

К.А. Бочарова

Белгородский государственный университет

Клинико-иммунологическая роль рибосомального комплекса в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой

Contacts:*Bocharova Kseniya Aleksandrovna*, MD, assistant professor of the Department of General Medicine № 2 of Belgorod State University**Address:** 85, Pobedy Street, Belgorod, RF, 308015, **Tel.:** (4722) 75-30-64, **e-mail:** Bocharova_k@bsu.edu.ru**Article received:** 10.05.2012, **Accepted for publication:** 22.05.2012

126

Приводятся результаты изучения клинико-иммунологической эффективности рибосомального комплекса в профилактике острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести, имеющих 6 и более эпизодов ОРИ в год. Результаты многоцентровых исследований, а также собственные наблюдения позволяют сделать вывод, что рибосомальный комплекс является эффективным препаратом для предотвращения, а также сокращения числа эпизодов ОРИ у детей с бронхиальной астмой средней тяжести. Кроме того, препарат обуславливает уменьшение потребности в антибактериальных препаратах за счет снижения бактериальной резистентности.

Ключевые слова: часто болеющие дети, бронхиальная астма, острая респираторная инфекция, рибосомальный комплекс, профилактика.

Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей являются частой причиной заболеваемости во всех странах мира [1]. Несмотря на нетяжелое течение инфекционного процесса, острые респираторные инфекции (ОРИ) влекут огромные социальные и экономические издержки, негативно влияют на состояние здоровья детей и их социальную адаптацию, ухудшая психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом [2]. ОРИ также являются наиболее частой причиной обращений за неотложной помощью, особенно при наличии у пациента ранее существующего хронического заболевания дыхательной системы [3].

В настоящее время отмечается рост числа аллергических заболеваний [4]. По данным различных зарубежных и отечественных авторов, симптомы бронхиальной астмы (БА) отмечаются у 5–10% детского населения земного шара. При этом отмечается постоянный рост числа пациентов с этой и другими формами аллергии [4]. Базисная терапия бронхиальной астмы включает длительное «ступенчатое» применение противовоспалительных ингаляционных препаратов. Однако существуют данные, что у пациентов с бронхиальной астмой выявляют дисбаланс в функционировании клеточного звена иммунной системы [5]. Большой проблемой

К.А. Botcharova

Belgorod State University

Clinical and immunological role of ribosomal complex in prophylaxis of acute respiratory infections in children with bronchial asthma

The results of the study of clinical and immunological efficacy of the drug Ribomunyl in prophylaxis of acute respiratory infections (ARI) in children with moderate bronchial asthma and 6 or more episodes of ARI per year are shown in this article. The results of multicenter and our own investigations allow to conclude, that ribosomal complex is an effective drug in prevention and decrease of number of ARI episodes in children with moderate bronchial asthma. Furthermore, this drug leads to antibiotic use reduction by lowering bacterial resistance.

Key words: frequently ill children, bronchial asthma, acute respiratory infection, ribosomal complex, prophylaxis.

для таких пациентов являются острые респираторные инфекции, присоединение которых неминуемо вызывает ухудшение контроля бронхиальной астмы. Как указывает S. Johnston, 80% приступов удушья при бронхиальной астме у детей и 60% — у взрослых ассоциированы с вирусными инфекциями [6]. В целом, дети с аллергическими заболеваниями дыхательной системы являются наиболее многочисленной группой часто или длительно болеющих детей или пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями, переносящих 6 и более эпизодов ОРВИ в год. Таким образом, пациентам с бронхиальной астмой, как и всем часто и длительно болеющим детям, показаны ежегодная противогриппозная вакцинация, дополнительная пневмококковая вакцинация и вакцинация против гемофильной инфекции типа b, а также назначение различных иммуномодулирующих средств [7, 8]. К сожалению, возможности активной специфической иммунизации против респираторных инфекций в настоящее время ограничены, а официально разрешенная вакцинация против пневмококковой и ХИБ-инфекции проводится лишь в некоторых регионах нашей страны.

Учитывая ограниченный спектр вакцин против респираторных инфекций, для предупреждения ОРВИ широко используют средства неспецифической иммунопрофилактики. При этом интерес наиболее высок к иммунотропным препаратам — иммуномодуляторам микробного происхождения. Это связано с особенностями иммунитета детей раннего и дошкольного возраста (критические периоды становления иммунной системы) — сохранением первичного характера ответа на многие антигены и началом активного формирования структур местного иммунитета, например лимфоэпителиальной глоточной системы [9–11]. При этом, несмотря на преимущественно первичный иммунный ответ, в В лимфоцитах уже осуществляется переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов с IgM на IgG. Однако синтез антител IgG2- и IgG4-изотипов еще запаздывает, с чем связывают повышенную чувствительность детей раннего возраста к *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др. инкапсулированным возбудителям, а также склонность к повторным инфекциям [12]. Среди причин повышенной заболеваемости детей раннего возраста также обсуждается роль преобладания Th2-направленности иммунного ответа и преобладание эффектов Th2 лимфоцитов над Th1 лимфоцитами [13]. Высказывается предположение, что переносимые в этот период ОРВИ имеют физиологическое значение для созревания иммунитета (своеобразная «тренировка» иммунитета), т.к. способствуют нормализации соотношения Th1/Th2-иммунного ответа и переориентации первичного иммунного ответа на вторичный. Учитывая, что указанные процессы обусловлены эффектами определенных цитокинов, продуцируемых в ответ на инфекцию, становятся понятными ожидания исследователей от превентивного использования разных препаратов, модулирующих цитокиновый профиль. Поэтому одним из эффективных и безопасных методов профилактики частых ОРВИ является применение системных иммуномодуляторов микробного происхождения, назначение которых не требует предварительного обязательного иммунологического обследования пациента [13].

Иммуномодуляторы микробного происхождения являются бактериальными вакцинами. Механизм действия этих препаратов связан с усилением естественной защиты организма против ряда возбудителей респираторных инфекций. Эффект реализуется посредством стимуляции клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета, и синтеза ими ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [10].

В указанной группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые с успехом применяют для профилактики частых ОРВИ в педиатрии, особый интерес представляет Рибомунил, который используется в клинической практике с 80-х гг. прошлого века. Препарат состоит из рибосомальных фракций наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей: *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae* и мембранных фракций *K. pneumoniae*. Являясь иммуномодулятором системного действия, при приеме *per os* препарат стимулирует механизмы и факторы иммунитета через лимфоидные фолликулы слизистой оболочки кишечника. Это приводит к активации не только компонентов врожденного, но и адаптивного иммунитета. Применение рибосомального комплекса посредством активации Toll-подобных рецепторов TLR7 и TLR8 приводит к повышению синтеза противовирусного ИФН α и ИЛ 12, что обуславливает дополнительный противовирусный потенциал препарата. Важным аспектом действия препарата является также доказанное увеличение синтеза секреторного IgA, который фиксируется на слизистых оболочках дыхательных путей и поддерживает их защитную барьерную функцию, а также увеличение синтеза ИФН γ [11, 12]. Стимуляция неспецифического звена иммунитета происходит путем активации макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов, что приводит к повышению образования свободных радикалов кислорода, хемотаксиса и адгезии, параллельно увеличивается синтез многих цитокинов — ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО α , колониестимулирующий фактор, что приводит к активации цитокиновой сети. Дополнительное применение рибосомального комплекса приводит к стимуляции естественных киллеров, участвующих в противовирусной защите организма человека, В лимфоцитов, приводя к продукции специфических антител.

Таким образом, оценка эффективности профилактического применения рибосомального комплекса при частых ОРВИ проводилась неоднократно [14–16]. Однако крупных исследований профилактической эффективности данного препарата у пациентов с хроническими фоновыми заболеваниями не проводилось.

Ниже представлены результаты изучения клинико-иммунологической эффективности применения рибосомального комплекса для профилактики ОРВИ у часто болеющих детей с бронхиальной астмой средней тяжести.

Исследование было проведено на базе городской детской поликлиники № 4 г. Белгорода и медицинского факультета НИУ БелГУ. Под амбулаторным наблюдением в течение 12 мес находились 40 детей в возрасте 7–12 лет с подтвержденным диагнозом «Бронхиальная астма» средней степени тяжести (атопическая астма) и имеющих в анамнезе более 6 эпизодов ОРВИ за пре-

дыдущий до начала исследования год. Дети были рандомизированы на 2 группы случайным образом. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась базисная терапия согласно рекомендациям национальной программы стратегии и профилактики бронхиальной астмы (салметерол 100 мкг + флутиказон 500 мкг в сут в 2 приема) с удовлетворительным контролем БА. Из числа детей, находившихся под наблюдением (1-я группа), 20 получали Рибомунил по рекомендуемой схеме: 0,75 мг утром натощак, ежедневно первые 4 дня каждой нед в течение 3 нед подряд, в последующие 2–5 мес — первые 4 дня каждого мес. Группу сравнения (2-я группа) составили 20 детей, лечение которых включало только симптоматические средства лечения ОРИ. На каждого включенного в исследование пациента имелось подписанное его родителями (опекунами) информированное согласие до начала исследования. Для лечения эпизодов ОРИ в каждой группе применяли средства симптоматической терапии.

В исследование не включали детей с первичными иммунодефицитными состояниями, острым ОРИ на момент начала исследования, тяжелыми системными аллергическими реакциями в анамнезе, непереносимостью компонентов препарата, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулез, хронические болезни печени, почек, ВИЧ, онкоболезни), применявших иммунокорректирующие препараты за 6 мес до начала наблюдения. При несоблюдении назначений врача пациент мог быть исключен из исследования.

Детей основной группы и группы сравнения осматривали ежемесячно. Оценивали число перенесенных ОРИ, длительность и характер обострений бронхиальной астмы, их связь с фактом развития ОРИ, тяжесть заболевания, необходимость применения антибиотиков. Профилактическую эффективность бактериального лизата оценивали после окончания курса лечения (через 6 мес) в течение последующих 6 мес в процессе катamnестического амбулаторного наблюдения.

Всем детям до и после окончания лечения проводилось лабораторное обследование, в т.ч. клинический анализ крови и мочи, исследование иммунного статуса методом ИФА с использованием анализатора «Multiscan» и проточной цитометрии с использованием стандартных тест-систем и анализа результатов на цитометре «Beckman» coulter. Лабораторные исследования проводились централизованно на базе областной клинической больницы г. Белгорода и клиники лечебно-профилактической медицины НИУ БелГУ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc,

США). Количественные признаки описаны с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, сравнение их в группах произведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия в частоте дискретных признаков в независимых группах оценены с помощью критерия χ^2 . Оценка связи между количественными показателями проводилась с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции (*r*) по Пирсону. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Рибосомальный комплекс получали 14 мальчиков и 6 девочек, средний возраст которых составил $9,2 \pm 0,7$ лет; в группу сравнения были включены 13 мальчиков и 7 девочек, средний возраст — $8,9 \pm 0,6$ лет. Состояние здоровья всех детей было схожим, все болели ОРИ более 6 раз в течение предшествовавшего исследования года.

В 1-й мес на фоне приема рибосомального комплекса заболели ОРИ 7 (35%) человек первой группы. Ни в одном случае не потребовалось назначения антибиотиков. Течение ОРИ у 2 детей, заболевших на 10–12-й день, было легким (субфебрилитет, слабо выраженная интоксикация, ринит — 1–3 дня). Во время приема детьми рибосомального комплекса отмечена хорошая переносимость, каких-либо побочных эффектов зафиксировано не было.

В группе сравнения в течение 1-го мес заболели 8 (42%) детей, из них 2 потребовалось назначение антибиотиков по поводу развития интеркуррентных заболеваний. В последующие 5 мес заболеваемость у детей 1-й группы была ниже, чем у детей в группе сравнения (табл.). Число обострений бронхиальной астмы в течение указанного срока уменьшилось в среднем в $2,9 \pm 0,5$ раза ($p < 0,05$). Тяжелых обострений БА за исследуемый период у детей 2-й группы не выявлено. Следует также отметить, что у 5 (25%) детей при применении бактериальных лизатов обострений астмы за год не отмечено вообще.

В течение последующих 6 мес, включая осеннее-зимние месяцы эпидемического подъема заболеваемости ОРИ, респираторную инфекцию перенесли 5 (15%) детей в группе пациентов, получавших апробируемый препарат, и 15 (50%) — в группе сравнения. В 1-й группе осложнений ОРИ зафиксировано не было, тогда как в группе сравнения таковые зарегистрированы у 4 (12%) детей. Таким образом, назначение рибосомального комплекса снизило частоту ОРИ не только во время приема препарата, но и в последующие 6 мес. Всего из числа детей, получавших препарат, ни разу не заболели

Таблица. Частота острых респираторных инфекций в течение 12 мес от начала исследования

Число эпизодов	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p
0	5 (25)	0	0,001
1–2	8 (40)	1 (5)	0,005
3–5	6 (30)	7 (35)	0,011
6 и более	1 (5)	12 (60)	0,018

5 человек (что составило 25%), в то время как в группе сравнения переболели все дети, большинство из них — неоднократно.

За весь период наблюдения в группе детей, принимавших рибосомальный комплекс, только 2-м проводилась антибактериальная терапия по поводу ОРВИ. В группе сравнения частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРВИ в течение 12 мес была выше — 37% ($p < 0,001$).

Изучение динамики иммунологических параметров исходно и через 6 мес после лечения показало, что назначение рибосомального комплекса не изменило содержание IgE. Уровень ИФН γ имел тенденцию к увеличению. Это может свидетельствовать о повышении способности клеток периферической крови на фоне лечения рибосомальным комплексом вырабатывать данный цитокин. При анализе средних значений уровней IgA, IgM и IgG в сыворотке крови статистически значимых изменений в сравниваемых группах не выявлено. При оценке состояния местного иммунитета в смывах со слизистой оболочки носоглотки у детей, принимавших рибосомальный комплекс, выявлено увеличение уровня секреторного IgA после терапии (с $1,3 \pm 0,1$ до $11,2 \pm 3,8$ пг/мл). В группе сравнения изменения этого показателя отмечено не было (исходно — $1,2 \pm 0,5$; через 6 мес — $1,0 \pm 0,3$ пг/мл). Также при исследовании содержания ИЛ 17 в слюне исходно и через 6 мес от начала приема рибосомального комплекса отмечено повышение содержания данного цитокина с $0,2 \pm 0,08$ до $1,5 \pm 0,1$ мг/мл. Отмечено достоверное увеличение содержания в слюне провоспалительного цитокина ИФН γ : исходно — $12,1 \pm 3,4$; через 6 мес — $15,5 \pm 4,7$ пг/мл.

ИФН γ — продукт активации Th1 лимфоцитов [17], способный оказывать противовирусный эффект, ингиби-

руя вирусную репликацию, а также активировать макрофаги, запуская их микробоцидные механизмы, тем самым отражая более высокую активность Th1 лимфоцитов. Это может объяснить отсутствие респираторно-вирусных эпизодов у пациентов, принимавших рибосомальный комплекс в профилактических целях. Содержание в слюне провоспалительного цитокина ИЛ 8 снизилось в 4,3 раза ($p = 0,002$), что представляет интерес, т.к. отражает падение уровня провоспалительного цитокина в верхних дыхательных путях. Указанный цитокин секретируется преимущественно активированными эпителиоцитами и макрофагами, и повышение его уровня в секретах может свидетельствовать о хронизации воспалительного процесса [18]. Результаты полученных исследований клинической эффективности рибосомального комплекса согласуются с данными многоцентровых зарубежных исследований [19], проведенных с целью изучения иммунокорригирующего и профилактического влияния данного препарата на иммунный статус пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, часто болеющих ОРВИ.

Рибомунил является эффективным препаратом для профилактики повторных ОРВИ у детей, страдающих бронхиальной астмой. Его эффективность при бронхиальной астме обусловлена повышением уровня секреторного IgA, увеличением продукции ИЛ 17 и ИФН γ , снижением синтеза ИЛ 8, стимуляцией специфических и неспецифических факторов иммунитета, что обуславливает его профилактический противомикробный и противовирусный эффекты: снижает частоту, тяжесть и длительность респираторных инфекций, уменьшает потребность в приеме антибактериальных препаратов, как во время приема, так и в течение 6 мес после прекращения приема препарата.

REFERENCES

1. *Ostrye respiratornye zabolevaniya u detei: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii i Mezhdunarodnogo fonda okhrany zdorov'ya materi i rebenka* [Acute Respiratory Diseases in Children: Treatment and Prevention. Research and Practical Programme of the Union of Pediatricians of Russia and International Fund of Maternal and Child Healthcare]. Moscow, 2002.
2. Grove A.K., Bergemann R., Keller R. *Brit J. Med. Econom.* 1996; 10: 1–14.
3. Acute medical Emergency Nursing guide. 2001.
4. *Natsional'naya programma Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika* [National Programme Bronchial Asthma in Children. Strategy of Treatment and Prevention]. Moscow, Atmosfera, 2008. 108 p.
5. Weaver C.T., Harrington L.E., Mangan P.R. et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006; 24 (6): 677–688.
6. Johnston S. Research update British lung foundation news. 2000; 5: 4.
7. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Cheburkin A.V. etc. *Chasto i dlitel'no boleyushchie deti: sovremennye vozmozhnosti immunoreabilitatsii* [Frequently and Chronically Ill Children: Current Opportunities of Immunorehabilitation]. Moscow, Kontimed, 2001.
8. Namazova L.S., Botvin'eva V.V., Torshkhoeva R.M. etc. *Detskie infektsii — Child infections*. 2007; 2: 49–52.
9. Vel'tishchev Yu.E. *Ros. vestn. perinatol. i pediatri — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 1998.
10. Garashchenko T.I., Volodarskaya V.G. *Detskie infektsii — Child infections*. 2007; 1: 56–60.
11. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Cheburkin A.V. *Chasto i dlitel'no boleyushchie deti: sovremennye vozmozhnosti immunoreabilitatsii* [Frequently and Chronically Ill Children: Current Opportunities of Immunorehabilitation]. Moscow, Kontimed, 2001.
12. Samsygina G.A. *Consilium Medicum — Consilium Medicum*. 2004; 2: 3–10.
13. *Ostrye respiratornye zabolevaniya u detei: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii i Mezhdunarodnogo fonda okhrany zdorov'ya materi i rebenka* [Acute Respiratory Diseases in Children: Treatment and Prevention. Research and Practical Programme of the Union of Pediatricians of Russia and International Fund of Maternal and Child Healthcare]. Moscow, 2002.

14. M. Bene, L. Kahi, A. Perruchet. etc. *Sovremennaya pediatriya — Actual pediatrics*. 2005; 3 (8): 1–3.
15. Khaitov R. M., Pinegin B. V. *Immunologiya — Immunology*. 2003; 4: 196–203.
16. Bellanti J. A. Olivieri D., Serrano E. Ribosomal Immunostimulation. Assessment of Studies Don M. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood. *Pediatr Int*. 2007; 49: 40–47.
17. Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R. et al. Interleukin-17 producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005; 6 (11): 1123–1132.
18. Yamamoto C., Yoneda T., Yoshikawa M. et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest*. 1997; 112: 505–510.
19. Boil' P., Robertson K., Bellanti Dzh. A. *Med. novosti — Medical News*. 2000; 9: 32–33.