

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СОВРЕМЕННЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Закирова А.М.<sup>1</sup>, Пикуза О.И.<sup>1</sup>, Кадриев А.Г.<sup>1</sup>, Рашитова Э.Л.<sup>1</sup>, Волянюк Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ», Казань, e-mail: azakirova@gmail.com;

<sup>2</sup>КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань

В последнее десятилетие особое внимание уделяется повышению резервов иммунной адаптации детей путем назначения иммуномодуляторов микробного происхождения. Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности механического бактериального лизата у детей с острыми и рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. В основную группу вошли 43 пациента в возрасте 5–12 лет, в том числе 28 с острым течением (первая основная подгруппа) и 15 с рецидивирующим (вторая основная подгруппа), в комплексной терапии которых дополнительно применяли бактериальный лизат. Препарат назначали при острых эпизодах инфекций по 1 таблетке сублингвально в день до исчезновения симптомов заболевания, в среднем 10 дней. При рецидивирующем течении лечение проводили по 10 дней с 20-дневными интервалами. В группу сравнения вошли 38 пациентов аналогичного возраста и пола, получавших только общепринятую терапию: из них 21 с острым течением (первая подгруппа сравнения) и 17 с рецидивирующим (вторая подгруппа сравнения). Проведен сравнительный анализ динамики клинических показателей и субъективных жалоб у обследованных с общепринятой схемой лечения респираторных заболеваний и у получавших дополнительно к ней бактериальный лизат. Кроме того, были изучены показатели локальной защиты путем тестирования параметров риноцитогаммы и цитокинового статуса. Анализ полученных результатов показал, что купирование респираторного синдрома у всех пациентов основной группы на фоне приема бактериального лизата происходило существенно раньше – в течение  $10,2 \pm 0,4$  дня (против  $13,4 \pm 0,3$  дня обследуемых пациентов группы сравнения,  $p < 0,05$ ). Число рецидивов острых инфекций сокращалось в 2,4 раза, а длительность эпизодов – в 1,5 раза. Регистрировалось выраженное снижение содержания нейтрофилов и эпителиальных клеток. Применяемый препарат лимитировал функциональную активность провоспалительных цитокинов, что поддерживало адаптационные ресурсы мукозального иммунитета, восстанавливало эпителиальный покров верхних дыхательных путей и усиливало мукозальную защиту.

Ключевые слова: дети, бактериальные лизаты, риноцитогамма, цитокиновый статус

## NEW LOOK AT THE TOPIC IMMUNOMODULATORS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE AND RECURRENT INFECTIONS OF RESPIRATORY WAYS

Zakirova A.M.<sup>1</sup>, Pikuza O.I.<sup>1</sup>, Kadriev A.G.<sup>1</sup>, Rashitova E.L.<sup>1</sup>, Volyanyuk E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, e-mail: azakirova@gmail.com;

<sup>2</sup>KGMA - branch of FSBEI DPO RMANPO MZ Russian Federation

In the last decade, special attention has been paid to increasing the reserves of immune adaptation of children by the appointment of immunomodulators of microbial origin. The aim of the study was to assess the clinical and immunological effectiveness of mechanical bacterial lysate in children with acute and recurrent respiratory infections. The main group included 43 patients aged 5–12 years, including 28 with acute course (the first main subgroup) and 15 with relapsing (the second main subgroup), in the complex therapy of which an additional bacterial lysate was used. The drug was prescribed for acute episodes of infections, 1 tablet sublingually a day until the symptoms disappear, an average of 10 days. In a relapsing course, treatment was carried out for 10 days at 20-day intervals. The comparison group included 38 patients of the same age and gender who received only conventional therapy: 21 of them with acute course (the first comparison subgroup) and 17 with relapsing (the second comparison subgroup). A comparative analysis of the dynamics of clinical indicators and subjective complaints was performed in those examined with a generally accepted treatment regimen for respiratory diseases and in those who received a bacterial lysate in addition to it. In addition, the indicators of local protection were studied by testing the parameters of the rhinocytogram and cytokine status. An analysis of the results showed that the relief of respiratory syndrome in all patients of the main group while receiving bacterial lysate occurred much earlier -  $10.2 \pm 0.4$  days (versus  $13.4 \pm 0.3$  days of the study comparison group,  $p < 0.05$ ) The number of relapses of acute infections was reduced by 2.4 times, and the duration of episodes was 1.5 times. A marked decrease in the content of neutrophils and epithelial cells was recorded. The used drug limited the

**functional activity of pro-inflammatory cytokines, which supported the adaptive resources of mucosal immunity, restored the epithelial cover of the upper respiratory tract and enhanced mucosal defense.**

---

Keywords: children, bacterial lysates, rhinocytogram, cytokine status

Профилактика и лечение острой респираторной патологии по-прежнему являются актуальными задачами современной педиатрии. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется до 50 млн случаев инфекционных болезней, причем более 90% из них приходится на острые инфекции дыхательных путей (ОИДП) [1, 2]. Проблема респираторных заболеваний особо актуальна в педиатрии в связи не только с их широкой распространенностью, но и с большим риском развития осложненных и хронических форм, аллергических заболеваний и психосоматических отклонений, регистрируемых, по данным ряда авторов, у 30% пациентов [3, 4]. Вполне возможно, что высокая заболеваемость связана со снижением иммунного статуса, неблагоприятным воздействием ксенобиотиков на организм ребенка, нерациональным питанием и рядом других причин [5–7]. В этом плане имеются сведения о наличии при данной патологии дисфункции клеточного иммунитета, факторов неспецифической защиты, что отражает напряжение адаптационных механизмов и тенденцию к истощению резервов иммунной защиты. В такой ситуации имеется высокая вероятность формирования частых рецидивов и затяжного течения обострений бронхолегочных процессов [8].

Все вышесказанное обуславливает пристальный интерес к проблеме профилактики и лечения острых инфекций дыхательного тракта путем коррекции иммунного гомеостаза, в первую очередь с помощью иммуномодуляторов микробного происхождения (имудон, бронхомунал, ИРС-19 и др.) [9, 10]. Как известно, важными агентами этиологии ОИДП являются вирусы (респираторно-синцитиальный, парагриппа, рино-, аденовирусы и т.д.) [11]. Повреждение эпителия дыхательных путей, вызываемое вирусами, повышает риск развития вирусно-бактериальной ассоциации. Вместе с тем в 25,5–40% случаев ОИДП могут быть вызваны непосредственно бактериальными возбудителями [7]. В настоящее время в практической медицине с целью профилактики и лечения инфекций дыхательных путей все шире используется новое поколение микробных лизатов – первый механический бактериальный лизат «Исмиген».

Цель исследования: оценить клинко-иммунологическую эффективность нового инновационного механического бактериального лизата «Исмиген» у детей с острыми и рецидивирующими инфекциями дыхательных путей.

#### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанского ГМУ МЗ РФ и лаборатории Федерального бюджетного

учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в качестве пилотного проекта. Все обследуемые дети с острыми инфекциями респираторного тракта были подразделены на 2 группы. Основная группа была сформирована из 43 пациентов в возрасте от 5 до 12 лет, в том числе 28 детей с острым течением воспалительного процесса (первая основная подгруппа) и 15 пациентов с рецидивирующим течением (вторая основная подгруппа), в комплексную терапию которых дополнительно назначали бактериальный лизат. Он активирует выработку специфических антител по отношению к 8 видам бактерий и их 13 штаммам, включенных в его состав: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria catarrhalis*. Принципиальное отличие механического способа получения бактериального лизата состоит в том, что при такой технологии сохраняются крупнодисперсные антигены, что обеспечивает высокий иммуногенный потенциал. Применяемые во врачебной практике бактериальные лизаты производятся химическим способом, при котором крупнодисперсные антигены бактериальных стенок разрушаются, что снижает их иммуногенность. Препарат назначали при острых эпизодах инфекций дыхательных путей по 1 таблетке сублингвально в день до исчезновения симптомов заболевания, в среднем до 10 дней. При рецидивирующем течении лечение проводили в три цикла: по 10 дней с 20-дневными интервалами. В группу сравнения вошли 38 пациентов аналогичного возраста и пола, получавших только общепринятую терапию: из них 21 с острым течением респираторной инфекции (первая подгруппа сравнения) и 17 с рецидивирующим (вторая подгруппа сравнения).

Критерии включения: подписанные добровольные информированные согласия, возраст 5–12 лет, дети с острой респираторной патологией верхних и нижних дыхательных путей, отрицание проведения противовирусной и иммуномодулирующей терапии, предшествующей настоящему исследованию, в течение одного месяца.

Критерии исключения: пациенты несоответствующего возраста, непереносимость компонентов лечения, курение, прием иммуномодулирующей и противовирусной терапии менее чем за месяц до настоящей госпитализации, аллергические заболевания органов дыхания, хроническая воспалительная патология других органов и систем в стадии обострения.

Выделение и идентификация этиологически значимых возбудителей основывалась на бактериологическом исследовании индуцированной мокроты, среди которых чаще выделялись *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (типов

TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* B. Кроме того, для оценки местного иммунитета исследовали показатели риноцитогаммы в носовом секрете. Также определяли выраженность воспалительного поражения респираторного тракта по показателям провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Все исследования и введение бактериального лизата проводили после информированного согласия родителей в соответствии с Законом об иммунопрофилактике инфекционных болезней [12]. При динамическом наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев и более оценивали эффективность препарата по частоте рецидивов острых респираторных инфекций, длительности клинических проявлений, а также по количественному составу клеточных элементов в носовом секрете и цитокиновому профилю. Мониторинг нежелательных реакций, связанных с использованием бактериального лизата, осуществляли на протяжении лечения.

В ходе обследования и при постановке клинического диагноза применялись общепринятые методы: оценка данных анамнеза, анализ соматического статуса, лабораторные и инструментальные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глист и цисты лямблий, соскоб на яйца остриц). Уделено внимание количеству повторяющихся эпизодов острой респираторной инфекции и наличию бактериальных осложнений. Всем пациентам выполнялось микробиологическое исследование индуцированной мокроты. По показаниям проводили исследование функции внешнего дыхания на аппарате АД-02М с последующей обработкой полученных результатов на компьютере, рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекции на аппарате «BENNET» фирмы BENNET-X-RAY TECHNOLOGIES, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультации специалистов (невролога, кардиолога, аллерголога, отоларинголога).

Специальные методы исследования включали оценку резервов местного иммунитета путем изучения клеточного состава назального секрета по количественному содержанию нейтрофилов и эпителиальных клеток. Уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 определяли методом иммуноферментного анализа: использовали наборы фирмы «Вектор-БЕСТ», чувствительность анализа менее 1 пг/мл.

Для статистического анализа результатов применяли пакет Statistica for Windows 6.0 (Stat soft), методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ) и средней ошибки данной величины ( $m$ ) при достоверности различий средних сравниваемых величин  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Авторами был выполнен анализ динамики жалоб и клинических показателей у обследованных с общепринятой схемой лечения респираторных заболеваний в сравнении с пациентами, получавшими дополнительно к ней бактериальный лизат. Назначение изучаемого бактериального лизата в комплекс терапии заболевания позволило достичь более выраженной положительной симптоматической динамики, чем при применении общепринятых лекарственных средств. Клинический эффект назначения препарата «Исмиген» проявлялся снижением рецидивов ОИДП в 2,4 раза, а длительности эпизодов ОРВИ в 1,5 раза (табл. 1).

Таблица 1

Частота острых респираторных заболеваний и обострений рецидивирующего бронхита у наблюдаемых детей до и после иммунотерапии в исследуемых группах

Группы детей	Частота эпизодов ОРВИ в течение года		Частота обострений (рецидивирующего течения) в течение года	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	3,15±0,18	2,12±0,08**	3,28±0,19	1,37±0,06*
Группа сравнения	3,34±0,27	2,71±0,14**	3,48±0,11	1,91±0,09**

Различие данных до и после иммунотерапии значимо при  $p < 0,01^*$  и  $p < 0,05^{**}$

Купирование респираторного синдрома на фоне приема бактериального лизата происходило на сроке 10,2±0,4 дня, а у пациентов группы сравнения – на сроке 13,4±0,3 дня,  $p < 0,05$ . По другим параметрам достоверных отличий в изучаемых группах мы не выявили.

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что при клиническом выздоровлении не всегда отмечалось полное восстановление показателей, отражающих потенциальный резерв местного иммунитета дыхательных путей. Так, при завершении лечения общепринятым способом показатели количественного состава эпителиальных клеток, нейтрофилов и концентрации интерлейкинов в назальном секрете оставались более существенно измененными. Данный факт не исключает риска повторных респираторных заболеваний, что явилось обоснованием для детального изучения клинической эффективности и оценки комплаентности применения бактериального лизата при лечении респираторных заболеваний у обследованных детей.

Показатели клеточного состава назального секрета в динамике на фоне различных схем терапии представлены в таблице 2.

Как показали проведенные исследования, в клеточном составе назального секрета обследованных пациентов на момент поступления отмечалось высокое количественное содержание нейтрофилов. При повторном исследовании на сроках 9–10 дней в обеих группах среднее значение изучаемого показателя снизилось, тем не менее индивидуальный анализ выявил, что на фоне общепринятого лечения число нейтрофилов практически мало отличалось от исходных величин, в то время как в группе пациентов, в лечение которых был включен бактериальный лизат, регистрировалось значительное снижение (85%) уровня нейтрофильных гранулоцитов и эпителиальных клеток. Если учесть, что нейтрофилы являются маркером острого воспаления, можно, по-видимому, говорить о купировании его в ходе приема исследуемого препарата.

Представляют интерес полученные результаты исследования по влиянию бактериального лизата на медиаторы воспаления. Отмечена взаимосвязь регресса клинической симптоматики и динамики цитокинового спектра и клеточного состава. Так, в период разгара респираторной инфекции установлено существенное повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , а при завершении лечения с использованием бактериального лизата уровень ФНО- $\alpha$  снизился практически. У пациентов группы сравнения он продолжал оставаться на высоком уровне (табл. 3). Нами был отмечен еще более выраженный положительный эффект включения бактериального лизата в комплексную терапию по отношению к ИЛ-8, а именно к моменту клинического выздоровления этот показатель снизился почти в 3 раза и достоверно отличался от показателя в аналогичной группе сравнения.

Исходно высокий уровень провоспалительных цитокинов у обследованных отмечен при рецидивирующем течении процесса, что можно рассматривать как системную активацию воспаления.

Таким образом, наряду с эффективной динамикой клинико-лабораторных показателей у пациентов с ОИДП при назначении бактериального лизата были отмечены положительные комплаентные свойства, которые выражались в фармакологической безопасности, хорошей переносимости, совместимости с другими лекарственными средствами, технически несложном приеме препарата и отсутствии нежелательных лекарственных реакций.

Таблица 2

## Клеточный состав назального секрета у обследованных пациентов в динамике на фоне различных схем терапии (M±m)

Показатели	До лечения		По завершении курса общепринятой терапии		До лечения		По завершении курса терапии Исмигеном	
	Первая подгруппа сравнения (n=21)	Вторая подгруппа сравнения (n=17)	Первая подгруппа сравнения (n=21)	Вторая подгруппа сравнения (n=17)	Основная первая подгруппа (n=28)	Основная вторая подгруппа (n=15)	Основная первая подгруппа (n=28)	Основная вторая подгруппа (n=15)
Нейтрофилы	52,8±1,9	54,2±2,2	47,7±1,1	50,2±1,3	52,4±2,5	54,7±2,4	38,3±1,4**	40,3±1,4**
Эпителиальные клетки	54,6±2,2	56,2±2,4	52,3±2,5	55,4±2,1	54,1±2,3	56,7±2,5	43,1±2,1*	45,6±1,4*
Лимфоциты	1,3±0,1	1,2±0,05	1,2±0,5	1,1±0,01	1,4±0,2	1,1±0,09***	1,3±0,7	1,1±0,02***
Эозинофилы	2,1±0,1	2,3±0,4	2,0±0,07	2,3±0,2	2,2±0,2	2,4±0,5	1,2±0,08**	1,5±0,09*

\*p&lt;0,05 по отношению к группе сравнения

\*\*p&lt;0,01 по отношению к группе сравнения

\*\*\*p&gt;0,05 по отношению к группе сравнения

Таблица 3

## Содержание цитокинов ИЛ-8 и ФНО-α (пг/мл) в назальном секрете у обследованных пациентов в динамике на фоне различных схем терапии (M±σ)

Цитокины	До лечения		По завершении курса общепринятой терапии		До лечения		По завершении курса терапии бактериальным лизатом	
	Первая подгруппа сравнения (n=21)	Вторая подгруппа сравнения (n=17)	Первая подгруппа сравнения (n=21)	Вторая подгруппа сравнения (n=17)	Первая подгруппа основная (n=28)	Вторая подгруппа основная (n=15)	Первая подгруппа основная (n=28)	Вторая подгруппа основная (n=15)
ИЛ-8	109,4±4,9	112,3±5,1	84,2±2,1***	97,3±3,2***	109,9±5,6	112,7±6,3	26,9±1,7**	39±1,9**
ФНО-α	2,5±0,7	2,7±0,9	2,1±0,6***	2,6±0,4***	2,5±0,5	2,7±0,8	1,3±0,06*	1,5±0,03*

\*p&lt;0,05 по отношению к группе сравнения

\*\*p&lt;0,01 по отношению к группе сравнения

\*\*\*p&gt;0,05 по отношению к группе сравнения

## **Заключение**

На фоне острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей иммунная система характеризуется нарушением межклеточной кооперации, крайне напряженными процессами иммунного реагирования и недостаточными резервными возможностями детского организма, что требует проведения иммунокорректирующих мероприятий.

Применение первого механического бактериального лизата в комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей приводит к снижению частоты их обострений в 2,4 раза, сокращает длительность болезни в 1,5 раза, оказывает положительное влияние на показатели мукозального иммунитета и цитокиновый спектр. В основной группе пациентов, в отличие от группы сравнения, установлены позитивные сдвиги в риноцитограмме, выражающиеся в снижении численного содержания нейтрофильных гранулоцитов по окончании основного курса терапии, что указывает на завершение воспалительного процесса. Выявлены статистически значимое улучшение параметров цитокинового статуса и стабилизация показателей ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  как маркеров системной воспалительной активации в дыхательных путях.

Таким образом, назначение бактериального лизата оказывает существенное положительное влияние на организм ребенка, реализующееся за счет активации иммунитета по отношению к бактериальным антигенам. В итоге профилактическое и лечебное влияние препарата обеспечивает снижение заболеваемости при хорошей переносимости, несложном применении, совместимости с другими средствами и отсутствии нежелательных лекарственных реакций, что определяет приверженность пациентов к терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## **Список литературы**

1. Геппе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Голубев А.В., Арнаутов В.С. Новое в терапии гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7-12 лет // Журнал международной медицины. 2015. №6(17). С. 89-92.
2. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. И.М., Крапивкин А.И., Кешишян Е.С., Блинова О.В., Быстрова О.В. Острые респираторные заболевания у детей. М.: Пособие для врачей, 2009. 35 с.
3. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний // Практическая медицина. 2017. №7. С. 68-73.



4. Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитов Л.Ф., Фетисова Т.Г. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т.10. №2. С. 34-39.
- 5 Fokkens W., Lund V., Vullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*. 2012. Vol. 50, no. 23. P. 1-329.
6. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Тулина А.С., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В., Лазарева С.И., Зеленкин Е.М. Сравнительная эффективность различных методов терапии острого инфекционного риносинусита у детей // Вопросы практической педиатрии. 2017. Т.12. №6. С. 31-39
7. Tyurkina S.I., Minasyan V.S., Savenkova M.S., Kitaigorodsky A.P., Ovechkina N.V., Katz T.G., Lapshina T.A. Treatment and prevention of adenoiditis with bacterial lysates in sickly children. *Children infections*. 2013. Vol.12. no. 1. P. 26-30.
8. Намазова-Баранова Л.С., Привалова Т.Е., Шадрин С.А. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии // Журнал международной медицины. 2015. №6(17). С. 69-73.
9. Тарасова Г.Д. Комплексный подход к лечению ОРВИ и их осложнений // *Consilium medicum*. 2012. № 4. С. 33-35.
10. Ревякина В.А., Ильина Н.И., Геппе Н.А. Прима: педиатрические рекомендации по иммуностимулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М.: Издательство «Медиа Сфера», 2015. 56 с.
11. Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2012. V. 129. No. 2. P. 385-386.
12. Федеральный закон №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», 17.09.1998 (редакция 07.03.2018) [Электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_20315/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20315/) (дата обращения: 10.11.2019).