



УДК 616.921.5: 615.37

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

К.А. БОЧАРОВА
Н.И. ЖЕРНАКОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: bocharova_k@bsu.edu.ru

В статье представлены данные об эффективности и целесообразности применения современного иммуномодулятора для лечения и профилактики респираторных инфекций у студентов, страдающих бронхиальной астмой. Демонстрируется эффективность рибосомального комплекса, обусловленная особенностями влияния препарата на иммунную систему пациента, страдающего аллергопатологией.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, бронхиальная астма, рибосомальный комплекс

Одним из актуальных и часто обсуждаемых вопросов в терапевтической практике является вопрос об использовании иммуностропных препаратов для восстановления функций иммунной системы. В Российской Федерации к настоящему моменту зарегистрировано около ста иммуностропных препаратов, среди которых большую часть составляют препараты российского производства. В сезон подъема заболеваемости острой респираторной инфекцией (ОРИ) иммунокорригирующие препараты назначают практически каждому пациенту для лечения и профилактики ОРИ. Поэтому иммуностропные препараты занимают одно из лидирующих мест в рейтинге продаж лекарственных препаратов на Российском рынке.

В последнее время отмечается рост заболеваний дыхательной системы, неуклонно растет число пациентов с сочетанной патологией. Наличие сочетанной патологии, безусловно, ослабляет защитные иммунные реакции организма, поэтому обоснованным патогенетическим вмешательством является использование иммунокорригирующих препаратов в дополнение к основному лечению. И если при вторичных иммунодефицитных состояниях использование иммуностропных препаратов является давно изученным и патогенетически обоснованным, то эффективность и безопасность использования иммуностропных препаратов при аллергопатологии активно изучается в последние годы. А использование препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью у пациентов с различной аллергопатологией может привести к непредвиденным последствиям.

В настоящее время назначение иммунокорригирующих препаратов, в частности, при бронхиальной астме, рекомендуется выполнять с учетом персональных особенностей пациента, механизма действия и возможностей данного иммуномодулятора в условиях нарушения звеньев иммунитета при конкретной аллергопатологии.

Так, в исследовании зарубежных авторов было показано, что при бронхиальной астме в период обострения заболевания происходит изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, проявляющееся в повышении содержания активированных CD4+лимфоцитов, уменьшении количества экспрессии дифференцировочных маркеров NK-клеток, нарушении функций регуляторных Т-лимфоцитов [1]. Значимость преобладания Th2-иммунного ответа над Th1-ответом при бронхиальной астме также показана и в исследованиях российских ученых [2].

По данным разных авторов симптомы бронхиальной астмы отмечаются у 5% населения земного шара на фоне постоянного роста числа пациентов с бронхиальной астмой и другой аллергопатологией [3]. С целью контроля бронхиальной астмы требуется базисная терапия, включающая длительное "ступенчатое" применение противовоспалительных ингаляционных препаратов и бронходилататоров. Однако наличие дисбаланса в функционировании клеточного звена иммунной системы обуславливает наличие такой проблемы, как частые 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 [4]. Поэтому пациенты с аллергическими заболеваниями дыхательной системы являются наиболее многочисленной группой среди пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями, переносящих 6 и более эпизодов ОРИ в год. Таким образом, пациентам с бронхиальной астмой, как, впрочем, и всем пациентам с хронической патологией, показаны ежегодная противогриппозная вакцинация, дополнительная пневмококковая вакцинация и вакцинация против гемофильной инфекции тип В, а также назначение различных иммуномодулирующих средств [5]. Однако, к сожалению, возможности активной специфической



иммунизации против респираторных инфекций в настоящее время ограничены финансовыми причинами и дороговизной вакцин. А официально разрешенная вакцинация против пневмококковой и ХИБ-инфекции проводится лишь в единичных регионах нашей страны. Поэтому, учитывая ограниченный спектр вакцин против респираторных инфекций, для предупреждения ОРВИ широко используются иммуномодуляторы микробного происхождения (бактериальные лизаты).

Применение системных иммуномодуляторов микробного происхождения является одним из эффективных и безопасных методов профилактики частых ОРВИ, а их назначение не требует предварительного обязательного иммунологического обследования пациента [6].

Механизм действия иммуномодуляторов микробного происхождения связан с усилением естественной защиты организма против ряда возбудителей респираторных инфекций. Эффект реализуется посредством стимуляции клеток как врожденного иммунитета, так и приобретенного, и синтеза ими ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7].

В группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые в течение многих лет с успехом применяются для профилактики частых ОРВИ в педиатрии, особый интерес представляет Рибомунил, который используется в клинической практике с 1980-х годов прошлого века. Препарат состоит из рибосомальных фракций наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и мембранных фракций *K. pneumoniae*. Препарат является иммуномодулятором системного действия, поэтому при приеме *per os* стимулирует систему иммунитета организма 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 интерферона- α и ИЛ-12, что обуславливает дополнительный противовирусный потенциал препарата. Также важным моментом действия препарата является доказанное увеличение синтеза секреторного IgA, который фиксируется на слизистых оболочках дыхательных путей и поддерживает их защитную барьерную функцию. *Ex vivo* препарат увеличивает синтеза интерферона (ИФН) γ [8]. 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 большого количества провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α , колониестимулирующий фактор, что приводит к активации цитокиновой сети. Также отмечено, что применение рибосомального комплекса приводит к стимуляции натуральных киллеров, участвующих в противовирусной защите организма человека, В-лимфоцитов, приводя к продукции специфических антител [9, 10].

Таким образом, эффективность и безопасность профилактического применения рибосомального комплекса при частых ОРВИ подтверждена во многих клинических исследованиях [8, 11].

В данной работе представлены результаты исследования клинко-иммунологической эффективности применения рибосомального комплекса для профилактики ОРВИ у молодых пациентов (студентов) с бронхиальной астмой средней тяжести.

Исследование проведено на базе клиники лечебно-профилактической медицины НИУ «БелГУ». Под амбулаторным наблюдением в течение 12 мес находились 50 пациентов в возрасте 17-23 лет с подтвержденным диагнозом БА средней степени тяжести (атопическая астма) и имеющих в анамнезе более 6 эпизодов ОРВИ за предыдущий до начала исследования год. Случайным образом пациенты были рандомизированы на 2 группы по 25 человек. Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию БА согласно рекомендациям национальной программы стратегии и профилактики БА (сальметерол 100 мкг + флутиказон 500 мкг в сутки в 2 приема), с удовлетворительным контролем БА. Из числа больных, находившихся под наблюдением (первая группа), 25 получали Рибомунил по рекомендуемой схеме: 0,75 мг утром натощак, ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение трех недель подряд, в последующие 2-5 мес – первые 4 дня каждого месяца. Группу контроля (вторая группа) составили 25 пациентов, терапия которых включала только лишь применение симптоматических средств при лечении ОРВИ. На каждого пациента, включенного в исследование, имелось подписанное пациентами до начала исследования добровольное информированное согласие. Для лечения эпизодов ОРВИ в каждой группе применяли средства симптоматической терапии.

В исследование не включали пациентов с первичными иммунодефицитами, острым ОРВИ на момент начала исследования, тяжелыми системными аллергическими реакциями в анамнезе, непереносимостью компонентов препарата, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени, почек, ВИЧ, онкозаболевания), приме-



нявших иммунокорректирующие препараты за 6 мес до начала наблюдения. При несоблюдении назначений врача пациент мог быть исключен из исследования.

Пациенты основной и контрольной группы осматривали ежемесячно.

Оценивали число и тяжесть перенесенных ОРВИ, наличие осложнений, характер и длительность обострений БА, их связь с фактом наличия ОРВИ, тяжесть заболевания, необходимость в применении антибиотиков. Профилактическую эффективность рибосомального комплекса оценивали после окончания курса лечения (через 6 мес) и в течение последующих 6 мес в процессе катamnестического амбулаторного наблюдения за пациентом.

Всем больным до и после окончания лечения было произведено лабораторное обследование, в том числе 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 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 связь 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 16 мужчин и 9 девушек, средний возраст $18,7 \pm 0,9$ лет; в группу сравнения были включены 14 мужчин и 11 девушек, средний возраст которых составил $19,8 \pm 2,6$ лет. Состояние здоровья всех пациентов было схожим, все перенесли более 6 эпизодов ОРВИ в течение предшествовавшего исследованию года.

Изучение иммунологических параметров исходно и через 6 месяцев после лечения показало, что при назначении рибосомального комплекса не зафиксировано статистически значимых изменений содержания средних значений уровней IgA, IgM, IgG и IgE в сыворотке крови пациентов основной группы. Имелась тенденция к двукратному увеличению содержания ИФН γ в сыворотке крови пациентов основной группы, который чаще всего снижен в группе часто болеющих пациентов. Это, по-видимому, свидетельствует о повышении способности клеток иммунной системы на фоне лечения рибосомальным комплексом вырабатывать данный цитокин. Также в обеих группах пациентов до начала лечения рибосомальным комплексом было зафиксировано снижение спонтанной продукции в культуре лейкоцитов ФНО- α ($142,1 \pm 24,3$ пг/мл, $p < 0,05$ в сравнении с контрольной $112,4 \pm 32,8$ пг/мл, $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($39,2 \pm 5,7$ пг/мл, $p = 0,021$ и $34,7 \pm 7,1$ пг/мл, $p = 0,039$ соответственно). Можно предположить, что зафиксированное до начала терапии у больных снижение спонтанной продукции ФНО- α и ИЛ-2 обусловлено непосредственным нарушением их синтеза в результате имеющегося дисбаланса иммунного ответа в сторону преобладания Th2-иммунного ответа, наблюдающегося у всех пациентов с аллергическими заболеваниями. Зафиксированная спонтанная продукция ИФН- γ в культуре лейкоцитов была сопоставима в обеих группах: $351,7 \pm 12,9$ пг/мл, $p < 0,05$ в основной группе и $324,7 \pm 13,1$ пг/мл, $p < 0,05$ в группе сравнения. При сравнении полученных показателей с имеющимися сведениями о продуцирующей активности лейкоцитов у здоровых доноров оказалось, что имело место снижение цитокин-продуцирующей активности лейкоцитов в обеих группах до начала лечения. Следовательно, различные субпопуляции Т-лимфоцитов в разной степени неодинаково воспринимают активационные сигналы, что может свидетельствовать о функциональной несостоятельности прежде всего Th1-лимфоцитов, являющихся основными продуцентами цитокинов ИЛ-2 и ИФН- γ . Дополнительно известно, что Th1-лимфоциты более чувствительны к апоптозу, чем Th2-лимфоциты, что в ряде случаев рассматривается как дополнительный механизм ограничения возможных патологических последствий Th1-опосредованного иммунного ответа.

Как показали результаты проведенного исследования, стимуляция клеточных культур ФГА у пациентов основной группы, получавшей рибосомальный комплекс, приводила к значимому усилению (относительно базальной) пролиферативной активности клеток. Поскольку ФГА является одним из наиболее активных стимуляторов Т-клеточной пролиферации, возможно предположить, что усиление ФГА-индуцированной пролиферации лимфоидных клеток объясняется сохранным резервом реактивности Т-лимфоцитов. Исследование митогенстимулированной цитокинпродуцирующей активности мононуклеаров крови после 6 месяцев лечения позволило выявить достоверное повышение ФГА-индуцированной продукции ИЛ-2 и ИФН- γ в группе пациен-



тов, получавших рибосомальный комплекс в 1,24 и 2,78 раза по сравнению со второй группой пациентов. А показатели секреции ИФН- α в обеих группах после 6-ти месячного наблюдения значительно не отличались друг от друга.

При оценке состояния показателей местного иммунитета в смывах со слизистой оболочки носоглотки у пациентов, принимавших рибосомальный комплекс, выявлено увеличение уровня секреторного IgA после лечения (с $1,4 \pm 0,3$ до $9,3 \pm 1,7$ пг/мл). В контрольной группе данный показатель через 6 месяцев наблюдения не изменился (исходно – $1,8 \pm 0,5$; через 6 мес – $1,4 \pm 0,4$ пг/мл). Также при исследовании содержания ИФН- γ отмечено достоверное увеличение содержания в слюне этого провоспалительного цитокина: исходно – $10,6 \pm 2,3$; через 6 мес – $14,8 \pm 3,9$ пг/мл. Данный цитокин ИФН- γ является продуктом активации Th1-лимфоцитов, и способен оказывать противовирусный эффект посредством ингибирования вирусной репликации, а также активировать макрофагально-моноцитарное звено иммунитета, запуская их микрооцидные механизмы, и отражая тем самым более высокую активность Th-1-лимфоцитов. Повышение содержания ИФН- γ может объяснить отсутствие респираторно-вирусных эпизодов у пациентов, принимавших рибосомальный комплекс в профилактических целях. Содержание в слюне провоспалительного цитокина ИЛ-8 снизилось в 3,9 раза ($p=0,002$), что представляет большой интерес, т. к. указывает на падение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 в верхних дыхательных путях. Согласно литературным данным, этот цитокин секретируется преимущественно активированными эпителиальными клетками и макрофагами, а повышение его уровня в секретах может свидетельствовать о хронизации воспалительного процесса.

При оценке профилактической активности рибосомального комплекса были получены следующие результаты. В 1-й месяц на фоне приема рибосомального комплекса заболели ОРИ 11 (44%) человек первой группы. Ни в одном случае не потребовалось назначения антибиотиков. Течение ОРИ практически у всех пациентов было легким (субфебрилитет, слабо выраженная интоксикация, ринит – 3-5 дней). Во время приема пациентами рибосомального комплекса отмечена хорошая переносимость, не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов.

Таблица 1

Частота заболеваемости ОРИ у пациентов с бронхиальной астмой до лечения и после лечения рибосомальным комплексом в течение 1 года

Количество эпизодов ОРИ	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
	До лечения	После лечения рибосомальным комплексом	До лечения	После симптоматического лечения
0-1	-	16/65%	-	4/17%
2-3	-	3/12%	-	5/20%
4-5	4	2/8%	-	6/24%
6	10	3/12%	15	3/12%
7 и более	6	1/3%	5	7/27%

В группе сравнения в течение 1-го месяца заболели 12 (48%) пациентов, из них 5 потребовалось назначение антибиотиков по поводу развития интеркуррентных заболеваний. В последующие 5 мес наблюдения заболеваемость у пациентов, получавших Рибомунил, была ниже, чем у пациентов в группе сравнения (табл. 1). Количество обострений БА в течение указанного срока уменьшилось в среднем в $3,2 \pm 0,4$ раза ($p < 0,05$). Тяжелых обострений БА за исследуемый период у пациентов контрольной группы не отмечалось. Следует также отметить, что у 7 (28%) пациентов при применении рибосомального комплекса обострений астмы за год не отмечено вообще.

В течение последующих 6 мес наблюдения после окончания курса лечения рибосомальным комплексом, включая осеннее-зимние месяцы эпидемического подъема заболеваемости ОРИ, респираторную инфекцию перенесли 5 (18%) пациентов в группе, получавшей Рибомунил, и 16 (64%) – в группе сравнения. В первой группе осложнений ОРИ зафиксировано не было, тогда как в группе сравнения таковые регистрировались у 8 (32%). Таким образом, назначение рибосомального комплекса привело к снижению заболеваемости ОРИ не только на время приема препарата, но и в последующие 6 мес сохранялся профилактический эффект. Всего из числа пациентов, получавших препарат, ни разу не заболели 5 человек (что составило 20%), в то время как в группе сравнения переболели все, большинство неоднократно.



За весь период наблюдения в группе пациентов, принимавших рибосомальный комплекс, только 3 получили антибактериальную терапию по поводу ОРИ. В то время как в группе сравнения частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРИ в течение 12 мес была выше – 38% ($p < 0,001$).

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования клиничко-иммунологической эффективности рибосомального комплекса, согласуются с данными многоцентровых зарубежных исследований [11], проведенных с целью изучения иммунокорригирующего и профилактического влияния данного препарата у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, часто болеющих ОРИ.

Заключение. Иммунокоррекция при различных заболеваниях имеет особенности в зависимости от имеющейся сопутствующей патологии. При аллергических заболеваниях применение иммуномодуляторов считается целесообразным при наличии симптомов вторичной иммунной недостаточности. Рибомунил является эффективным препаратом для профилактики повторных ОРИ у пациентов, страдающих бронхиальной астмой средней тяжести. Эффективность его назначения при бронхиальной астме обусловлена повышением уровня секреторного IgA, увеличением продукции γ -интерферона, повышением цитокин-продуцирующей активности клеток, стимуляцией специфических и неспецифических факторов иммунной защиты, что обуславливает его профилактический противомикробный и одновременно 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*.

* Работа выполнена в рамках гранта ФЦП Развитие научного потенциала высшей школы 2010г. – 1.1 – 300 – 151 – 0136.

Литература

1. Бойль, П. Метаанализ опубликованных клинических испытаний рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций / Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. // Мед. Новости. – 2000. – №9. – С. 32-33.
2. Караулов, А.В. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения / Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И. и соавт. // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – № 4. – С. 93-96.
3. Намазова, Л.С. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах / Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торпшоева Р.М. и др. // Дет. инф. – 2007. – №2. – С. 49-52.
4. Намазова, Л.С. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями / Намазова Л.С., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике: Пособ. для педиатра. – М., 2002. – С. 90-98.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд.). – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
6. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. М., 2002.
7. Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.
8. Bellanti, J.A. Ribosomal Immunostimulation. Assessment of Studies Don M. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood / Bellanti J.A. Olivieri D., Serrano E. // Pediatr Int. – 2007. – № 49. – С. 40-7.
9. Bene, M. Бактериальные лизаты и рибосомы – стимуляторы специфического иммунного ответа. Сравнительное исследование / M. Bene, L. Kahi, A. Perruchet et al. // Совр. педиатрия. – 2005. – №3 (8). – С. 1-3.
10. Johnston, S. Research update British lung foundation news / S.Johnston // Research update British lung foundation news. – 2000. – Issue 5. – Sep. – P. 4.
11. Larche, M. Regulatory T.cells in Allergy and Asthma // Chest. – 2007. – №132. –С. 1007-1014.

ADVISABILITY OF USE RIBOSOMAL COMPLEX IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

**K.A. BOCHAROVA
N.I. ZHERNAKOVA**

*Belgorod National
Reserch University*

e-mail: bocharova_k@bsu.edu.ru

The article present data on efficiency and advisability of use of modern immunomodulator for treatment and prevention of respiratory infections in patients with bronchial asthma. The efficiency of ribosomal complex is demonstrated from the view point of its influence on immune system of patient with allergy disease.

Keywords: acute respiratory infections, asthma, ribosomal complex