дополнительного лечения (табл. 5). Эффект иммунотерапии у этой группы больных проявился также в том, что им были значительно снижены дозы применявшихся лекарственных средств, в том числе гормональных препаратов (табл. 6).

Одним из объективных показателей является функция внешнего дыхания. По средним величи-

нам, приведенным в табл. 7, видна тенденция к увеличению значений исследованных показателей, у 5 человек было выявлено стойкое улучшение проходимости воздуха по мелким бронхам, что является важным симптомом улучшения функции дыхания.

Изучение иммунологических сдвигов (табл. 8) до и после иммунотерапии показало, что у больных происходило нарастание уровня антител ко всем компонентам вакцины. Число больных, у которых титр клебсиеллезных и протейных антител равнялся 1:320 и больше, значимо ($p < 0,05$) нарастало и составляло 35 и 57 % соответственно. Нарастали существенно и средние геометрические титры в отношении клебсиеллы пневмонии, протей, кишечной палочки. Изучение антител к стафилококку показало, что у большинства больных исходный уровень этих антител высок, однако и в этом случае число лиц, у которых титр составлял 1:1600 и более, существенно увеличилось и составило 85 % (табл. 9).

Определение количества иммуноглобулинов в сыворотке крови показало, что существенно возрастает число лиц, у которых увеличилось содержание IgG (табл. 10). Количество иммуноглобулинов других классов, в том числе IgE, под влиянием вакцинации существенно не изменилось.

Выводы

Поликомпонентная вакцина, изготовленная НИИВС им. И. И. Мечникова по новой технологии, является эффективным средством в лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Препарат вызывает существенное нарастание титра антител к компонентам вакцины и стимулирует факторы антигенноспецифической резистентности организма, чем и объясняется столь высокая эффективность его — свыше 69 % положительных результатов.

Поликомпонентная вакцина способствует удлинению сроков ремиссии болезни, сокращению объема используемых препаратов, в том числе

антибиотиков, существенно подавляющих иммунитет.

Препарат обладает невысокой реактогенностью и при соблюдении предлагаемой схемы введения может быть использован в случаях обструктивного бронхита, осложненного вторично развившейся инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, что расширяет возможности терапевтического воздействия на эту тяжелую группу больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова Н. Б. // Иммуномодуляторы. — М., 1987. — С. 157—165.
2. Егорова Н. Б., Ефремова В. Н., Андросов В. В. и др. // Сов. мед. — 1988. — № 12. — С. 43—47.
3. Егорова Н. Б., Крейнин Л. С., Ефремова В. Н. и др. // Журн. микробиол. — 1985. — № 9. — С. 70—74.
4. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А. Г. Чу- чалина. — М., 1989. — С. 84—90.

Поступила 22.06.91

IMMUNOTHERAPY WITH POLYCOMPONENT VACCINE IN PNEUMOLOGICAL PRACTICE

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.233-002.2-037

Н. Н. Вавилова, Л. М. Клячкин, Ю. М. Перельман

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Институт физиологии и патологии дыхания СО АМН СССР (дир. — акад. АМН СССР М. Т. Луценко), Благовещенск

Физическая работоспособность (ФР) — потенциальная способность человека развить максимум усилия в статической, динамической или смешанной работе. Уровень энергопродукции (аэробная и анаэробная производительность), сила мышц и локальная мышечная выносливость, нейромышечная координация и психическое состояние являются компонентами обеспечения ФР. В более узком смысле ФР понимают как функциональное состояние кардиореспираторной системы [3].

У здоровых лиц интегральным показателем системы транспорта кислорода является максимальное потребление кислорода (МПК), которое лимитируется возможностями кислородтранспортной функции сердца и возможностями утилизации кислорода работающими мышцами [5]. Беря во внимание тесную связь простых измерений (возраст, масса тела, частота сердечных сокращений и величина артериального давления) с параметрами ФР, разработан экспресс-метод диагностики уровня физического состояния у здоровых лиц при полноценной функции кардиореспираторной системы [7]. У больных с патологией дыхания, особенно с обструктивным типом нарушения вентилиционной функции легких, использование часто-

A. G. Chuchalin, G. L. Osipova, N. E. Yegorova, N. N. Yefremova, N. L. Mansurova, K. G. Kaverina, N. A. Kolganova, L. A. Kuzmina

Summary

The findings of a study of reactogenic and clinical effects of a polycomponent vaccine derived from conditionally pathogenic microorganisms for immunotherapy of patients with chronic obstructive lung disease are presented. The vaccine was administered by a combined intranasal subcutaneous method (3 to 4 intranasal and 5 to 6 subcutaneous injections). 26 patients with chronic obstructive lung disease, mostly complicated by infectious allergic bronchial asthma were observed. 16 of those had severe, 8 — moderate, and 2 — mild disease. It was demonstrated that policomponent vaccine was characterized by low reactogenicity. Antibody titers to vaccine components significantly increased as a result of immunotherapy. The clinical effectivity was defined by the change of disease gravity, duration of remission, possible reduction of initial medication; presence or absence of cough or sputum, auscultative findings, lung function parameters.

The immunotherapy of 26 patients had positive effect in 18 (69,2 %) of them, up to 2 months effect in 4, and no effect in 4 (15,4 %). The use of polycomponent vaccine increases the opportunities of therapeutic impact on those severe cases.

ты сердечных сокращений для расчета предельных характеристик МПК не отражает реальные физические возможности [2]. Повышенная потребность в тканевом дыхании удовлетворяется целым рядом компенсаторных механизмов.

Цель настоящего исследования состояла в определении ценности неинвазивных методов исследования кардиореспираторной системы для прогнозирования потенциального уровня ФР у больных хроническим бронхитом.

Обследованы 47 здоровых лиц и 91 больной хроническим бронхитом. Больные были разбиты на две группы в зависимости от наличия или отсутствия обструктивных нарушений. Первую группу составили 43 больных хроническим не-обструктивным бронхитом (ХНБ), вторую — 48 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Вентиляционную функцию легких исследовали на аппарате «Бодитест» (фирма «Эрих Егер», ФРГ) с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), максимальной вентиляции легких (МВЛ) и параметров форсированного выдоха: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с. (ОФВ₁), пиковой объемной скорости выдоха