

УДК 615.234:615.038



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИБОМУНИЛА У ДЕТЕЙ С ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Получено 18.03.2020

Рецензия (1) 15.06.2020

Рецензия (2) 20.08.2020

Принята к печати 30.09.2020

Цель: изучить клинико-иммунологическую эффективность рибомунила у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. 14 детей с вирус-индуцированной БА получали в составе комплексной терапии препарат рибомунил (3 курса, 18 месяцев); группу сравнения составили 16 больных, получавших только стандартную терапию вирус-индуцированной БА. На момент окончания исследования у детей оценивали на фоне базисной терапии БА частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), потребность в антибактериальной терапии, частоту определения иммуноглобулина G (IgG) к респираторно-синцитиальному вирусу (РСВ), динамику сывороточного уровня общего IgE, интерлейкина-4 (IL-4), интерферона-гамма (ИФНγ).

Результаты. Включение рибомунила в терапевтический комплекс при вирус-индуцированной БА у детей позволило в 50% случаев и 12,5% ($p=0,0279$) снизить потребность в базисной терапии БА. В то же время частота ОРВИ сопоставимо уменьшилась в обеих группах, однако в основной группе снизилось с 78,6% до 42,9% ($p=0,0199$) количество случаев, требующих назначения антибактериальной терапии. Включение рибомунила в терапевтический комплекс привело к снижению сывороточного уровня общего IgE; у больных с исходным наличием IgG к РСВ-вирусу снизился уровень IL-4 и повысился уровень ИФНγ.

Заключение. Рибомунил улучшает течение вирус-индуцированной БА у детей, при этом динамика иммунологических показателей более выражена у РСВ-серопозитивных пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, рибомунил, вирус-индуцированная БА

Список сокращений: БА – бронхиальная астма; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; Ig – иммуноглобулин; TLR – Toll-подобные рецепторы.

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF RIBOMUNYL IN CHILDREN WITH VIRUS-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA

E.B. Belan, E.M. Nikiforova, T.E. Zayachnikova, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Received 18 March 2020

Review (1) 15 June 2020

Review (2) 20 July 2020

Accepted 30 September 2020

Для цитирования: Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая. Клинико-иммунологическая эффективность рибомунила у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой. *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):160-168. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-160-168

© Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, 2020

For citation: E.B. Belan, E.M. Nikiforova, T.E. Zayachnikova, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya. Clinical-immunological effectiveness of ribomunyl in children with virus-induced bronchial asthma. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):160-168. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-160-168

The aim of the study is to research the effects of immunostimulant Ribomunyl in virus-induced bronchial asthma (VBA) children.

Materials and methods. 14 virus-induced bronchial asthma (VBA) children were administered with immunostimulant Ribomunyl as a part of complex therapy in a 18-month trial (3 cycles of treatment). The comparison group consisted of 16 patients who received only standard therapy for bronchial asthma. At the end of the study, against the background of basic BA therapy, the following parameters were estimated: the frequency of acute respiratory viral infections (ARVI), the need for antibacterial therapy, the frequency of IgG to respiratory-syncytial virus (RSV) prevalence, the serum level dynamics of total IgE, IFN- γ , interleukin-4 (IL-4), interferon gamma (IFN- γ).

Results. The inclusion of Ribomunyl into the basic therapy complex in virus-induced bronchial asthma (VBA) children, made it possible to reduce the need for the VBA basic therapy complex by 50% and by 12,5% ($p=0,0279$). At the same time, as for the frequency of acute respiratory viral infections (ARVI), there was a comparable decrease in both groups, but in the main group the number of cases requiring antibiotic therapy decreased from 78.6% to 42.9% ($p=0.0199$). The inclusion of Ribomunyl into the basic therapy complex resulted in the decrease of the total IgE serum level; in the patients with the initial presence of IgG to the respiratory syncytial virus (RSV), the IL-4 level decreased and the IFN- γ level increased.

Conclusion. Ribomunyl improves the treatment of virus-induced bronchial asthma (VBA) children, herewith the dynamics of immunological indicators is more in RSV-seropositive patients.

Keywords: bronchial asthma, children, Ribomunyl, virus-induced bronchial asthma

Abbreviations: VBA – virus-induced bronchial asthma; ICS – inhaled corticosteroids; INF – interferon; IL – interleukin; ARVI – acute respiratory viral infection; RSV – respiratory syncytial virus; Ig – immunoglobulin; TLR – Toll-like receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА), в настоящее время продолжается поиск новых подходов к лечению пациентов, у которых не удается достичь контролируемого течения заболевания [1, 3].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что одной из частых причин развития бронхообструктивных состояний и отсутствия контролируемого течения БА у детей является поражение дыхательных путей. При этом наибольшая роль отводится респираторно-синцитиальной и риновирусной инфекциям [3].

В целом, именно респираторные вирусы у детей в 90% случаев являются причиной обострения БА и увеличения тяжести симптомов заболевания [4]. Кроме того, вирусное поражение респираторного эпителия может увеличивать бактериальную колонизацию и инфицирование дыхательных путей, повышая потребность в антибактериальной терапии; наибольшая роль при этом отводится *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenza* [4].

Сложность ведения больных с вирус-индуцированными бронхообструктивными заболеваниями обусловлена отсутствием средств специфической противовирусной терапии и профилактики в отношении большинства из них, в том числе в отношении респираторно-синцитиальных вирусов (РСВ) и риновирусов. В этой связи выглядит целесообразным изучение возможности использования препаратов с иммуностимулирующим действием, потенциальная эффективность которых составляет у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта 40% случаев [5].

Одну из наиболее перспективных групп среди них представляют препараты на основе бактериаль-

ных лизатов, сочетающие в себе вакцинальные свойства в отношении наиболее частых возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей с неспецифической иммуностимулирующей активностью [5–8].

Последняя базируется на способности бактериальных лизатов к взаимодействию с целым рядом структур врожденного иммунитета. Так, индукция Toll-подобных рецепторов TLR 2/3/4 обуславливает активацию механизмов противобактериального иммунитета [9, 29]. При этом высокая клиническая эффективность связывается с активацией макрофагов (стимуляция адгезии, фагоцитирующая активность и цитотоксичность), полинуклеарных клеток (активация хемотаксиса, миграции и адгезии), естественных киллеров (активация противовирусного эффекта, а также увеличение выработки гамма-интерферона), В-лимфоцитов (с увеличением титра IgG, IgA и IgM), дендритных клеток (с усилением синтеза Th1-цитокинов и активацией лимфоцитов) [10]. При этом следует иметь в виду, что рибосомы, экстракт которых входит в состав рибомунилы, обладают иммуногенностью в 1000 раз большей, чем цельные бактерии [9, 11].

Вместе с тем, в работах последних лет показано, что рибомунил может индуцировать рецепторы, ответственные за активацию противовирусного иммунитета, в том числе TLR 7/8, ответственные за индукцию интерферона-гамма (ИФН γ), а также может «отменять» ингибицию вирусами TLR9 опосредованного синтеза интерферона 1-го типа [12].

Широкая иммунологическая активность бактериальных лизатов послужила основанием для их изучения у больных с предрасположенностью к извращенным иммунным реакциям, в частности, при аллергических заболеваниях. Так, в работе Matricardi, P.M. et al. проведен анализ 12 плацебо-контролируемых исследований препаратов микробного происхож-

дения у больных с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) [13], снижение частоты обострения и тяжести симптомов отмечено в половине работ.

ЦЕЛЬ работы – изучение клинико-иммунологическую эффективность препарата рибомунил у детей с вирус-индуцированной БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в дизайне проспективного рандомизированного простого сравнительного исследования в параллельных группах.

Мониторюемые параметры:

- потребность в базисной терапии БА и её объем (ступень, на которой достигается контролируемое течение заболевания);
- количество острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год;
- потребность в антибактериальной терапии при ОРВИ (во всех случаях; не более 50% случаев; не требуется);
- сывороточный уровень интерлейкина-4 (IL-4);
- сывороточный уровень ИФНг;
- наличие IgG к РСВ.

В исследование включены 30 детей (средний возраст $4,3 \pm 0,12$ лет) с вирус-индуцированной БА при контролируемом вне ОРВИ заболевании с помощью фармакотерапии, соответствующей 2-й ступени (низкие дозы ингаляционных кортикостероидов). Ведение больных осуществляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма у детей» и GINA 2019 [1, 2]. Работа выполнена как инициативное исследование с отсутствием конфликта интересов. На его проведение получено разрешение Регионального Этического комитета (протокол №256-2016 от 25 марта 2016 г.). На все исследования от законных представителей всех пациентов получено информированное согласие.

Критерии невключения: наличие очагов хронической инфекции; любая иммунотропная терапия на протяжении 6 месяцев перед включением в исследование.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании по любой причине; непереносимость препарата.

Мониторинг состояния детей проводился каждые 3 месяца на протяжении всего периода наблюдения (при пересмотре объема базисной терапии – через 1 месяц и 3 месяца).

1-ю группу (n=14) составили дети, получавшие дополнительно к стандартной терапии БА [1, 2] препарат рибомунил (Ribomunyl® Pierre Fabre; Франция; код по АТХ L03AX Другие иммуностимуляторы; Регистрационный номер: П № 011369/01; П № 011369/02). Он назначался в течение 18 месяцев в дозе

0,75 мг/сутки по схеме, рекомендованной фирмой-производителем (в первый месяц лечения и/или ежедневно 4 дня в неделю в течение 2–5 месяцев; 3 курса). Препарат включает в качестве активных компонентов рибосомы бактериальные, титрованные до 70% рибонуклеиновых кислот (включая рибосомы *Klebsiella pneumoniae* – 3,5 доли, *Streptococcus pneumoniae* – 3,0 доли, *Streptococcus pyogenes* – 3,0 доли и *Haemophilus influenzae* – 0,5 доли).

2 группу (n=16) составили дети, у которых контролируемое течение БА ранее было достигнуто при использовании низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисной терапии.

Наличие поликлональных вирусспецифических IgG в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с прилагаемой инструкцией (ООО «ППДП», Санкт-Петербург).

Определение сывороточного уровня ИФНг и IL-4 проводили методом иммуноферментного анализа в соответствии с прилагаемой инструкцией («CYTIMMUNE», США; «Multiscan», Labsystem, Финляндия).

Определение уровня общего IgE в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа в соответствии с прилагаемой инструкцией (ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск); ридер «Multiscan», Labsystem, Финляндия). При необходимости сыворотки хранились при -20 °C не более 2 месяцев.

Статистическая обработка

Для характеристики количественных показателей при нормальном распределении использовали среднеарифметическое с среднеквадратическим отклонением ($M \pm s$) или медианное значение с интерквартильным размахом при непараметрическом распределении ($Me [Q1; Q3]$).

Различия между величинами считали достоверными при $p < 0,05$, для определения которых использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении, критерий Вилкоксона – для связанных групп при непараметрическом распределении, критерий Фишера или χ^2 (в зависимости от размера выборки) – для сравнения частот.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целесообразность изучения иммунотропных препаратов (рибомунил в нашем исследовании) в составе терапевтического комплекса больных с вирус-индуцированной БА определяется наличием вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося в рецидивирующем характере инфекционного процесса, приводящего в том числе к обострению астмы и/или в высокой частоте бактериальных осложнений, требующих назначения антибактериальных препаратов.

Течение БА, в целом, несколько отличалось у пациентов, получавших рибомунил, и больных из группы сравнения.

Так, к моменту окончания исследования у каждого четвертого пациента ($p=0,0047$), получавшего стандартную терапию, был пересмотрен её объём; при этом он был увеличен у 2/16 больных и у 2/16 появилась возможность отказаться от таковой. Количество эпизодов ОРВИ несколько снизилось у пациентов обеих групп, что, вероятно, обусловлено возрастными особенностями, однако потребность в антибактериальной терапии при них осталась без изменений.

Результаты настоящего исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что за период наблюдения в группе детей, получавших рибомунил, потребность в базисной терапии БА ни в одном случае не увеличилась, в то время как в группе сравнения 2 пациентам на 4 и 12 месяцах наблюдения была назначена терапия в объёме 3 степени (табл.1). В то же время количество больных, нуждавшихся в базисной терапии в объёме 2 степени, снизилось в основной группе в 2 раза (14/14 соответственно 7/14, $p=0,028$), однако в группе сравнения смогли отказаться от регулярной противоастматической терапии только 2/16 пациентов, что было достоверно реже, чем в основной группе ($p=0,0279$) (табл. 1).

Параллельно с оценкой течения БА изучалось количество эпизодов ОРВИ за 1 год (табл. 1), предшествующий началу исследования и на протяжении всего периода наблюдения. Оказалось, что частота заболеваний достоверно ($p=0,045$) снизилась в обеих группах, что, возможно, объясняется возрастными аспектами патологии, однако медианное значение количества эпизодов на фоне лечения в основной группе составило 4 и 5 в группе сравнения. Кроме того, почти в 3 раза увеличилось количество пациентов, у которых ОРВИ не осложнялась бактериальной инфекцией, и потребность в назначении антибиотиков у них не возникала. Данные факты можно считать доказательством формирования более эффективной противоинфекционной резистентности больных с вирус-индуцированной БА, если базисная терапия дополняется бактериальными лизатами, в частности, рибомунилом. Полученные нами данные согласуются с результатами мета-анализа 11 рандомизированных контролируемых исследований эффективности рибомунилу у часто болеющих детей, в результате которого показано снижение заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей на 43,5% [95% CI 33,7%–53,2%] [29].

Установлено, что в раннем возрасте одной из наиболее частых причин ОРВИ является РСВ-инфекция. По данным некоторых авторов [3, 4, 20], к 5-летнему возрасту до 100% детей имели контакт с данным типом возбудителя.

Вместе с тем, клинические проявления инфекции варьируют от легко протекающих заболеваний верхних дыхательных путей до тяжелых поражений нижних отделов респираторного тракта (бронхиолит, пневмония), сопровождаемых синдромом бронхообструкции и вирус-индуцированного обострения БА [20]. В целом, в 2015 г. количество зарегистрированных случаев РСВ-инфекции в мире составило 33,1 млн человек, из них потребовали госпитализации 3,2 млн больных, а суммарное количество умерших составило 59600 в стационаре и 149400 вне его [21]. Считается, что у дошкольников до 80% ОРВИ-ассоциированных бронхообструктивных синдромов связано именно с данным возбудителем [3, 4, 17], а ежегодные фармакоэкономические потери, обусловленные РСВ-инфекцией, оцениваются в 50–57 млн фунтов стерлингов и связаны с заболеваемостью детей дошкольного возраста [22].

В нашем исследовании по частоте определения IgG к РСВ все группы были сопоставимыми между собой (табл. 2).

При оценке фармакодинамических эффектов рибомунилу была выявлена некоторая зависимость результатов от исходного наличия IgG к РСВ.

В целом, в начале исследования антитела определялись у 17/30 человек, что соответствует современным данным об эпидемиологии РСВ инфекции у детей и ее роли в развитии БА; новых случаев сероконверсии за период наблюдения отмечено не было.

В процессе наблюдения в интервенционной группе в 4/14 случаях произошло снижение уровня противовирусных антител до неопределяемого; несмотря на то, что достоверную разницу в частоте их обнаружения антител к вирусу продемонстрировать не смогли (64,3%, 9/14 и 35,7%, 5/14), достигнутый результат можно трактовать как тенденцию, которая нуждается в дальнейшем изучении, поскольку в группе сравнения количество серопозитивных больных осталось без изменения (50%, 8/16). Кроме того, следует учитывать, что механизм действия бактериальных лизатов и рибомунилу, в частности, связывается со стимуляцией гуморального звена в целом. Данная тенденция заслуживает внимания еще и потому, что все дети, у которых перестали определяться IgG к РСВ, в результате лечения перешли в группу, не требующую назначения базисной терапии на регулярной основе, что согласуется с данными о тесной связи РСВ-инфекции и БА [3, 4]. Так, у детей первого года жизни РСВ-инфекция ассоциируется с более, чем 1,5-кратным риском развития БА в последующие годы, при этом играет роль несколько факторов. Во-первых, дефицит интерферонов предрасполагает одновременно как к более тяжелому течению инфекции, так и гиперпродукции IgE, а, во-вторых, имеет место прямое повреждающее действие возбудителя на легочную паренхиму [23, 27, 28].

В исследованиях последних лет показана также возможность синтеза противовирусных IgE, в том числе против РСВ [24, 25]. Таким образом, повреждающая роль РСВ у детей раннего возраста значительна, особенно в условиях иммунодефицита, что создаёт серьёзную проблему, которая усугубляется крайней ограниченностью возможностей противовирусной терапии при данном типе инфекции. Так, паливизумаб используется только для сезонной профилактики тяжелых форм у недоношенных и у детей до 2 лет, лечившихся по поводу бронхо-легочной дисплазии, и при гемодинамически значимых врожденных пороках сердца; рибавирин токсичен и требует надёжной контрацепции в течение 7 месяцев после лечения (в данном случае при ингаляционном пути введения препарата преимущественно

для персонала и родителей); препараты интерферона I типа неэффективны [17, 22]. В этой связи иммуностимулирующие препараты представляют значительный интерес, поскольку могут индуцировать различные факторы иммунитета, с которыми связана противовирусная резистентность. В этой связи нельзя исключить предположение о том, что активация механизмов противоинфекционной защиты может способствовать подавлению вирусной инфекции вплоть до её эрадикации, объясняя снижение сыровоточного уровня специфических IgG до неопределяемого у некоторых больных.

Вместе с тем, имеются данные о том, что бактериальные лизаты обладают не только иммуностимулирующим действием, но и могут изменять фенотип Th-клеточного ответа в сторону Th1-варианта.

Таблица 1 – Клиническая эффективность рибомунила у детей с вирус-индуцированной БА

	Группа 1 (n=14)		Группа 2 (n=16)	
	До	После	До	После
Базисная терапия: нет	0	50(7/14) * ¹ p=0,0279	0	12,5(2/16)
2 ступень	100 (14/14)	50,0(7/14) * ² p=0,023	100 (16/16)	75,0(12/16)
3 ступень	0	0	0	12,5(2/16)
Количество эпизодов ОРВИ/год Me[Q2;Q3]	6 [5–8]	4 [3–6] * ³ p=0,007	6 [5–7]	5 [3–6] * ³ p=0,034
Использование антибиотиков при ОРВИ, % (n1/n)				
Не использовали	21,4(3/14)	57,1(8/14) * ^p =0,0199	25,0(4/16)	37,5(6/16)
В 50% случаев	42,9(6/14)	28,6(4/14)	50,0(8/16)	56,3(9/16)
Во всех случаях	35,7(5/14)	14,3(2/14)	25,0(4/16)	6,3(1/16)

*¹p=0,0279 в сравнении с исходом
*²p=0,023 в сравнении с группой 2
*³p=0,007 и *³p=0,034 в сравнении с исходом
n – количество детей в группе
n1 – количество детей, у которых развился эффект

Таблица 2 – Динамика иммунологических показателей детей с ВБА на фоне лечения рибомунилом

	Группа 1 (n=14)		Группа 2 (n=16)	
	IgG к РСВ+(n=9)	IgG к РСВ-(n=5)	IgG к РСВ+(n=8)	IgG к РСВ-(n=8)
IgE, ME/мл Me[Q1;Q3]	176[119;312]	132[87;460]	112[86;556]	154[121;339]
	141[90;288] * ¹	107[69;181] * ²	124[59;358]	148[109;411]
ИФНγ, пг/мл Me[Q2;Q3]	1,43[0;3,01]	6,1[3,8;10,5]	2,4[0;4,1]	3,2[0;5,9]
	2,2[1,8;7,2] * ⁴	6,2[4,2;12,9] * ³	3,2[2,1;5,4] * ⁵	3,9[3,1;8,7]
IL-4, пг/мл Me[Q2;Q3]	14,4[2,1;19,0]	8,8[3,6;98,0]	15,6[0;44,7]	12,2[6,1;24,6]
	12,1[0;17,1] * ⁶	10,4[3,1;69,1]	17,8[0;36,5]	10,8[0;59,5]

*¹ p=0,008 в сравнении с исходным уровнем
*² p=0,012 в сравнении с исходным уровнем
*³ p=0,038 в сравнении с исходным уровнем
*⁴ p=0,022 в сравнении с исходным уровнем
*⁵ p=0,014 в сравнении с исходным уровнем
*⁶ p=0,047 в сравнении с исходным уровнем
IgG к РСВ+ – дети с определяемым уровнем IgG к РСВ
IgG к РСВ- – дети с неопределяемым уровнем IgG к РСВ

Из иммунологических показателей в данной работе оценивались сыровоточные уровни общего IgE, IL-4 и ИФНγ (табл. 2).

Интегральный показатель атопии – сыровоточный уровень общего IgE – в целом, в исследовании был типичным для пациентов с данным типом патологии,

и его динамика не зависела от наличия IgG к РСВ, но была различной в группах с различным лечением. Так, у пациентов в основной группе при сочетании БА и РСВ-инфекции сыровоточный уровень общего IgE снизился с Me 176 [Q2;Q3 119;312] ME/мл до Me 141 [Q2;Q3 90;288] ME/мл (p=0,008), а среди неинфици-

рованных участников исследования – Me 132 [Q2;Q3 87;460] МЕ/мл до Me 107 [Q2;Q3 69;181] МЕ/мл ($p=0,012$). В то же время в группе пациентов, не получавших дополнительную терапию, динамика сывороточного уровня общего IgE к моменту окончания исследования зарегистрирована не была (табл. 2).

Несмотря на множественность иммунологических механизмов, определяющих Th2-фенотип ответа и контролирующих аллергическое воспаление, основными регуляторными цитокинами для IgE являются IL-4 и ИФНг.

В целом, первый является ключевым цитокином, продуцируемым преимущественно CD4+ Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами [31]. Он индуцирует не только продукцию IgE, но и экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, рецепторов B7 и CD40, а также мембранного IgM на поверхности В-лимфоцитов, тем самым увеличивая возможности антиген-презентирующих клеток. Будучи одним из регуляторов аллергического воспаления, IL-4 при астме принимает участие в ремоделинге дыхательных путей и стимуляции активности мукопродуцирующих клеток [32]. Гиперэкспрессия гена IL-4 в лёгких запускает эозинофильное воспаление без развития гиперреактивности дыхательных путей. При этом известно, что повышение соотношения IL-4/ИФНг в бронхо-альвеолярной жидкости, как правило, сопровождается увеличением количества Th2-лимфоцитов в дыхательных путях, что ассоциируется с более тяжелым течением астмы у детей [33]. Наряду с уровнем IL-5, ИФНг, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), показатели IL-4 являются значимыми биомаркерами тяжести аллергических заболеваний, в том числе, БА [31].

В настоящем исследовании снижение сывороточного уровня IL-4 (с Me 14,4 [Q2;Q3 2,1;19,0] пг/мл до Me 12,1 [Q2;Q3 0;17,1] пг/мл ($p=0,047$)) наблюдалось только среди детей с сочетанием БА и РСВ-инфекции. При этом обращает внимание, что у 3/9 участников данной подгруппы к моменту окончания исследования имели неопределяемый уровень цитокина (табл.2).

Вторым важным цитокином, влияющим на синтез IgE, но обладающим противоположным с IL-4 эффектом, является ИФНг. Основными продуцентами данного цитокина являются Т-лимфоциты (преимущественно Th1-субпопуляция), естественные киллеры (NK), натуральные киллеры (НКТ) и антиген-презентирующие клетки (макрофаги и дендритные), а также В-лимфоциты. При этом его происхождение играет роль в осуществлении различных реакций иммунитета. Так, ИФНг, секретируемый НКТ-клетками, наибольшее значение имеет при индукции ранней защиты и аутокринной регуляции; Т-лимфоцитарный цитокин наиболее значим при реализации механизмов адаптивного иммунитета [30], в частности, эрадикации возбудителей инфекционных заболеваний и мутировавших клеток и т.д. Центральная эффек-

торная роль ИФНг при этом определяется способностью к регуляции деятельности Т-клеточного звена, обеспечивающего множественные противомикробные механизмы. Важно, что усиление продукции эндогенного ИФНг способствует активации не только противовирусной, но и противобактериальной и противовирусной защиты [30].

Исходно сывороточный уровень ИФНг у детей в обеих группах не имел различий и, в целом, составил Me 3,6 [Q2;Q3 1,0–4,1] пг/мл (результаты по подгруппам приведены в табл.2). Тем не менее оказалось, что дети серопозитивные по РСВ (18/30) достоверно чаще имели значения данного показателя $<3,6$ пг/мл (72,2% vs 33,3%, $p=0,026$).

Динамика содержания данного биомаркера в сыворотке крови детей, получавших только стандартную терапию БА, наблюдалась только в подгруппе детей с серологическими маркерами инфекции, у которых в среднем он увеличился на 8% с Me 2,4 [Q2;Q3 0;4,1] пг/мл до Me 3,2 [Q2;Q3 2,1;5,4] пг/мл ($p=0,014$), в то время как в подгруппе серонегативных пациентов подобная динамика отсутствовала. По окончании исследования у детей основной группы было отмечено достоверное нарастание ИФНг как в группе серопозитивных по РСВ пациентов, так и при отсутствии серологических маркеров инфекции, соответственно, Me 1,43 [Q2;Q3 0;3,01] пг/мл и Me 2,2 [Q2;Q3 1,8;7,2] пг/мл ($p=0,022$) в первой подгруппе и Me 6,1 [Q2;Q3 3,8;10,5] пг/мл и Me 6,2 [Q2;Q3 4,2;12,9] пг/мл ($p=0,014$) – во второй (табл. 2).

Бактериальные лизаты в настоящее время считаются одной из наиболее перспективных групп иммуномодуляторов у часто болеющих детей [5]. Кроме того, известно, что включение бактериальных лизатов в комплексную терапию детей с БА средней степени тяжести может способствовать восстановлению продукции ИФНг до уровня здоровых детей и приводить к значимому снижению сывороточного уровня общего IgE [14]. Способность бактериальных лизатов промотировать Th1-фенотип иммунного ответа, в том числе у больных с аллергическими заболеваниями описан и рядом других авторов. В частности, аналогичный иммуномодулирующий эффект показан и для рибомунилы [12, 13, 15, 16]. В исследовании Bystron J. 13 взрослых пациентов с сезонным риноконъюнктивитом получали рибомунил по рекомендованной схеме в течение 3 месяцев (с апреля по июнь), после чего находились под наблюдением в течение 2 месяцев. В группе получавших препарат к третьему месяцу уровень ИФНг достоверно повысился на 30%, а к 5 – на 37%, при этом динамика была более выраженной (65%) среди больных с клиническим улучшением; повышение продукции данного цитокина коррелировало с увеличением сывороточного уровня макрофагального IL-12. В ходе исследования не было отмечено ни одного случая ухудшения состояния пациента [15].

Связь РСВ-инфекции с системой ИФНг также известна, в частности, имеются данные о том, что

тяжелые формы РСВ-инфекции ассоциируются с нарушениями продукции ИФНг [3]. В настоящем исследовании показаны некоторые различия продукции, связанные с РСВ. Так, только у серопозитивных по РСВ детей сывороточный уровень данного цитокина достоверно повысился в результате лечения ($p < 0,05$), в то время как у неинфицированных детей он остался без изменений. Данные исследования согласуются с результатами полученными другими авторами для детей с atopической патологией и свидетельствуют о способности бактериальных лизатов оказывать про-Th1- и анти-Th2-действие. Учитывая то, что Th2-фенотип иммунного ответа является одним из ключевых механизмов развития бронхиальной гиперреактивности при обострении БА, показанный эффект является важным для пациентов с данным типом патологии.

Несмотря на то, что препараты на основе ИФНг в настоящее время разработаны, их терапевтический потенциал, к сожалению, крайне ограничен не только очень высокой стоимостью лечения, но и серьезными побочными эффектами, в частности, гриппоподобным синдромом, летаргией, кашлем, депрессивными состояниями и т.д. [30]. Это делает их сегодня неприемлемыми для использования у детей с вирус-индуцированной БА и определяет актуальность поиска других направлений терапии. Ими могут быть устранение причин, приводящих к подавлению синтеза эндогенного интерферона, с целью их возможного устранения, а также поиск путей их преодоления с помощью препаратов с иммуномодулирующим действием.

Отрицательная динамика сывороточного уровня IL-4 также имела место только у РСВ-позитивных детей на фоне проводимой терапии. У РСВ негативных детей, а также у детей группы сравнения уровень цитокина оставался на исходном уровне.

В целом, действие рибомунила при вирус-индуцированной БА можно представить следующим образом. Первое направление связано с антиген-независимой активацией дифференцировки и пролиферации клеток иммунной системы через механизмы врожденного иммунитета. Препарат, представляющий собой смесь бактериальных протейогликанов и рибосом, достигая лимфоидных клеток в Пейеровых бляшках, стимулирует созревание региональных дендритных клеток. Данные о влиянии препарата на механизмы врожденного иммунитета немногочисленны [9, 10, 29], некоторые из них приводят свидетельства усиления экспрессии молекул адгезии и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови [6].

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Активированные препаратом дендритные клетки стимулируют Т-лимфоциты к продукции Th1-зависимых цитокинов, в том числе, ИФНг, усиливая таким образом цитотоксические свойства организма, в том числе, противовирусную активность. Более того, пероральный путь введения препарата и индукция лимфоцитарных клеток Пейеровых бляшек обуславливает экспансию В-клеток и продукцию секреторного IgA, а также сывороточных IgG и IgM, что показано для детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [16]. Кроме того, в других исследованиях показано, что у волонтеров повышение сывороточного уровня IgA ассоциировалось со снижением адгезии *Streptococcus pneumoniae* [16].

Второе направление связано с индукцией приобретенного антигензависимого специфического иммунитета. По сути, оно представляет собой вакцинацию против возбудителей респираторных инфекций, компоненты которых входят в состав препарата. При этом показано, что их иммуногенность практически не отличается от антигенных детерминант нативного возбудителя [29].

Следует иметь в виду, что многие возбудители, в том числе оппортунистические, обладают собственным иммуносупрессивным действием, поэтому подавление их репродукции может иметь опосредованный иммуностимулирующий эффект [8].

В рамках настоящего исследования не изучался микробный состав и микробно-вирусные ассоциации, приводившие к обострению БА у детей, обуславливающие потребность в антибактериальной терапии, однако можно предположить, что полученные результаты связаны с комплексным влиянием рибомунила на систему иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение рибомунила в комплексную терапию детей с вирус-индуцированной БА приводит к улучшению течения, как основного заболевания, так и снижению частоты и тяжести эпизодов ОРВИ. Достигнутые результаты согласуются с динамикой иммунологических показателей, которая оказалась более выраженной у РС-вирус инфицированных детей. Учитывая то, что бактериальные лизаты, индуцируя синтез противобактериальных антител, в то же время не обладают собственными противовирусными свойствами, можно предположить, что подавление вирусной инфекции связано с иммуномодулирующими свойствами препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма у детей». – Москва, 2019. 76 с.
2. The Global Asthma Report 2018. – URL: Available online: [http://globalasthmareport.org/Global Asthma Report 2018.pdf](http://globalasthmareport.org/Global_Asthma_Report_2018.pdf) (дата обращения 22.03. 2019).
3. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders // *European Respiratory Review*. 2018. Vol. 27. P. 170133. DOI: 10.1183/16000617.0133-2017.
4. Mikhail I., Grason M. Asthma and viral infections: An intricate relationship // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019. Vol. 123. No4. P. 352–358. DOI: 10.1016/j.anai.2019.06.020.
5. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2012. Vol. 7. No2. P. 629–717. DOI: 10.1002/ebch.1833.
6. Esposito S., Soto-Martinez E.M., Feleszko W., Jones M.H., Kun-Ling Shen, Schaad Urs B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 18. No3. P. 198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
7. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16. No6. P. 1065. DOI: 10.3390/ijerph16061065.
8. Hamill P., Brown K., Jenssen H., Hancock R.E. Novel anti-infectives: is host defence the answer? // *Current Opinion in Biotechnology*. 2008. Vol. 19. No6. P. 628–636. DOI: 10.1016/j.copbio.2008.10.006.
9. Tejera-Alhambra M., Palomares O., Perez de Diego R., Diaz-Lezcano I., Sanchez-Ramon S. New Biological Insights in the Immunomodulatory Effects of Mucosal Polybacterial Vaccines in Clinical Practice // *Current Pharmaceutical Design*. 2016. Vol. 22. No41. P. 6283–6293. DOI: 10.2174/1381612822666160829143129.
10. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике: (консенсус) / Педиатр. респиратор. о-во, Рос. ассоц. аллергологов и клинич. иммунологов, Моск. о-во дет. врачей, Федерация педиатров стран СНГ [и др.]. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: РФ-Пресс, 2017. 76 с.
11. Herberhold S., Coch C., Zillinger T., Hommertgen B., Busch N., Schuberth C., Hartmann E., Wimmenauer V., Haggmann C.A., Lüdenbach B., Schlee M., Bootz F., Hartmann G., Barchet W. Delivery with polyocations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist // *Antiviral Therapy*. 2011. Vol. 16. No5. P. 751–758. DOI: 10.3851/IMP1822.
12. Lynch J.P., Mazzone S.B., Rogers M.J., Arikatt J.J., Loh Z., Pritchard A.L., Upham J.W., Phipps S. The plasmacytoid dendritic cell: at the cross-roads in asthma // *European Respiratory Journal*. 2014. Vol. 43. No1. P. 264–275. DOI: 10.1183/09031936.00203412.
13. Matricardi P.M., Bjorksten B., Bonini S., Bousquet J., Djukanovic R., Dreborg S., Gereda J., Malling H.-J., Popov T., Raz E., Renz H. Microbial products in allergy prevention and therapy // *Allergy*. 2003. Vol.58. P. 461–471. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00175.x.
14. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н., Сергиенко И.С. Влияние бронхомунала на цитокиновый профиль сыворотки крови детей с бронхиальной астмой // *Актуальные вопросы аллергических заболеваний: сб. тезисов III Региональной научно-практической конференции*. – Владивосток, 2005. С. 58.
15. Bystron J., Hermanova Z., Sotkovska J., Heller L., Pazderova D. Effect of Ribosomal Immunotherapy on the Clinical Condition and Plasma Levels of Cytokines IL-4, IL-5, IL-12 and IFNgamma and Total IgE in Patients with Seasonal Allergy during the Pollen Season // *Clinical Drug Investigation*. 2004. Vol. 24. No12. P. 761–764. DOI: 10.2165/00044011-200424120-00007.
16. Hbabi-Haddioui L., Roques C. Inhibition of Streptococcus pneumoniae adhesion by specific salivary IgA after oral immunostimulation with a ribosomal immunostimulant // *Drugs*. 1997. Vol. 54. P. 29–32. DOI: 10.2165/00003495-199700541-00008.
17. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2019. Vol. 6. P.2049936119865798. DOI: 10.1177/2049936119865798.
18. Green C.A., Yeates D., Goldacre A., Sande C., Parslow R.C., McShane P., Pollard A.J., Goldacre M.J. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma // *Archives of Disease in Childhood*. 2016. Vol. 101. No2. P. 140–146. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308723.
19. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C. et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis // *Pediatrics*. 2014. Vol. 134. No5. P. e1474–e1502. DOI: 10.1542/peds.2014-2742.
20. Bont L., Checchia P.A., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Manzoni P., Paes B., Simões E.A., Carbonell-Estrany X. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries // *Infectious Diseases and Therapy*. 2016. Vol. 5. No3. P. 271–298. DOI: 10.1007/s40121-016-0123-0.
21. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L. et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study // *Lancet*. 2017. Vol. 390. No10098. P. 946–958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
22. Cromer D., van Hoek A.J., Newall A.T., Polard A.J., Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and costeffectiveness analysis for England // *The Lancet Public Health*. 2017. Vol. 2. No8. P. e367–e374. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30103-2.
23. Rosas-Salazar C., Gebretsadik T., Anderson L.J., Jadhao S., Chappell J.D., Larkin E.K., Martin L. Moore M.L., Peebles R.S., Hartert T. Risk or Protective Factor? Mild Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy and the Development of Recurrent Childhood Wheeze // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 201. P. A5028. DOI: 10.1177/2049936119865798.
24. Teach S.J., Gill M.A., Toggias A., Sorkness C.A., Arbes S.J. Jr. et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136. No6. P.1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
25. Tam J.S., Jackson W.T., Hunter D., Proud D., Grayson M.H. Rhinovirus specific IgE can be detected in human sera //

- Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013. Vol. 132. No5. P. 1241–1243. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.011.
26. Glaser L., Coulter P.J., Shields M., Touzelet O., Power U.F., Broadbent L. Airway Epithelial Derived Cytokines and Chemokines and Their Role in the Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection // Pathogens. 2019. Vol. 8. No3. P. 106. DOI: 10.3390/pathogens8030106.
 27. Bermejo-Martin J.F., Garcia-Arevalo M.C., De Lejarazu R.O., Ardura J., Eiros J.M., Alonso A., Matias V., Pino M., Bernardo D., Arranz E., Blanco-Quiros A. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children // European Cytokine Network. 2007. Vol. 18. No3. P. 162–167. DOI: 10.1684/ecn.2007.0096.
 28. Kaneko H., Matsui E., Asano T., Kato Z., Teramoto T., Aoki M., Kawamoto N., Lian L.A., Kasahara K., Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection // Pediatric Allergy and Immunology. 2006. Vol. 17. No5. P. 370–375. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00419.x.
 29. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В., Коровина Н.А. Рибосомальная иммунотерапия у детей с рекуррентными инфекциями и хроническими заболеваниями органов дыхания: лечебно-профилактическая и экономическая эффективность // Педиатрия. 2017. Т. 96. №2. С. 151–157.
 30. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN-γ): Exploring its implications in infectious diseases // Biomolecular Concepts. 2018. Vol. 9. No1. P. 64–79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
 31. Hatami H., Ghaffari N., Ghaffari J., Rafatpanah H. Role of Cytokines and Chemokines in the Outcome of Children With Severe Asthma: Narrative Review // Journal of Pediatrics Review. 2019. Vol. 7. No1. P. 17–28. DOI: 10.32598/jpr.7.1.17.
 32. Hussein Y.M., Alzahrani S.S., Alharthi A.A., Ghonaim M.M., Alhazmi A.S., Eed E.M., Shalaby S.M. Association of serum cytokines levels, interleukin 10 -1082G/A and interferon-γ +874T/A polymorphisms with atopic asthma children from Saudi Arabia // Cellular Immunology. 2014. Vol. 289. No1–2. P. 21–26. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.03.006.
 33. Keskin O., Keskin M., Kucukosmanoglu E., Ozkars M.Y., Gogebakan B., Kul S., Bayram H., Coskun Y. Exhaled RANTES and interleukin 4 levels after exercise challenge in children with asthma // Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2012. Vol. 109. No5. P. 303–308. DOI: 10.1016/j.anai.2012.08.009.

АВТОРЫ

Белан Элеонора Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2674-4289. E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Никифорова Елизавета Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1475-9301. E-mail: maior10@yandex.ru

Заячникова Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6758-4686. E-mail: guz5deti@mail.ru

Шишиморов Иван Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6098-7028. E-mail: drshishimorov@gmail.com

Магницкая Ольга Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6670-9029. E-mail: magol73@ya.ru