

Подходы к иммунокорригирующей терапии у больных с респираторной аллергией

Убайдуллаева Н.Н.

*Зав.кафедрой пульмонологии с курсом клинической аллергологии
ТашиУВ,*

доктор медицинских наук

Бронхиальная астма – медико-социальная проблема

1

От 1 до 18% людей в мире страдают БА (300 млн)

2

Заболеваемость БА растет во всем мире,

особенно у детей (5 - 10%- дети с БА)
БА у детей- главная

3

причина

пропусков в школе
Среди 15 млн инвалидов

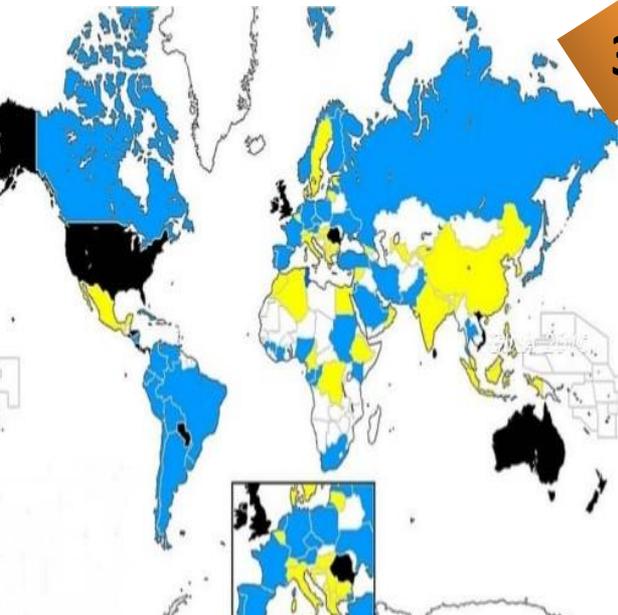
4

в мире -1% составляют больные

БА 4 место в структуре общей

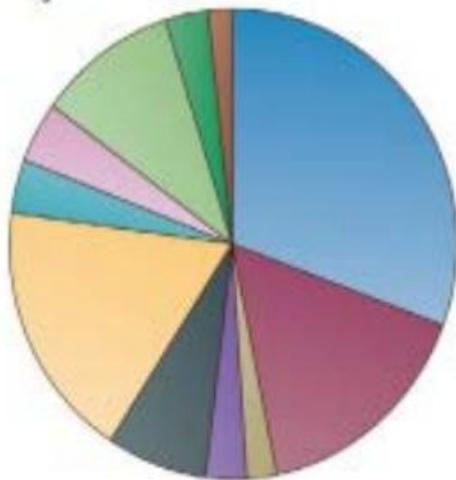
5

инвалидности среди детей 10 -14 лет

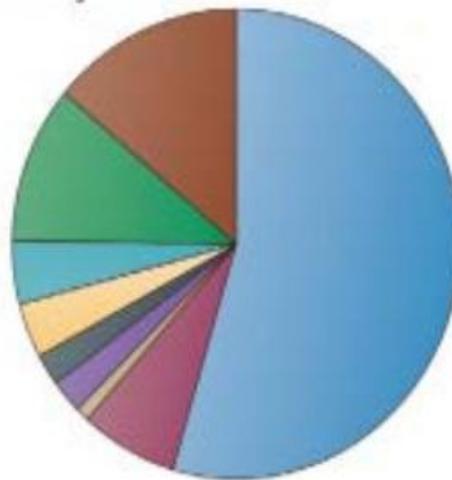


Вирусная инфекция как главный триггер обострения респираторной аллергии

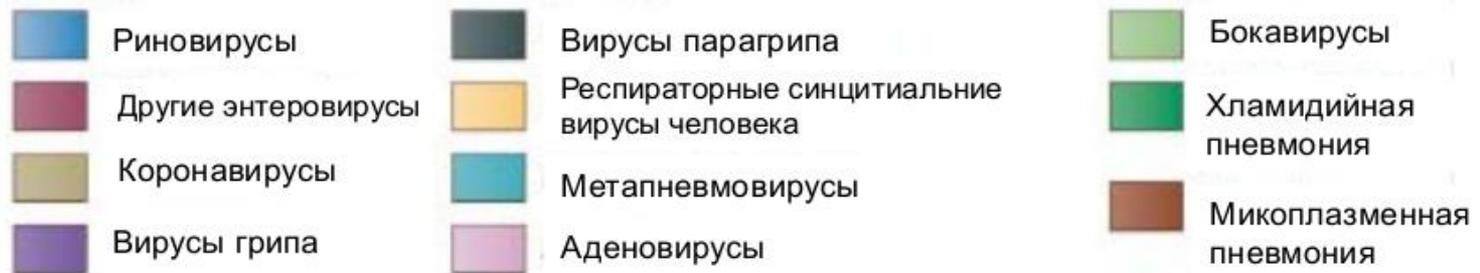
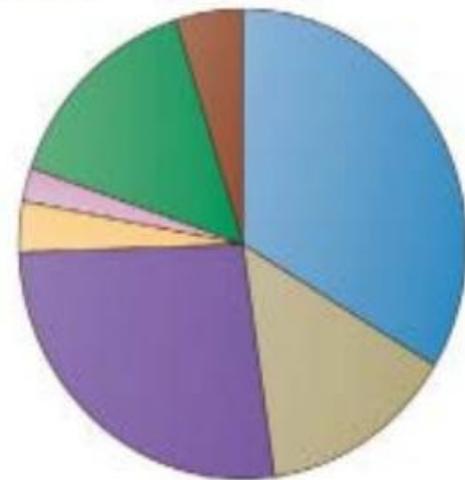
<2 года



<6-17 лет



Взрослые

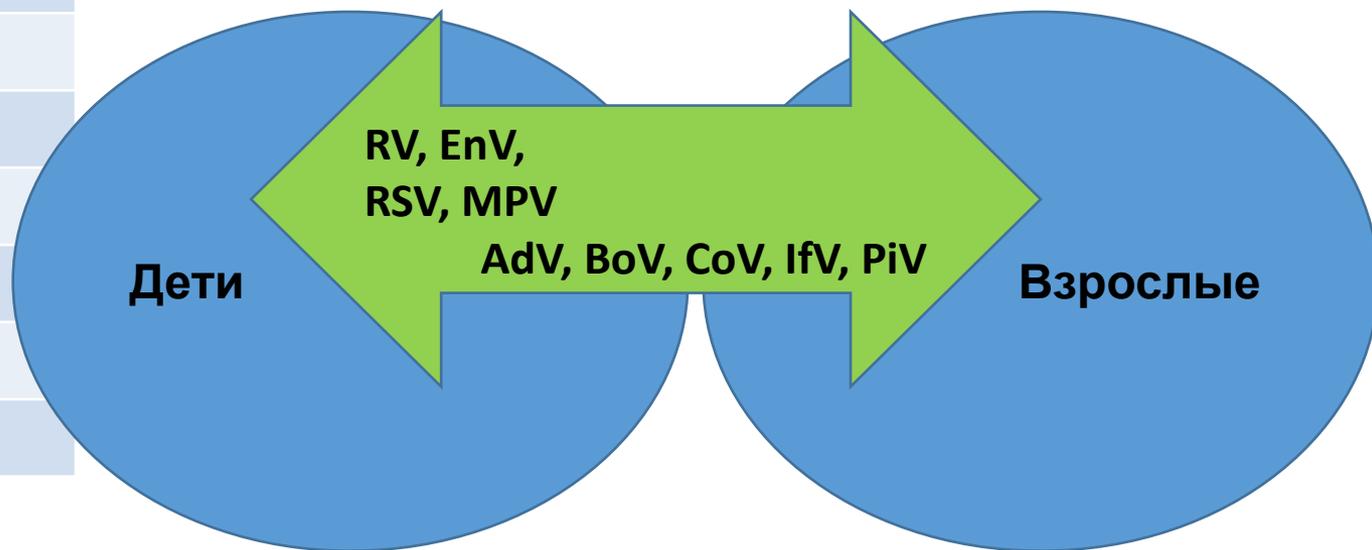


Уточнение триггерной роли респираторных вирусов в обострениях астмы (обзор 60 оригинальных исследований)

Вирус	Частота выявления при обострении астмы
RV	42,1%
RSV	13,6%
HSV	12,3%
EnV	10,1%
IfV	10,0%
CoV	8,4%
CMV	7,2%
BoV	6,9%
PiV	5,6%
MpV	5,3%
AdV	3,8%

Риновирус (RV) – основной вирус, обнаруженный при обострениях астмы во всем мире, за исключением Африки. RV обнаруживается как в верхних, так и в нижних дыхательных путях.

Риновирус (RV), другие энтеровирусы (EnV), метапневмовирус (MPV) и RSV чаще выявляются при обострениях астмы у детей, тогда как аденовирус (AdV), бокавирус (BoV), коронавирусы (CoV), вирусы гриппа (IfV) и парагриппа (PiV) – у взрослых. Полимеразная цепная реакция – наиболее чувствительный метод обнаружения вирусной инфекции.



Факт: респираторная вирусная инфекция у детей младшего возраста может привести к развитию атопии в более старшем возрасте

- Отмечена связь между ОРВИ у детей до года (в 48% риновирусной этиологии) и развитием астмы, атопии и обструктивных болезней легких у детей после 5 лет (n=148).

- Kussel MMH, de Klerk NH, Kebabze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10

- Отмечена связь между бронхоолитами у детей младшего возраста и развитием астмы или экземы в более старшем возрасте.

- Ramsey CD, Gold DR, Litonja AA, et al. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:150-6

- Castro M. et al Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Oct;122(4):726-733.e3. Epub 2008 Aug 28.

- Наблюдение в течение 5 лет за 95 000 детей подтвердили связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием астмы .

- P. Wu, et al. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* V178 pp1123-1129, 2008

Факт: респираторная вирусная инфекция у детей младшего возраста может привести к развитию атопии в более старшем возрасте

- Вирусы вызывают обострение и утяжеление БА не только за счет непосредственного влияния на бронхолегочную реактивность, но и формируют **дисбаланс Th1/Th2 иммунного ответа** с последующим запуском **синтеза IgE** и усилением сенсбилизаций к вдыхаемым аллергенам

(Imani F. et al., 1999).

В группе РС-инфицированных детей в **71%** случаев был низкий уровень гуморального иммунитета (АТ- IgG) и в **15,8 раз** повышен уровень **общего IgE** (Stein R.T. et al., 1999).

Если РС-инф. была в раннем возрасте, то она способствует преобладанию иммунного ответа Th2-типа, характерного и для развития атБА (Хаитов Р. М., 2003; Gern G.E., 2003).

Если ребенок на 1-м году болел Риновирусной инфекцией (Риновирусы, тип С и D), то БА развивается в 53%, не болел - в 15%. 90% детей, у которых до трех лет жизни отмечались бронхообструкции, вызванные риновирусами, к 6 годам имели диагноз БА.

- Триггер и причина формирования БА - адено- рино-, РС- и герпесвирусы (Лобзин Ю.В., 2012).

Доказанные вирусные агенты в этиопатогенезе аллергических заболеваний:

Респираторно-синцитиальный вирус

Вирус парагриппа

Риновирус

усиление воспалительного процесса и обструкции ДП

- *Я.И. Жаков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015*

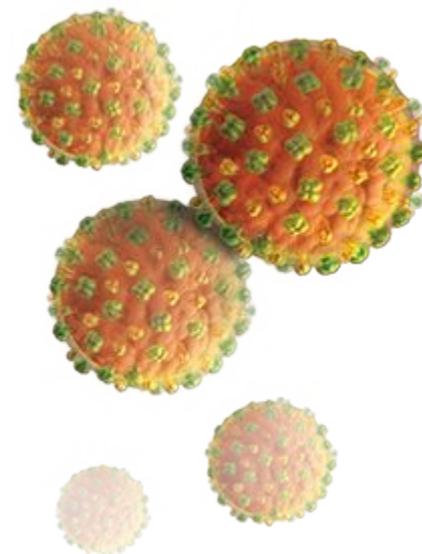
ЦИТОКИНОВЫЙ дисбаланс

- *Е.В. Просекова. Наука. 2017*

↓ уровня интерферона- γ^3

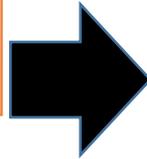
- *S. Saturni. Allergy.Asthma & Immunology Research. 2015*

Почему аллергики чаще болеют ОРВИ?

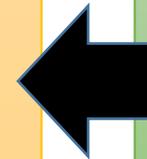


Воспаление – единый процесс при Аллергии и ОРВИ

Аллергическое
Воспаление



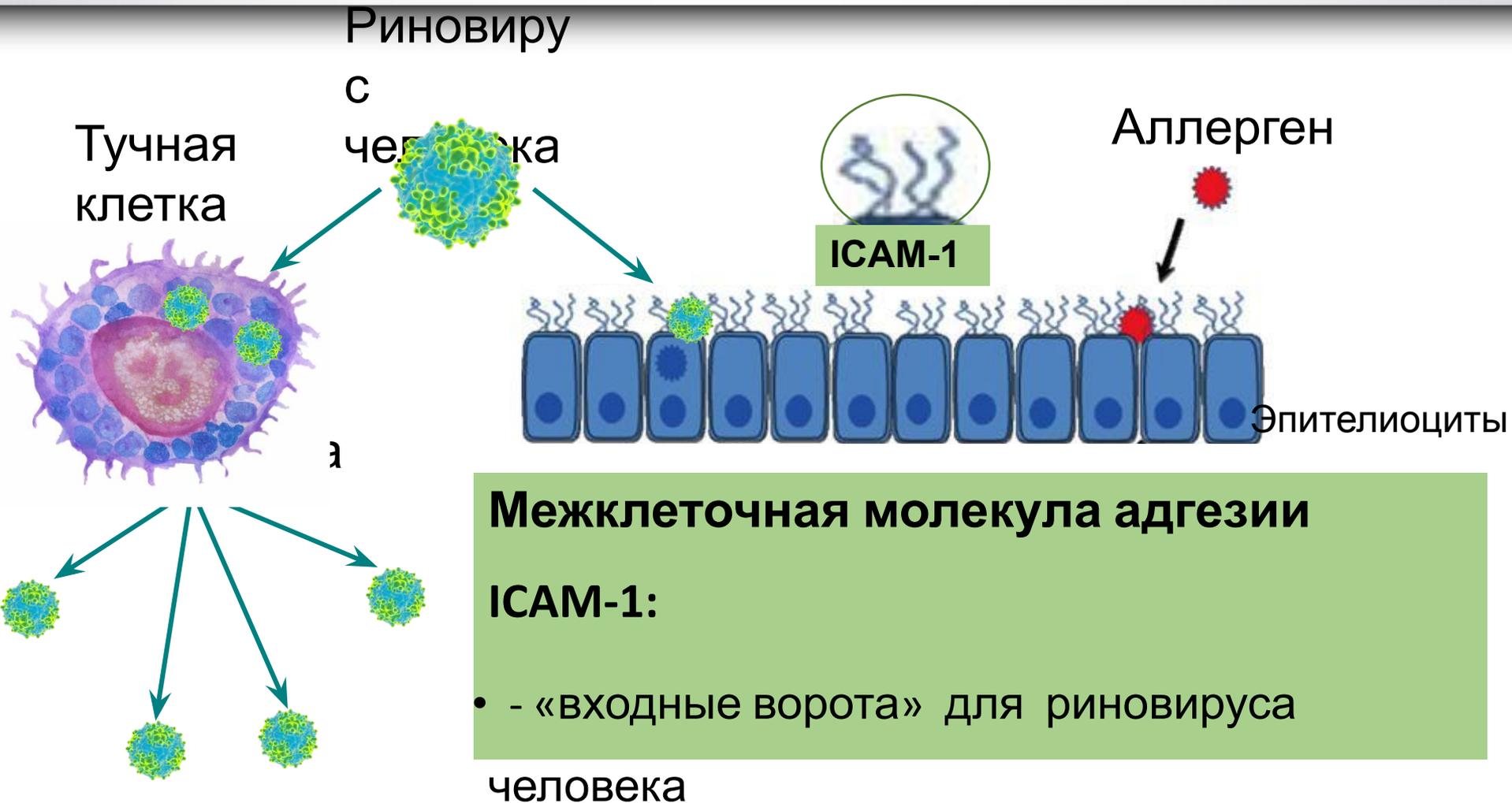
- Простагландины
- Лейкотриены
- Интерлейкины
- Гистамин
- Другие медиаторы воспаления (ICAM)



Инфекционное
Воспаление при
ОРВИ

Ринорея, Чихание, Местная Гиперемия, Повышение местной температуры, Кашель, Слезотечение

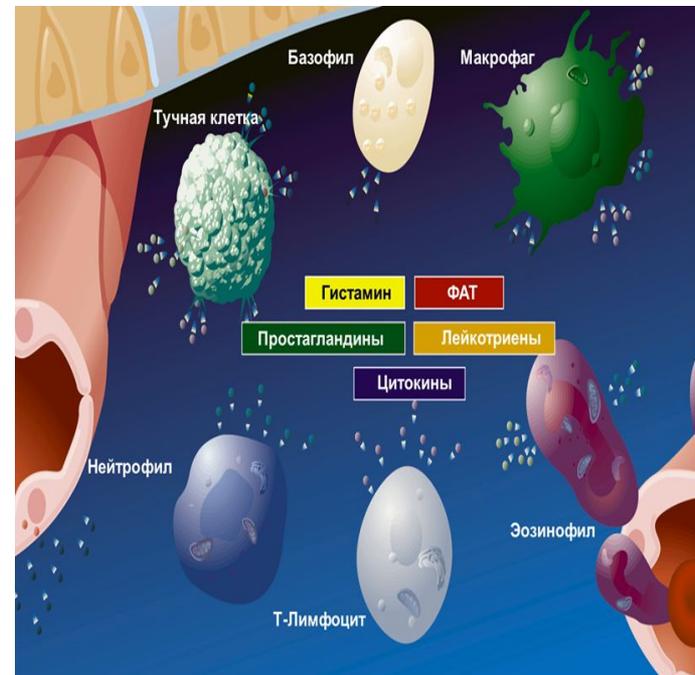
Риновирус как триггер обострений бронхиальной астмы



Что такое ICAM-1 ?

- Межклеточная Молекула адгезии
- Один из медиаторов Воспалительной реакции в организме

- Поддерживает процесс воспаления при аллергии
- Увеличивает миграцию клеток воспаления в очаг
- Рецептор для связи вируса с эпителиальными клетками
- Обеспечивает вход вируса в эпителиальные клетки



Важной проблемой является ОРВИ и АЛЛЕРГИЯ

Риск развития аллергической реакции

Пациенты с аллергией

↑ Уровень Ig E

сенсibilизация собственных тканей

Постоянный уровень минимального персистирующего воспаления, вызванный активацией молекул межклеточной адгезии (ICAM-1)

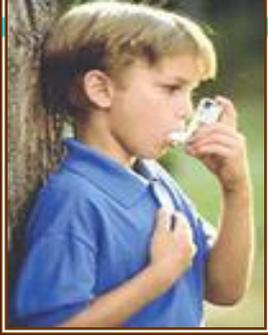
Вирусы ОРВИ

Индукцируют синтез Ig E

усиление аллергических симптомов

Проникают в клетку через молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 - рецептор для 90% риновирусов)

Частые ОРВИ



Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (респираторно-синтициальная, риновирусная, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать синтез иммуноглобулина Е (IgE) и образование специфических IgE-антител. Поэтому при контакте с вирусной инфекцией у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, могут усугубиться аллергические симптомы, а у людей, имеющих предрасположенность к бронхиальной астме, — развиться ее приступы.



Формирование «порочного круга» у детей с аллергическими заболеваниями при ОРВИ

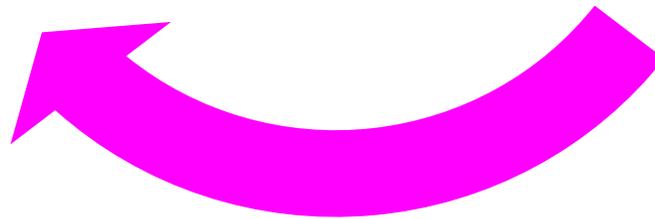
**Вирусные
инфекции**

усиливают
аллергическое
воспаление

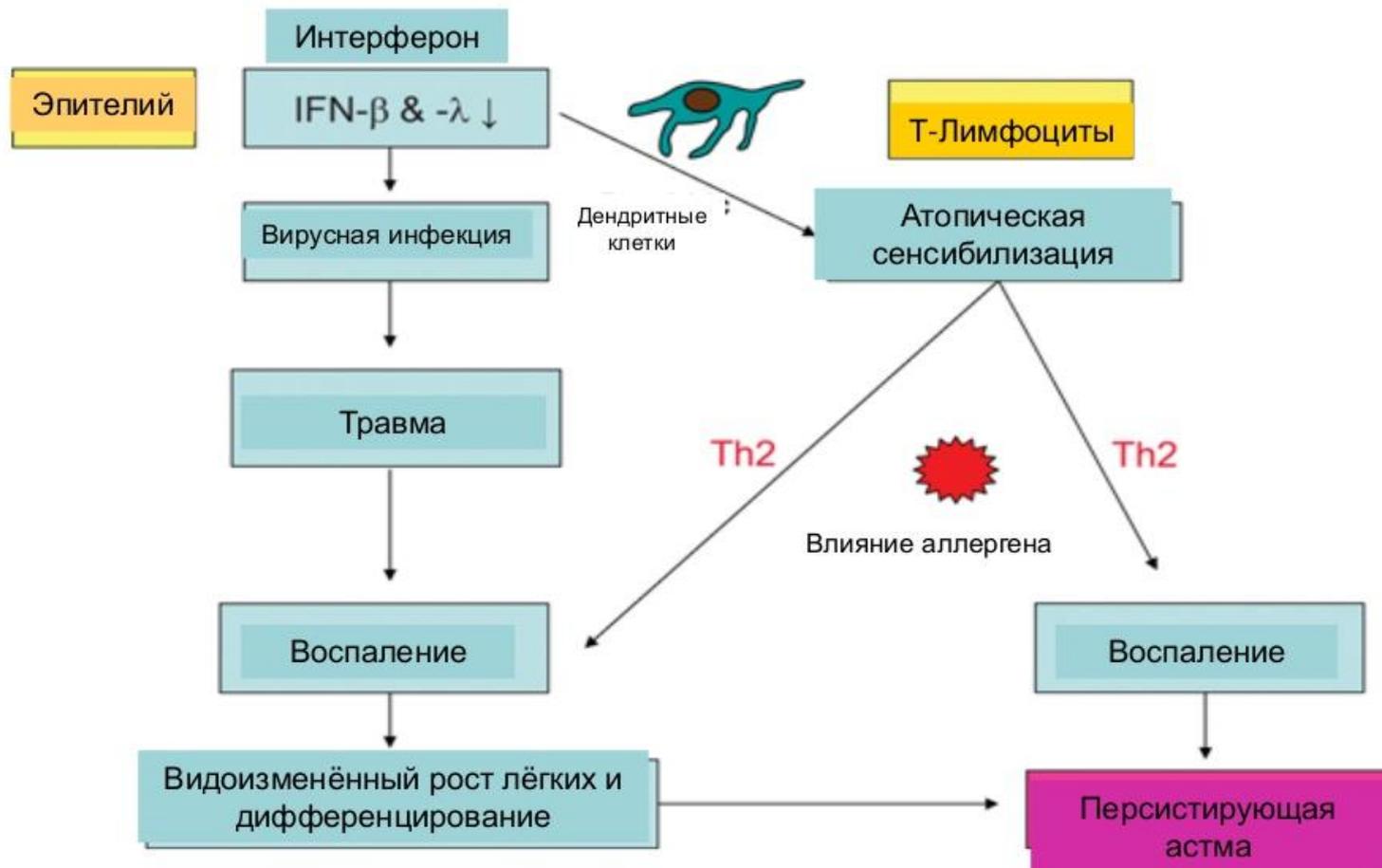


**Аллергические
заболевания**

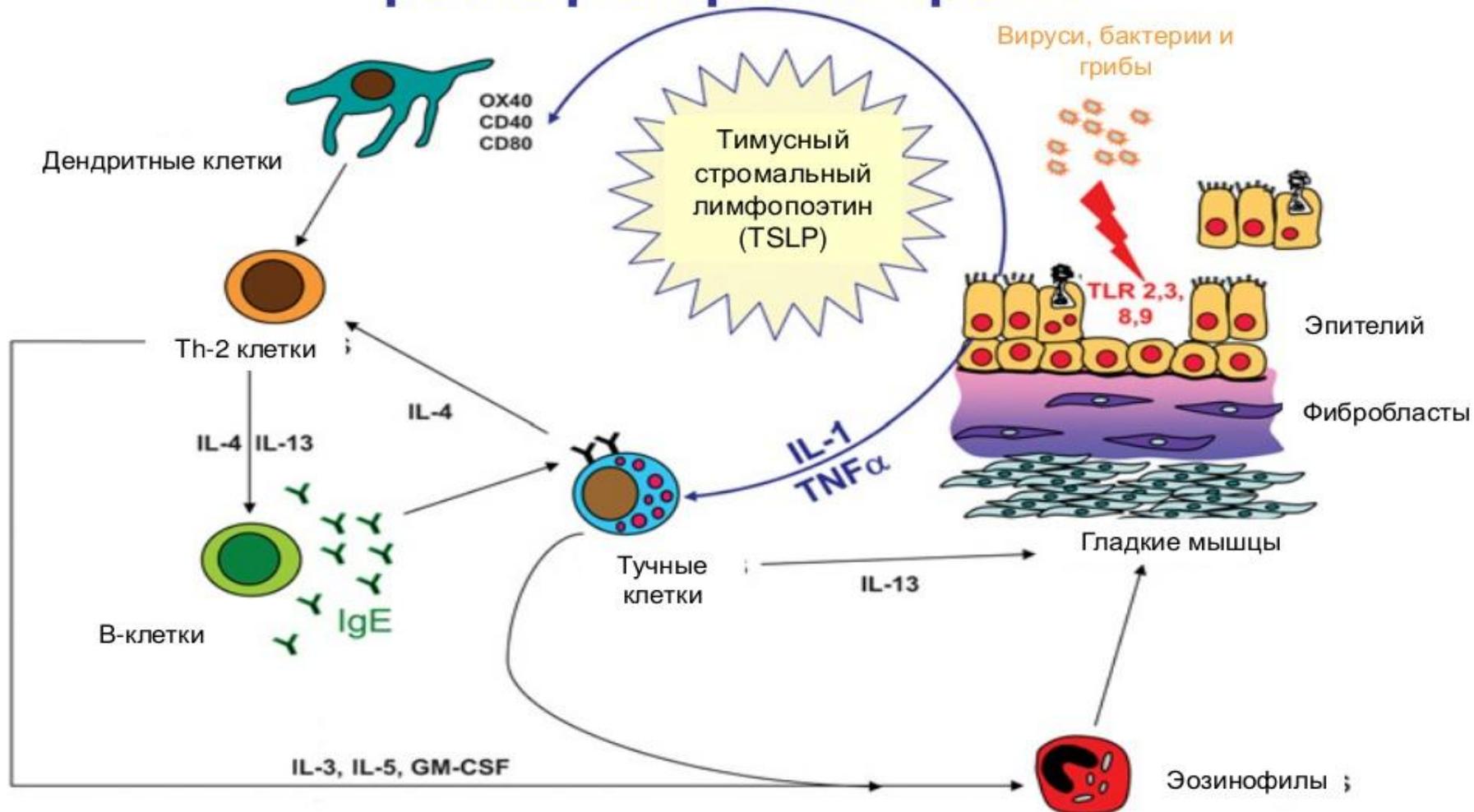
повышают
риск, частоту и
выраженность
вирусных
инфекций



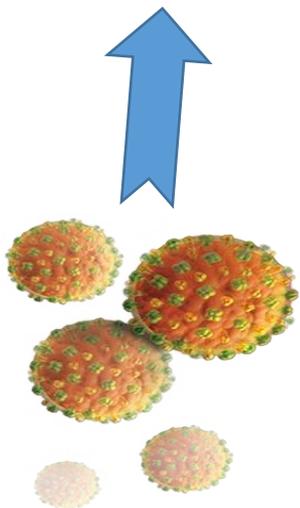
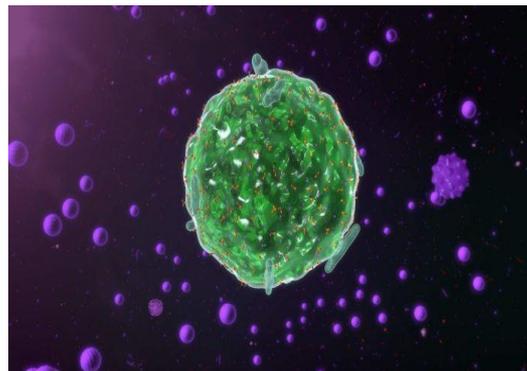
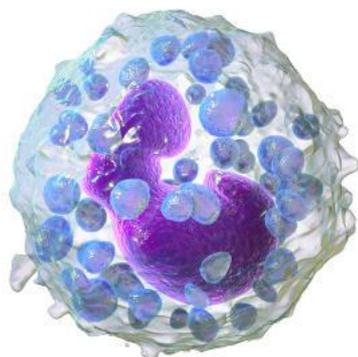
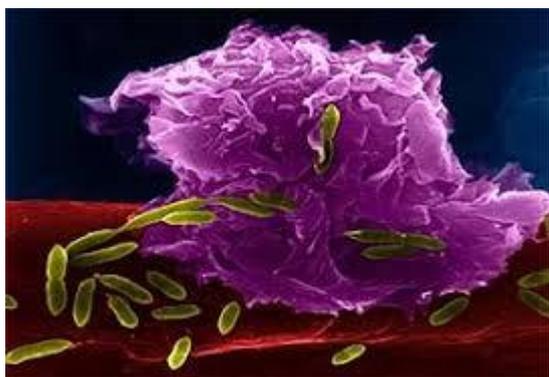
Две теории взаимосвязи инфекции и атопии в развитии Бронхиальной астмы



Роль бронхиального эпителия в защите респираторного тракта



Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) — протеин из отряда цитокинов, особой группы белков-регуляторов



Роль бронхиального эпителия в защите респираторного тракта



Вирус- индуцированное воспаление при атопической Бронхиальной Астме



Полиморфизм TLR1 SNPs ассоциирован с атопией и повторными респираторными инфекциями

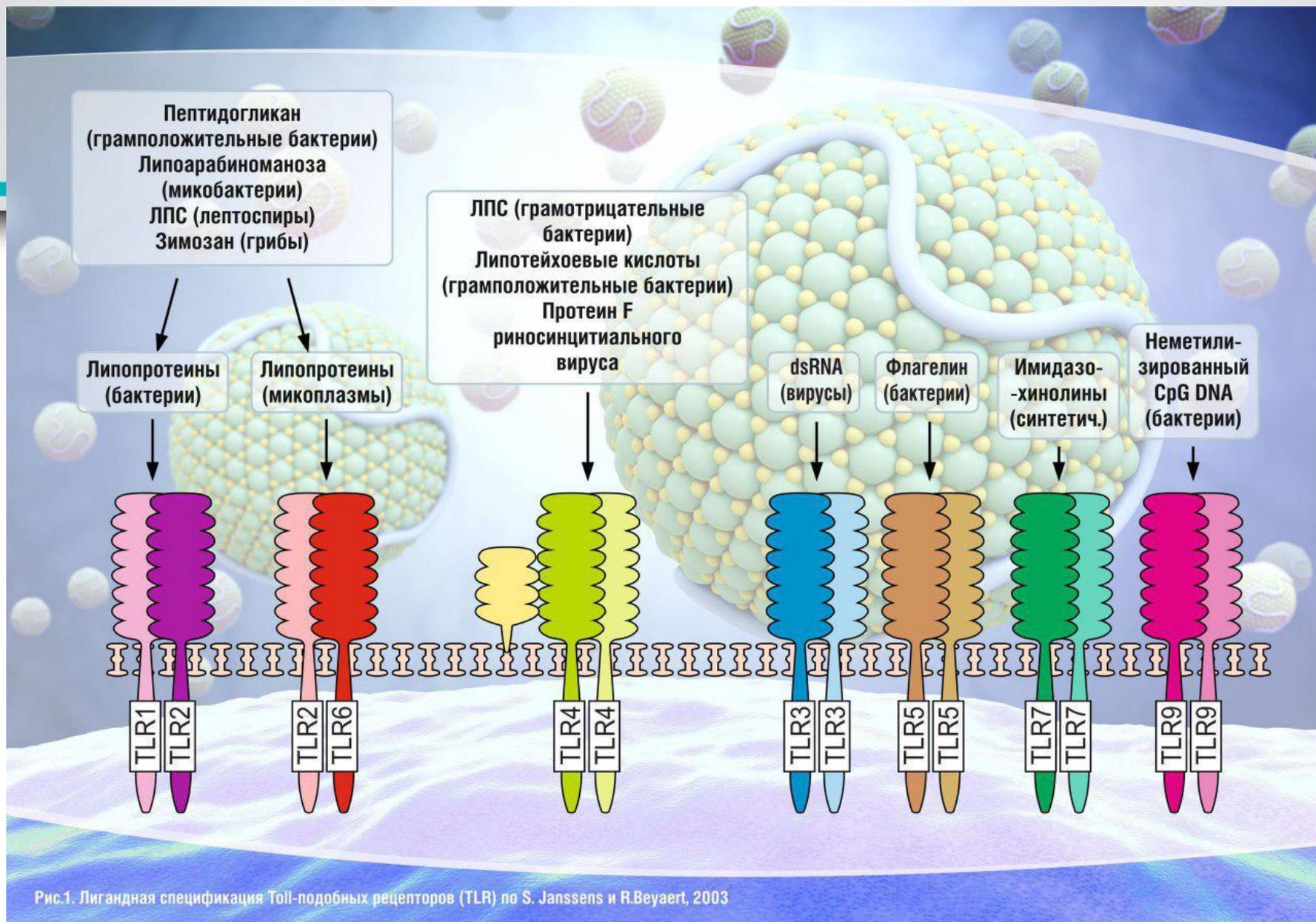


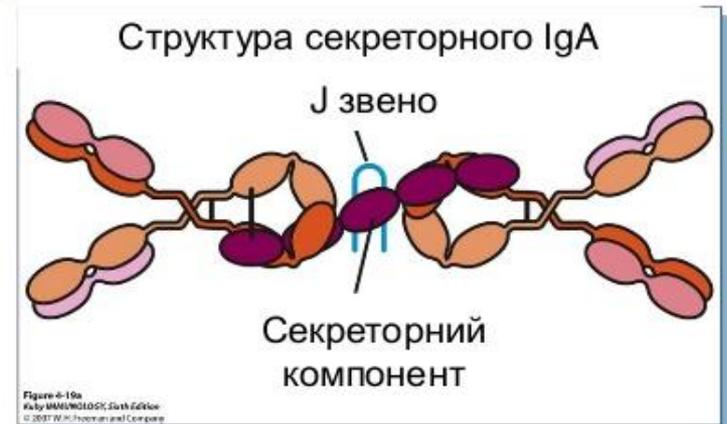
Рис.1. Лигандная спецификация Toll-подобных рецепторов (TLR) по S. Janssens и R.Beyaert, 2003

Наиболее частые причины рецидивирующих респираторных инфекций

- **нарушение хемотаксической активности нейтрофилов**
- **нарушение фагоцитоза**
- **дефицит клеточного иммунитета**
- **снижение CD3, CD4**
- **снижение пролиферативной активности**
- **нарушение продукции цитокинов (ИЛ-2 интерлейкин, α ИНФ интерферон альфа, γ ИНФ интерферон гамма)**
- **дефицит IgA иммуноглобулин, sIgA сывороточной иммуноглобулин.**

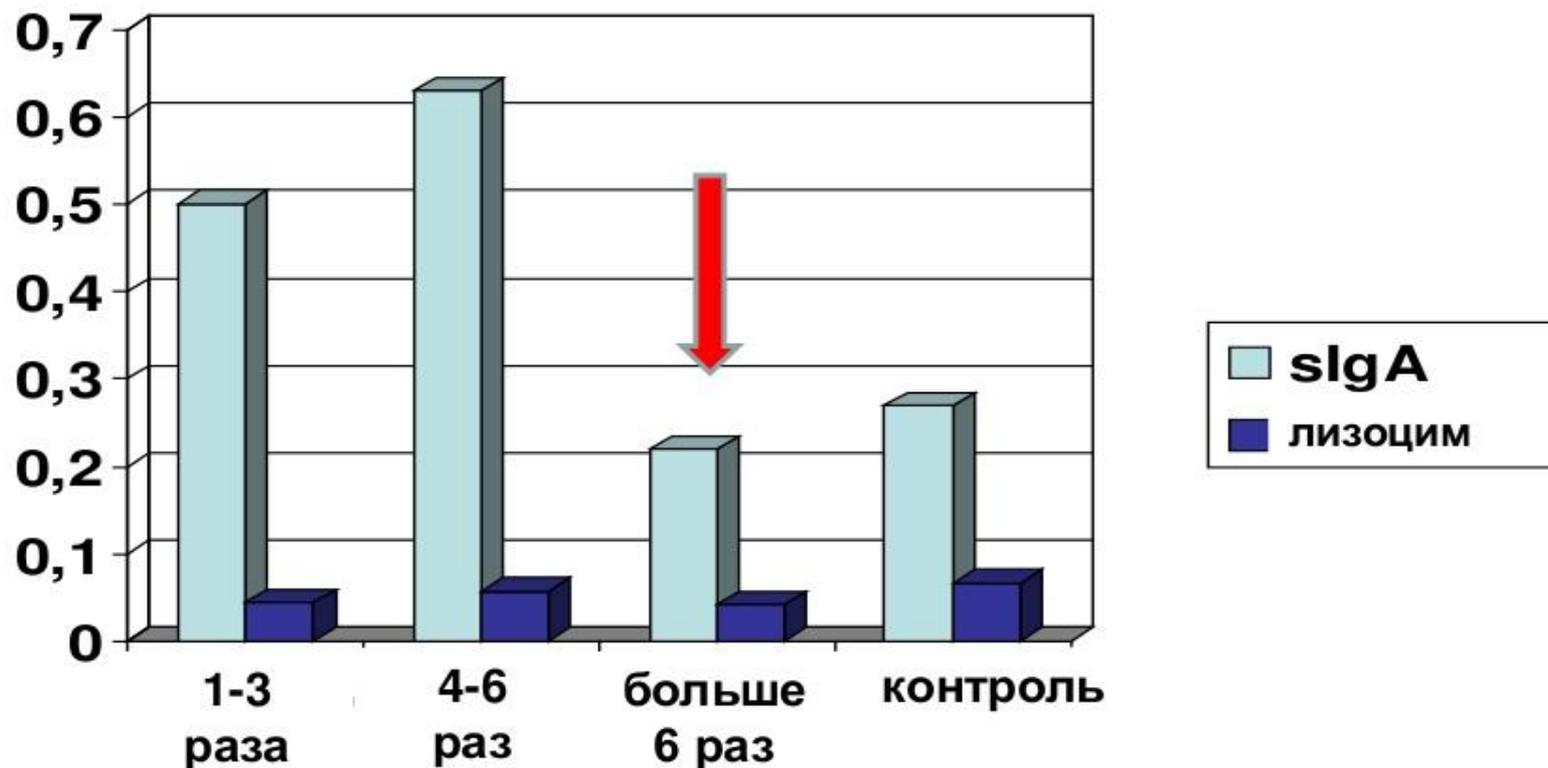
Секреторный IgA

- sIgA эффективно нейтрализует вирусы, бактериальные токсины и ферменты;
- sIgA способен агглютинировать бактерии;
- sIgA способен блокировать процессы адгезии вирусов и бактерий к эпителиальным клеткам слизистых оболочек;
- sIgA-антитела способны взаимодействовать с клетками, экспрессирующими рецепторы к Fc-фрагменту IgA, усиливая антибактериальную активность фагоцитов и цитотоксичность лимфоцитов

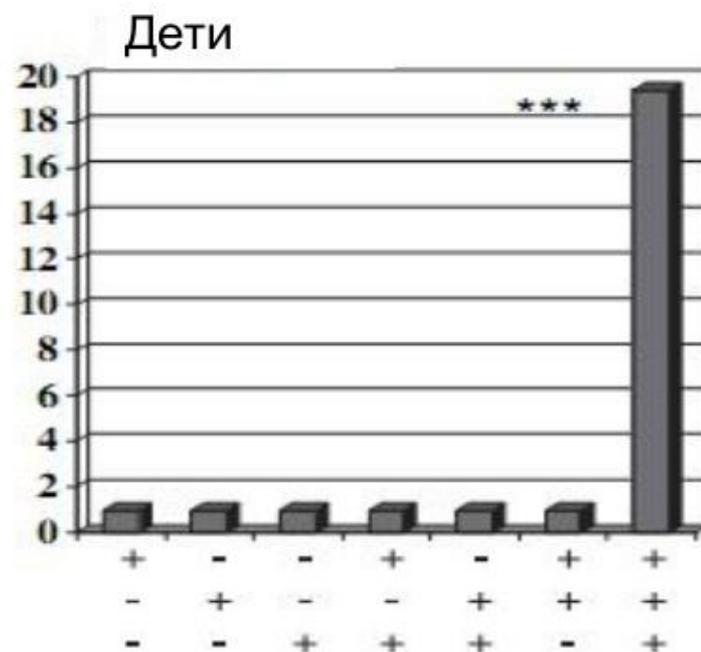
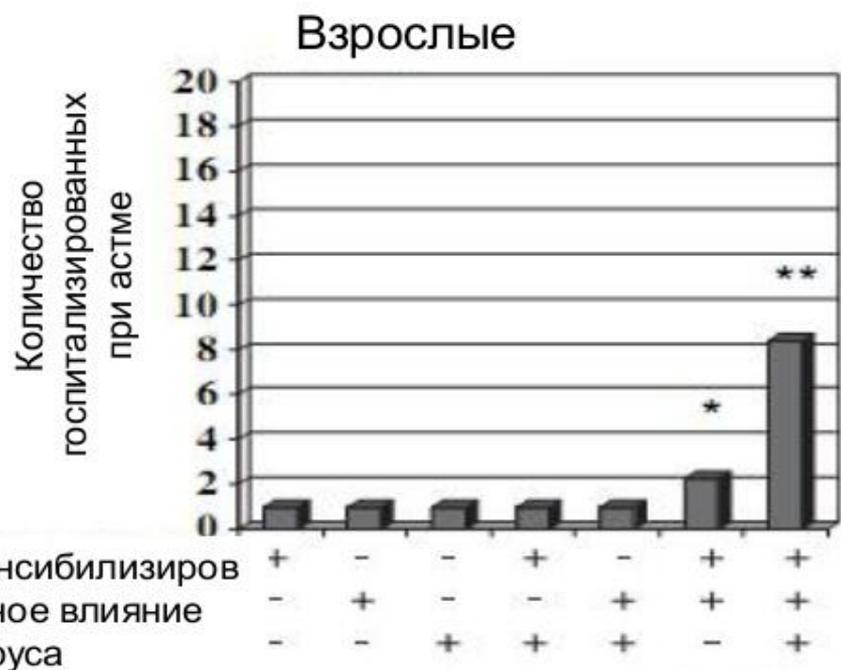


Концентрация sIgA и лизоцима в индуцированной мокроте детей с БА в зависимости от частоты ОРИ

г/л



Синергизм аллергической сенсibilизации, экспозиции аллергенов и вирусной инфекции в увеличении госпитализаций детей с БА



* $P=0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

Рецидивизирующие эпизоды респираторной инфекции у детей



Необходимо помнить!

Дети с аллергическими заболеваниями (в т.ч. с БА) намного чаще и продолжительнее болеют ОРВИ.

Десятилетний период наблюдений позволил ученым из Осло прийти к заключению, противоречащему «гипотезе гигиены»: перенесенные в раннем возрасте ОРВИ не оказывают протективный эффект в развитии БА, аллергического ринита или сенсibilизации, а, напротив, повышают риск возникновения БА

Carroll K.N. et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2008

Роль резидентной микробиоты в формировании аллергических заболеваний



- *Микробиота дыхательных путей и кишечника влияет на иммунную систему*
- *Восстановление «здоровой» микробиоты с использованием бактериальных иммуностимуляторов является **потенциальной стратегией для профилактики вирусной инфекции***

ИСМИЖЕН®

Лиофилизированный
лизат бактерий

10 таблеток

ИСМИЖЕН®

Лиофилизированный
лизат бактерий

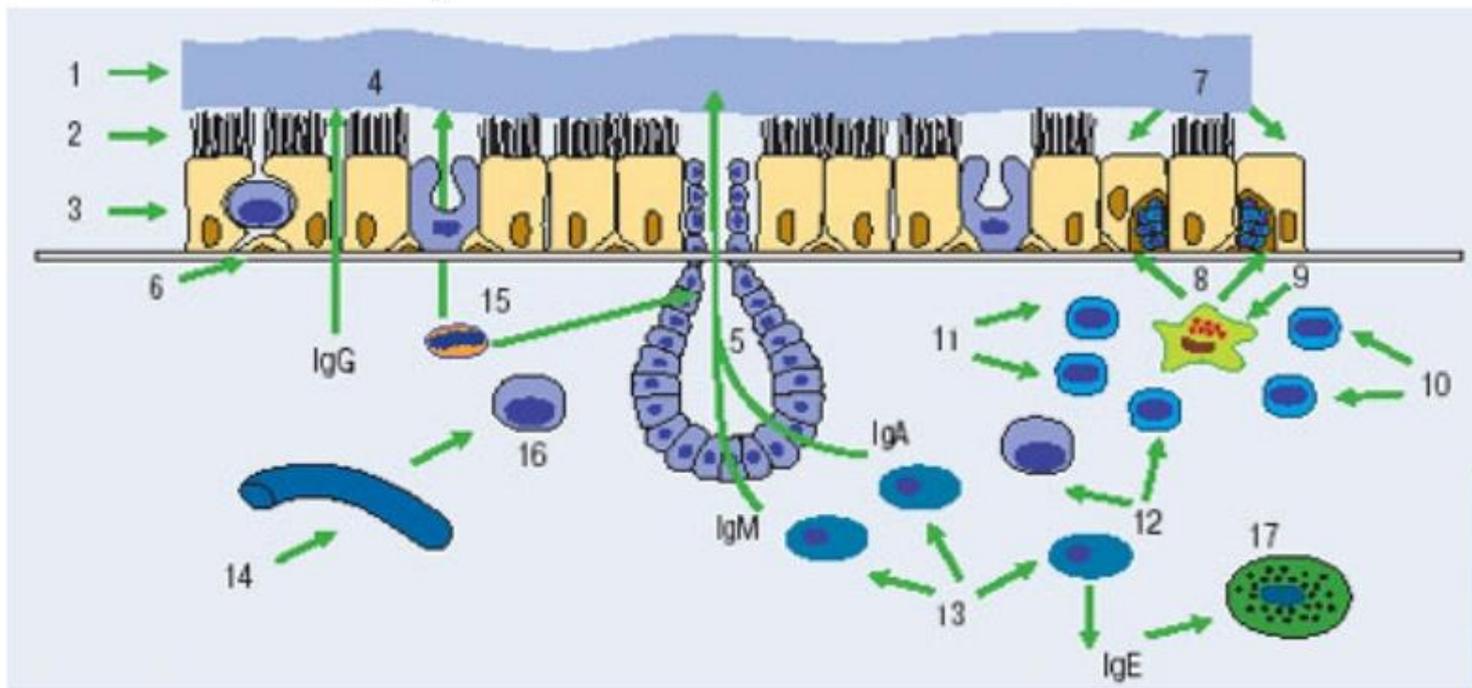
30 таблеток

GMP

Исмижен

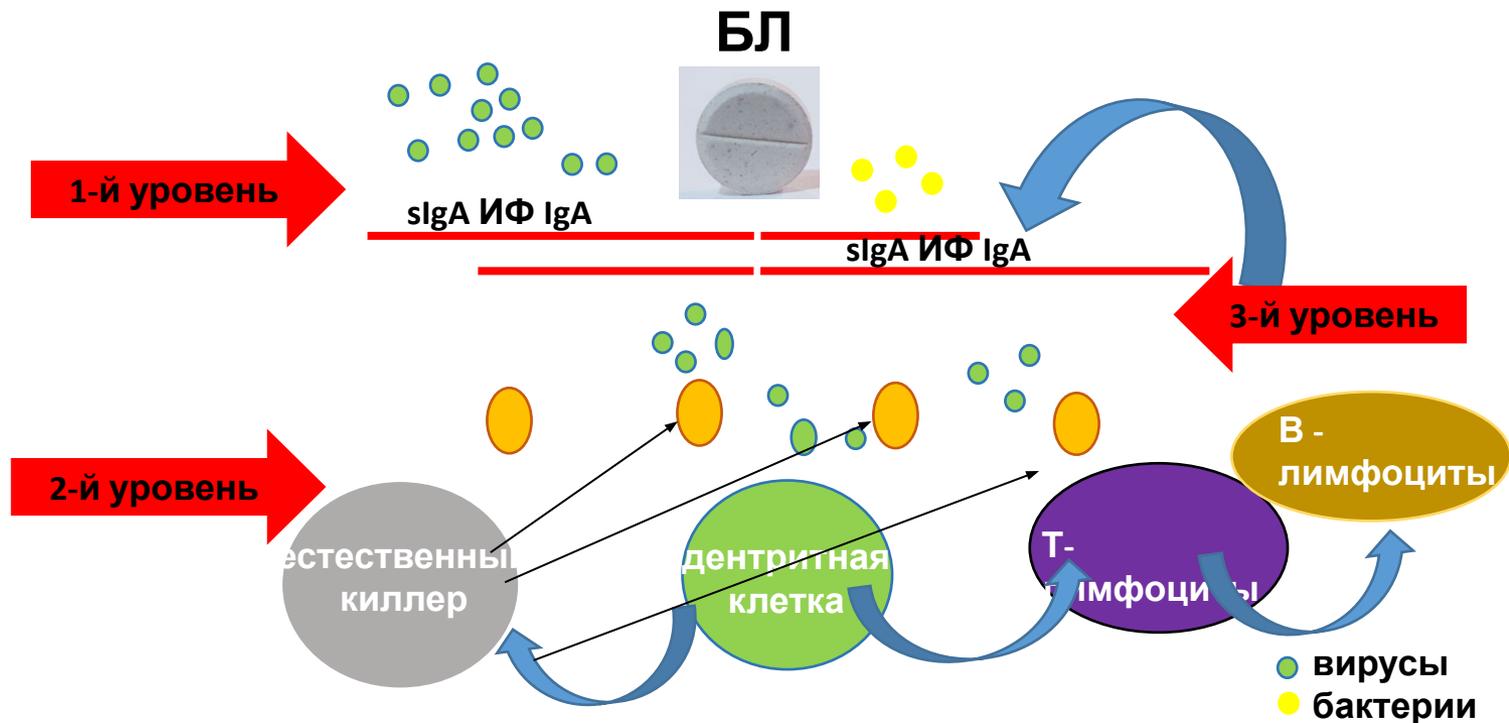
- 7 мг лиофилизированных 13 видов бактерий (смесь Gram + and Gram -) и их антигенов, содержащих 48 млрд. бактериальных колоний:
 - *Klebsiella pneumoniae* - 6 млрд.
 - *Klebsiella ozaena* - 6 млрд.
 - *Staphylococcus aureus* - 6 млрд.
 - *Streptococcus pyogenes* - 6 млрд.
 - *Streptococcus pneumoniae* - 6 млрд. (6 серотипов)
 - *Streptococcus viridans* - 6 млрд.
 - *Moraxella catarrhalis* - 6 млрд.
 - *Haemophilus influenzae* - 6 млрд.
- Поливалентный, бактериальный, **сублингвальный** иммуноактивный препарат, полученный из 13 типов грам-положительных и грам-отрицательных бактерий с помощью **механического лизиса**, который сохраняет антигенную структуру бактерий, содержащихся в препарате;
- **Respibron® - Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate (PMBL)**

➤ **сублингвальный путь введения – быстрое формирование иммунного ответа в слизистой оболочке рта**



➤ индуцируется **созревание дендритных клеток**, частички бактерий распознаются TLR, в результате чего клетки синтезируют цитокины

Бактериальные лизаты - защита на трех уровнях



1-й уровень – ПРЕПЯДСТВИЕ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИРУСА В КЛЕТКУ
2-й УРОВЕНЬ – ПРЕПЯДСТВИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИРУСА ПО
ОРГАНИЗМУ
3-й УРОВЕНЬ – ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНОЙ СУПЕРИНФЕКЦИИ

Многопрофильный механический бактериальный лизат для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей: мета-анализ.

[Cazzola M](#)¹, [Anapurapu S](#), [Page CP](#).

- **Поливалентные механические лизаты (PMBL) эффективны для профилактики респираторных инфекций у детей и взрослых**
- **15 рандомизированных исследований (2557 пациентов)**
- **Снижение частоты рекуррентных инфекций на 67%**
- **Снижение стоимости лечения на 57% (период с сентября по февраль)**

Bacterial Lysate Increases the Percentage of Natural Killer T Cells in Peripheral Blood and Alleviates Asthma in Children

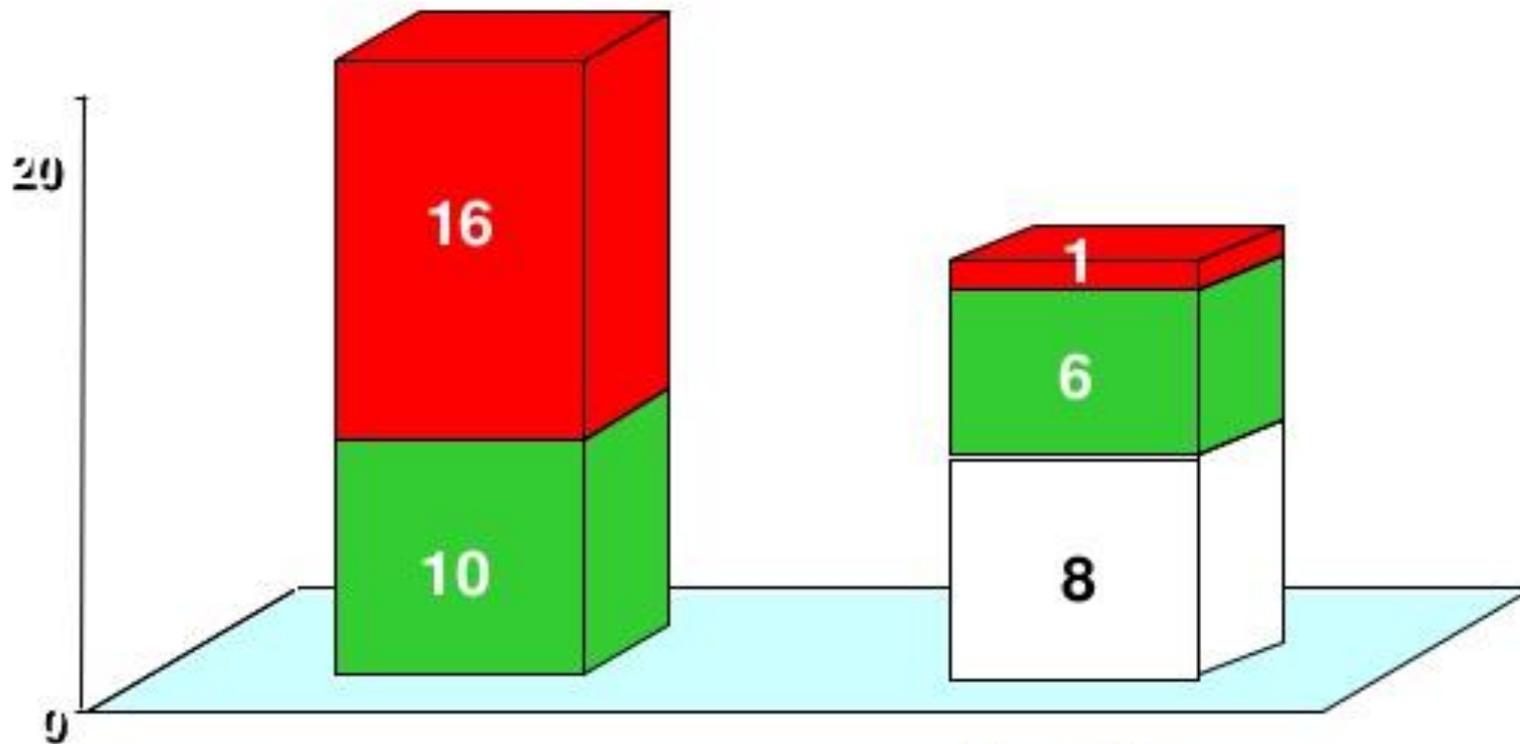
Yanming Lu Yaqin Li Lingyun Xu Min Xia Lanfang Cao

Department of Pediatrics, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

- **60 детей с БА**
- **Результаты : уменьшение частоты респираторных инфекций и тяжести обострений БА , повышение количества киллерных клеток в крови, снижение IL-4**

Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects.

Banche G¹, Allizond V, Mandras N, Garzaro M, Cavallo GP, Baldi C, Scutera S, Musso T, Roana J, Tullio V, Carlone NA, Cuffini AM.



ИСМИЖЕН

Плацебо

■ Улучшение $p < 0,001$

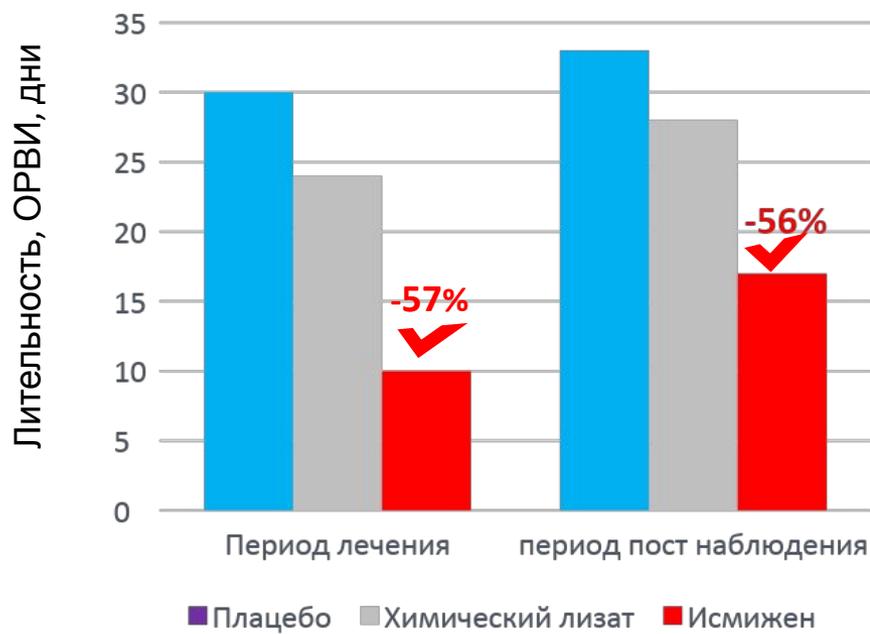
■ Без изменений
Ухудшение

**У 65,1 % отмечено улучшение
симптомов Аллергический Ринит**

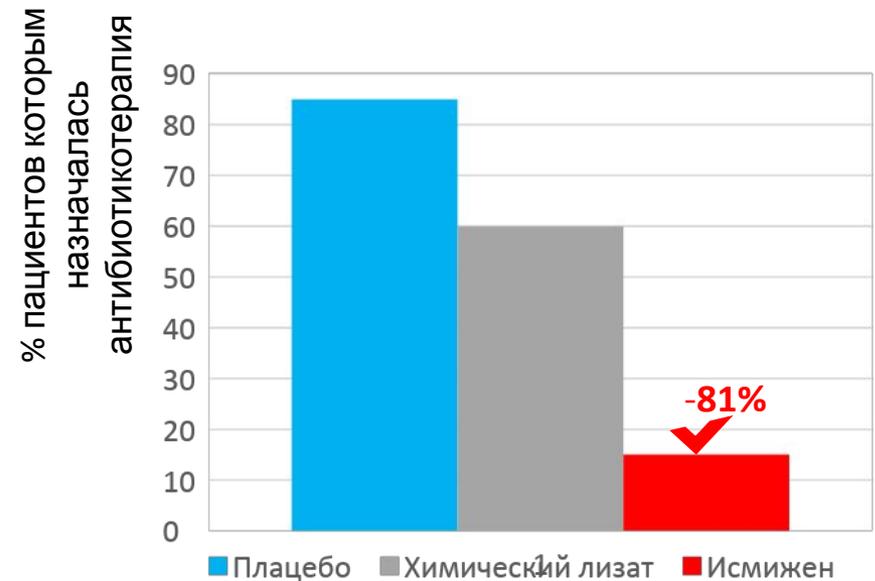
Снижение уровня IL-4

Исмижен в лечении острых процессов

Исмижен на 57% снижает длительность заболевания

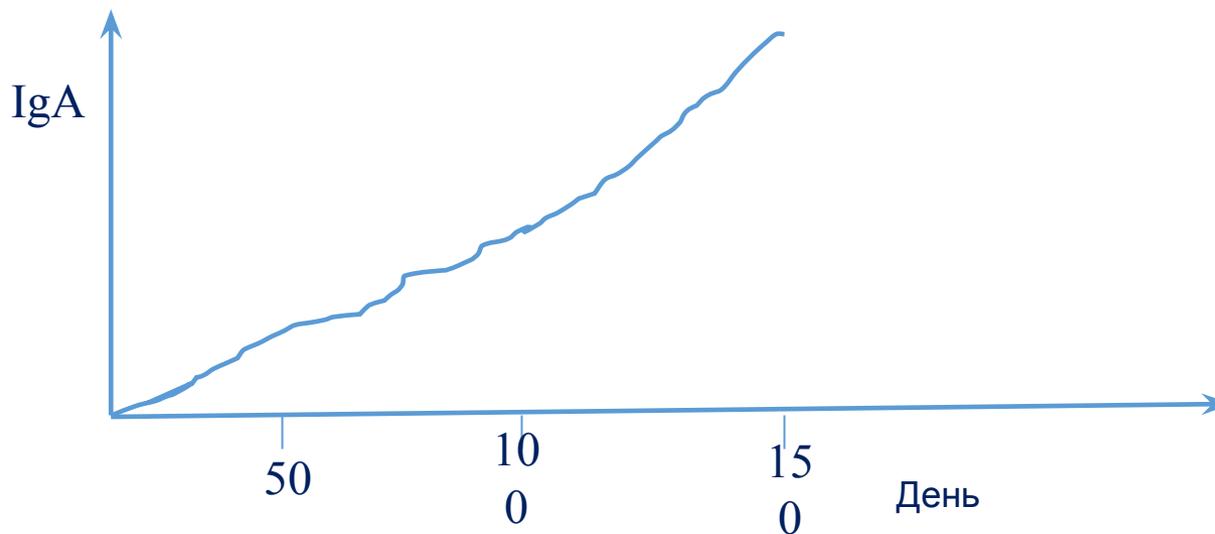


Исмижен на 81% снижает необходимость применения антибиотиков



Иммунологические сдвиги, характерные для применения Исмижена

- Нарастание концентрации сывороточных и секреторных иммуноглобулинов) сохраняются в течение 100 – 150 дней



Выводы:

Данные мета – анализов позволяют определить **ИСМИЖЕН** как препарат, обеспечивающий:

- Профилактику развития острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у больных с аллергическими заболеваниями
- Снижение частоты и тяжести обострения БА и АР
- Эффективность комплексного лечения острых инфекций дыхательных путей (в том числе в сочетании с АБ-терапией)





Благодарю за внимание!