



УДК 616.24806:616056.527

DOI: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211451

Уманець Т.Р. , Лапшин В.Ф. , Руднев О.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Можливості профілактики інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми в дітей із застосуванням бактеріальних лізатів

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(5):333-338. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211451

Резюме. Відомо, що інфекційний фактор відіграє важливу роль не тільки як тригер загострення бронхіальної астми, але і як суттєвий чинник формування захворювання. Діти з бронхіальною астмою у 6,2 рази частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, ніж здорові. Це пояснюється порушенням бар'єрної функції респіраторного епітелію та імунної противірусної відповіді в даного контингенту хворих. В етіологічній структурі інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми переважають віруси. Наявні доклінічні й клінічні дослідження демонструють ефективність імуномодуючої стратегії щодо профілактики повторних респіраторних інфекцій у дітей з бронхіальною астмою із застосуванням бактеріальних механічних лізатів.

Ключові слова: бронхіальна астма; інфекція; діти; бактеріальні механічні лізати

Протягом останніх десятиріч бронхіальна астма (БА) посідає провідне місце серед хвороб органів дихання в дитячому віці й визнана «парадоксальним захворюванням». Поширеність цієї патології, ранній початок і багатофакторність хвороби, які впливають на її контрольованість, висувають перед вченими всього світу завдання, пов'язані з пошуком нових стратегій лікування й профілактики захворювання [1, 2].

Відомо, що інфекційний фактор відіграє важливу роль не тільки як тригер загострення БА, але й як суттєвий чинник формування захворювання. Вірусна інфекція розглядається як самостійна причина формування atopії на тлі спадкової схильності [3]. Існує думка, що гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВІ) викликають дозрівання дендритних клітин із переважно Т-хелперною (Th) відповіддю 2-го типу. Якщо в перший рік життя в дітей не визначаються дендритні клітини за відсутності запалення дихальних шляхів, то при тяжкій респіраторній інфекції з'являються зрілі їх типи [4]. Через встановлене підвищення продукції TSLP (тимус стромального лімфопоетину) клітинами бронхіального епітелію вірусні інфекції не тільки

полегшують проникнення алергенів, але й сприяють диференціації Th2-фенотипу Т-клітин шляхом підвищення експресії коstimулюючих молекул на дендритних клітинах [5, 6].

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку БА у дітей із риновірус-індукованою інфекцією нижніх дихальних шляхів, а також перенесеним респіраторно-синцитіальним вірусним бронхіолітом на першому році життя [6, 25].

У дітей поряд з алергічними чинниками респіраторна інфекція є одним з основних тригерів загострення БА. Діти більш сприйнятливі до респіраторної інфекції, ніж дорослі. Це пояснюється частішою експозицією інфекційного агента й незрілістю вродженої та адаптативної імунної відповіді дитячого організму, що пов'язано з порушенням процесів розпізнавання респіраторних патогенів, продукування інтерферону або противірусної відповіді [7, 8]. Діти з БА в 6,2 рази частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, ніж здорові [9].

В етіологічній структурі інфекційно-залежних загострень БА переважають віруси. Найбільше асоційовані з розвитком загострення БА у дітей такі віруси:

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Уманець Тетяна Рудольфівна, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: tetiana.umanets@gmail.com
For correspondence: Tetiana Umanets, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of respiratory diseases and allergy in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: tetiana.umanets@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

риновіруси (HRV), респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус і вірус грипу. Крім зазначених вірусів, інші респіраторні віруси, такі як вірус парагрипу, коронавіруси, адено- й бокавіруси, визначаються у хворих із загостренням БА [10, 11].

Бронхіальний епітелій є центральним місцем для реплікації респіраторних вірусів, активації вродженої противірусної імунної відповіді. У перші дні гострої респіраторної інфекції залучаються природні кілерні (NK) клітини й поліморфноядерні лейкоцити, які в нормі елімінують інфіковані клітини й обмежують вірусну реплікацію [12]. Респіраторні віруси також інфікують клітини і/або розпізнаються дендритними клітинами (ДК) дихальних шляхів, які мігрують до регіонарних лімфоїдних тканин і доносять вірусні антигени до наївних Т-клітин [13–15]. Залежно від імунологічного середовища наївні Т-клітини диференціюються в Th1- або Th2-клітини. Поляризація Th1-клітин сприяє продукції інтерферону гамма (IFN- γ) з активацією CD8+ цитотоксичних Т-клітин і NK-клітин для елімінації вірусів та інфікованих клітин шляхом прямого цитолізу. Навпаки, Th2-поляризація, характерна для дітей з БА, призводить до неефективної протиінфекційної імунної відповіді, що асоційована з ризиком тяжкості захворювання й рекурентною бронхообструкцією [13]. Інфіковані епітеліальні клітини полегшують Th2-поляризацію імунної системи із залученням та активацією мастоцитів, базофілів та еозинофілів, посилюючи існуюче алергічне запалення дихальних шляхів при БА. Важливим фактом є й те, що молекули адгезії, які експресуються на поверхні епітеліальних та ендотеліальних клітин, також залучаються до локальної запальної відповіді в дихальних шляхах під час гострої респіраторної інфекції. Однією з таких молекул є ICAM-1 (CD54), що діє як рецептор до типу А і В HRV і природний ліганд 2-інтегрину CD11a. ГРВІ підвищують експресію цих молекул на респіраторному епітелії, що підтверджено дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, підтримуючи лейкоцитарну інфільтрацію і полегшуючи проникнення вірусу в клітину. Схожу роль може відігравати судинна адгезивна молекула 1 (VCAM-1: CD106), що експресується під впливом ГРВІ і селективно залучає еозинофіли [16].

Результатом дії респіраторних вірусів у хворих із БА є посилення запалення й гіперреактивність дихальних шляхів. Повторні ГРВІ підтримують Th2-поляризацію імунної системи та змінюють склад мікробіоти дихальних шляхів.

Згідно з «мікробіомною» концепцією респіраторні патогени порушують резидентну мікрофлору, що необхідна для дозрівання імунної системи дитини. На порушення резидентної мікрофлори впливає також необґрунтоване призначення антибактеріальних препаратів під час ГРВІ у дітей, у тому числі в дітей із БА. Крім того, респіраторні віруси збільшують чутливість до патогенної бактеріальної інфекції [17, 18].

Хоча загострення БА у дітей асоціюються переважно з вірусною інфекцією, бактеріальна інфекція також може виступати в ролі тригерного чинника. Такі патогенні бактерії, як *H.influenza*, *M.catharralis*

або *S.pneumoniae*, виділялися в індукованій мокроті в 56,0 % дітей із загостренням БА [10]. За даними Ката та співавт., штами *Streptococcus* можуть впливати на перебіг загострення БА у дітей дошкільного віку [19]. У попередніх дослідженнях встановлено, що *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydomphila pneumoniae* можуть бути асоційовані з загостреннями БА. Так, *Mycoplasma pneumoniae* визначалась у 20 % дітей із загостреннями БА, які потребували госпіталізації, і 50 % дітей із дебютом захворювання [9].

Незважаючи на те, що медикаментозна базисна терапія БА в дітей чітко регламентована [2], багато питань щодо можливостей контролю інфекційно-залежних загострень хвороби залишаються не до кінця визначеними. При цьому частота загострень захворювання в дітей унаслідок респіраторної інфекції, особливо в епідемічний період ГРВІ, залишається високою [17, 20].

Нині розглядаються три терапевтичні стратегії щодо стримування формування/прогресування БА та профілактики інфекційно-залежних загострень захворювання: підвищення вродженої імунної відповіді (застосування імуностимулюючих засобів, антибактеріальних пептидів, інтерферонів I типу); застосування антиінфекційних терапевтичних засобів і модуляція мікробіоти (антибіотики, макроліди, пре- і пробіотики, коменсали, бактеріальні метаболіти); біологічні препарати [21].

Наявні доклінічні й клінічні дослідження демонструють раціональність й ефективність імуномодуючої стратегії щодо профілактики повторних респіраторних інфекцій із застосуванням бактеріальних лізатів [21–24].

Бактеріальні лізати, розроблені ще в 1970-х роках, у наш час привертають велику увагу науковців і практичних лікарів завдяки доказовій базі щодо ефективної профілактики респіраторних інфекцій у дітей і дорослих. Зазвичай вони є сумішами декількох видів бактерій, що включають найбільш поширені респіраторні патогени, зокрема *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae* і *Neisseria catarrhalis* [22, 23]. Лізис бактеріальних клітин є ключовим кроком для їх інактивації, що може здійснюватися різними методами: механічним, хімічним, ферментативним або ізолюванням бактеріальних органел. Порівняно з іншими методами лізису (наприклад, хімічним лізисом, що спричиняє фрагментацію, яка впливає на імуногенність інактивованих бактеріальних клітин) механічний лізис не змінює будову антигенів і забезпечує збереження антигенних властивостей бактеріальних клітин.

Імунізація із застосуванням бактеріального лізату забезпечує активацію захисних імунних механізмів від вірусних і бактеріальних інфекцій, що знижує рівень інфікування й колонізацію респіраторними патогенами. Ефективність елімінації бактеріальних збудників пояснюється залученням системи імунної пам'яті. Загальний механізм дії бактеріальних лізатів полягає у їх взаємодії з лімфоїдною тканиною слизових оболонок (MALT), що постійно зазнають впливу патогенних антигенів. Основна роль системи MALT полягає у про-

дуванні IgA, які у своїй секреторній формі (sIgA) виконують захисну функцію шляхом аглютинації мікробних клітин і мають бактеріостатичну дію, знижують адгезивні властивості ендотеліальних клітин і нейтралізують токсини [23]. Клітини пам'яті (memory B cells) тривало продукують невелику кількість антитіл, які «готові для негайного реагування», якщо є ризик повторної пенетрації ідентичного збудника. При цьому кількість інфекційного антигену, необхідна для вторинної імунної відповіді, нижча, ніж у випадку первинного контакту. Вторинна імунна відповідь швидша й сильніша порівняно з первинною відповіддю за рахунок більшої афінності антитіл до специфічних антигенів. З включенням в організм пацієнта імунної пам'яті готовність до захисту від бактеріальних збудників зазвичай підтримується тривало, однак для запобігання поступовому послабленню цих механізмів бактеріальні лізати повинні призначатись повторними курсами.

Проведеними дослідженнями встановлено, що бактеріальні лізати можуть модулювати активність клітин імунної системи, включно з ДК, моноцитами, макрофагами, В- і Тreg-клітинами, бронхіальним епітелієм (рис. 1) [25, 26].

В експериментальних дослідженнях доведено вплив бактеріальних лізатів на дозрівання ДК, підвищення продукції антивірусних цитокінів/хемокинів та експресії молекул, що залучені до антигенної презентації [25, 26]. Бактеріальні лізати здатні підвищувати секрецію цитокінів (IL-1, IL-2, IL-13, TNF- α) макрофагами й моноцитами, експресію молекул адгезії (LFA-1, MAC-1, ICAM-1), продукцію радикалів кисню [21]; посилювати антиген-специфічну й поліклональну

активність В-клітин із продукцією антивірусних імуноглобулінів; активувати проліферацію Тreg-клітин, що сприяють поляризації Th1-відповіді й толерантності до алергенів [27, 28]; регулювати експресію протівірусних протеїнів С1q-R і β -дефензину [29].

Переваги й ефективність полівалентних механічних бактеріальних лізатів (ПМБЛ) у профілактиці й лікуванні рецидивуючих респіраторних інфекцій було підтверджено в численних клінічних дослідженнях [30–33]. Результати досліджень демонструють значний потенціал щодо зниження частоти інфекцій дихальних шляхів і частоти загострень хронічних неспецифічних захворювань легень, зменшення використання антибіотиків у хворих із рецидивними інфекціями дихальних шляхів, особливо в дітей; скорочення тривалості перебігу інфекції і високу безпеку застосування.

Дослідження, проведені в дітей з БА, свідчать про зменшення частоти епізодів загострення й захворюваності на респіраторні інфекції на тлі застосування бактеріальних лізатів, а як механізм їх дії розглядається активація неспецифічної антиінфекційної вродженої імунної відповіді, профілактика надмірного запалення, поляризація Th1 імунної відповіді [25]. Так, у дослідженні EOLIA, у якому брали участь 152 дитини шкільного віку з atopічною БА, встановлено ефективність (зменшення загострень хвороби) і безпечність 12-тижневого застосування ПМБЛ [33]. В іншому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні з включенням хворих із тяжким перебігом БА (Breathe study) також доведено зменшення загострень з 2,5 до 0,94 епізоду за рік [34]. У дослідженні дітей з БА, які приймали тривало інгаляційні кортикостероїди, лікування бактері-

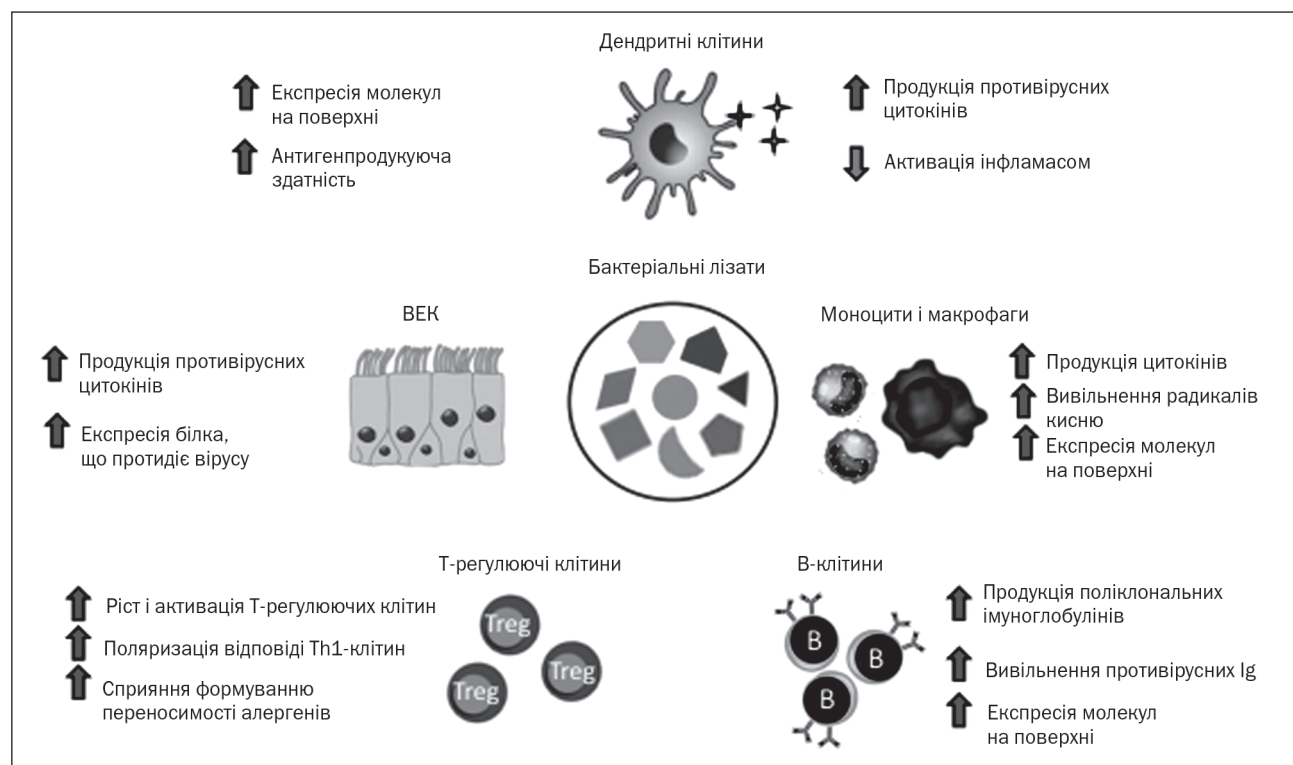


Рисунок 1. Механізми модуляції клітин імунної системи на тлі застосування бактеріальних лізатів [21]
Примітка: ВЕК — васкулярна ендотеліальна клітина.

альним лізатом було асоційоване зі зниженням частоти респіраторної інфекції, загострень захворювання, використання антибіотиків, а також значним підвищенням рівня сироваткових IgA, IgG і β -дефензину-1, NK-клітин крові, IL-10 та IFN- γ у сироватці крові зі збільшенням співвідношення IFN- γ /IL-4 [35, 36].

Дані метааналізу та інших досліджень свідчать про кращий ефект бактеріальних лізатів у дітей раннього віку, у яких частіше реєструються ГРВІ [23, 26, 36, 37]. Враховуючи механізм дії бактеріальних лізатів і попередні докази щодо їх ефективності при обструктивних захворюваннях і БА, деякі дослідники вивчають можливість первинної профілактики БА в дітей груп ризику із застосуванням бактеріальних лізатів [38]. Триває дослідження ORBEX, що охоплює дітей віком 6–18 місяців з високим ризиком БА (попередні результати будуть опрацьовані до грудня 2023 року [39]). Основною метою даного дослідження є оцінка ефективності бактеріальних лізатів щодо збільшення терміну дебюту БА.

Одним із препаратів, що належать до ПМБЛ, є Респіброн, який широко застосовується в лікувальній практиці в Україні з 2009 року [40–45].

Респіброн — імуномодулюючий препарат, що містить полівалентний бактеріальний лізат, отриманий шляхом механічного лізису мікробних клітин методом ультразвукового дроблення. Дана методика виробництва на відміну від інших способів лізису дозволяє відокремити великі фрагменти клітинних оболонок без їх істотних змін, зі збереженням природної антигенної структури респіраторних патогенів, і краще розпізнається імунною системою людини. Відсутність токсичних компонентів дозволяє уникнути загальної негативної реакції організму.

До складу Респіброну входить більша кількість штамів, а саме: бактеріальні лізати 13 штамів найбільш поширених збудників захворювань дихальних шляхів: шість серотипів *Diplococcus pneumoniae*, у тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Moraxella) catarrhalis*.

Перевагою Респіброну є сублінгвальний метод застосування, що сприяє безпосередньому контакту препарату з мукозальним відділом ротової порожнини людини. Завдяки присутності великої кількості дендритних клітин слизова оболонка сублінгвальної зони є більш ефективним шляхом для проведення імунізації. Крім того, сублінгвальний шлях прийому Респіброну дозволяє уникнути проходження лікарського засобу через шлунково-кишковий тракт і, отже, зберегти антигенну структуру препарату.

Респіброн має подвійний механізм імуностимулюючої дії на рівні вродженої (стимуляція і дозрівання дендритних клітин, натуральних кілерів і гранулоцитів) та адаптивної імунної відповіді (специфічна стимуляція Т- і В-лімфоцитів і секреція специфічних антитіл), який реалізується на мукозальному й системному рівнях.

Респіброн рекомендований для лікування й профілактики респіраторних інфекцій у дітей з дворічного віку та дорослих. З профілактичною метою Респіброн призначають по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально

протягом 10 днів з 20-денною перервою, повторюють трьома курсами. Для дітей раннього віку рекомендовано подрібнити таблетку, змочити кип'яченою водою і приймати пастообразну суміш сублінгвально. Зручність застосування (однократний прийом сублінгвально) і нетривалий курс (10 днів) сприяють високій прихильності до лікування як з боку дітей, так і з боку дорослих.

Імуномодулюючі властивості Респіброну й існуючі доказові дані про ефективність застосування ПМБЛ у профілактиці респіраторних інфекцій та інфекційно-залежних загострень БА у дітей обґрунтовують його застосування для даного контингенту дітей. Зменшення частоти епізодів респіраторної інфекції у дітей з БА на тлі застосування Респіброну, можливо, призведе до зниження нерационального призначення антибактеріальних препаратів і збереження фізіологічної мікробіоти кишечника як важливого компонента імунного протиінфекційного захисту.

Власний багаторічний досвід застосування Респіброну в дітей з БА, які страждають від частих рекурентних гострих респіраторних інфекцій, свідчить про можливість контролю вірус-індукованих загострень і їх ускладнень. Слід зазначити, що призначення Респіброну влітку, перед епідемічним сезоном гострих респіраторних захворювань, дозволяє зменшити частоту епізодів ГРВІ, особливо на початку навчального року та відвідування дітьми дитячих дошкільних закладів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshyn VF. Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine. *Perinatologiya i pediatriya*. 2016;(65):95-99. doi:10.15574/PP.2016.65.95. (in Ukrainian).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020*. Fontana, WI: GINA; 2020. 211 p.
3. Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):151-157. doi:10.1097/ACI.0b013e3283520166.
4. Tschernig T, Debertin AS, Paulsen F, Kleemann WJ, Pabst R. Dendritic cells in the mucosa of the human trachea are not regularly found in the first year of life. *Thorax*. 2001;56(6):427-431. doi:10.1136/thorax.56.6.427.
5. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):238-246. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.004.
6. Rochman Y, Leonard WJ. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(3):249-254. doi:10.1016/j.coph.2008.03.002.
7. Liu L, Pan Y, Zhu Y, et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):e013034. doi:10.1136/bmjopen-2016-013034.
8. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):988-995. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.991.
9. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol*. 2013;4:293. doi:10.3389/fmicb.2013.00293.
10. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895-906. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.003.
11. Yamaya M. Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm Med*. 2012;2012:834826. doi:10.1155/2012/834826.

12. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J*. 2015;45(3):774-789. doi:10.1183/09031936.00062714.
13. Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(4):320-331. doi:10.1111/pai.12716.
14. Holt PG, Mok D, Panda D, et al. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1176-1182.e5. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.035.
15. Chiu C, Openshaw PJ. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat Immunol*. 2015;16(1):18-26. doi:10.1038/ni.3056.
16. Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy*. 2007;62(5):457-470. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01341.x.
17. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax*. 2016;10(2):158-174. doi:10.1177/1753465815618113.
18. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):247-259. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.024.
19. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895-906. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.003.
20. Kama Y, Kato M, Yamada Y, et al. The Suppressive Role of *Streptococcus pneumoniae* Colonization in Acute Exacerbations of Childhood Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(3):191-199. doi:10.1159/000504541.
21. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax*. 2016;10(2):158-174. doi:10.1177/1753465815618113.
22. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458-468. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
23. Rossi GA, Pohunek P, Feleszko W, Ballarini S, Colin AA. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin Transl Allergy*. 2020;10:17. Published 2020 Jun 3. doi:10.1186/s13601-020-00322-1.
24. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62-68. doi:10.1016/j.pupt.2011.11.002.
25. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1-8. doi:10.5604/01.3001.0012.7216.
26. Lejeune S, Deschildre A, Le Rouzic O, et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:114046. doi:10.1016/j.bcp.2020.114046.
27. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198-209. doi:10.1097/ACI.0000000000000433.
28. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364-369. doi:10.1016/j.anaai.2015.02.008.
29. Strickland DH, Judd S, Thomas JA, Larcombe AN, Sly PD, Holt PG. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):43-52. doi:10.1038/mi.2010.43.
30. Jiang J, Wang Y, Tang X, Yao Y, Zhou J. Regulation of Viral Infection-induced Airway Remodeling Cytokine Production by the TLR3-EGFR Signaling Pathway in Human Bronchial Epithelial Cells. *COPD*. 2016;13(6):750-755. doi:10.3109/15412555.2016.1168391.
31. Roth M, Pasquali C, Stolz D, Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188010. doi:10.1371/journal.pone.0188010.
32. Rosaschino F, Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates (PMBL). *Acta Biomed*. 2004;75(3):171-178.
33. Braido F, Melioli G, Cazzola M, et al. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;33:75-80. doi:10.1016/j.pupt.2015.03.006.
34. Abrams EM, Raissy HH. Emerging Therapies in the Treatment of Early Childhood Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):78-80. doi:10.1089/ped.2019.1043.
35. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Raus Z, Braido F, Ferlazzo G, Melioli G. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(4):394-401. doi:10.1111/pai.12894.
36. De Boer GM, Braunstahl GJ, Hendriks RW, Tramper GA. Bacterial lysates in the prevention of asthma exacerbations in uncontrolled asthma: the Breathe study. *European Respiratory Journal*. 2018;52:PA5008. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA5008.
37. Liao JY, Zhang T. Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(5):508-512. (in Chinese).
38. Lu Y, Li Y, Xu L, Xia M, Cao L. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*. 2015;95(3-4):139-144. doi:10.1159/000377683.
39. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. doi:10.1016/j.intimp.2017.10.032.
40. Sly PD, Galbraith S, Islam Z, Holt B, Troy N, Holt PG. Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):870-872.e11. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.032.
41. Martinez FD. Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Bacterial EXtract for the Prevention of Wheezing Lower Respiratory Tract Illness (ORBEX): NCT02148796. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148796>. Accessed: May 8, 2020.
42. Krivopustov SV. Modern possibilities for preventing respiratory infections in children. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(33):125-129. (in Russian).
43. Nedelskaya SN. Innovations in treatment and prevention of respiratory infections in children with the use of bacterial lysates. *Zdorov'e rebenka*. 2010;(26):79-83. (in Russian).
44. Pukhlik SM, Tagunova IK, Bogdanov KG, Andreyev AV. Experience of immunomodulator Respibron use in treatment of upper airway inflammatory diseases in children. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(41):50-52. (in Russian).
45. Yulish YeI. A new approach to immunotherapy of acute respiratory infections in children and to prevention of bacterial complications. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(61):159-163. doi:10.22141/2224-0551.2.61.2015.75134. (in Russian).
46. Umanec' TR. Modern views on the role of respiratory infection in the course of allergic diseases in children: the place of bacterial lysates. *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(6):88-92. (in Ukrainian).

Отримано/Received 30.07.2020

Рецензовано/Revised 09.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.08.2020 ■

Information about authors

Tetiana Umanets, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of respiratory diseases and allergy in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.umanets@gmail.com; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0001-9058-7383>

Volodymyr Lapshyn, MD, PhD, Deputy Director of scientific work, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lapshynbox@ukr.net; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0003-1896-1865>

O.O. Rudnev, MD, PhD, Post-graduate student, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: rudnews@ukr.net

Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф., Руднев А.А.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,

г. Киев, Украина

Возможности профилактики инфекционно-зависимых обострений бронхиальной астмы у детей с применением бактериальных лизатов

Резюме. Известно, что инфекционный фактор играет важную роль не только как триггер обострения бронхиальной астмы, но и как существенный фактор формирования заболевания. Дети с бронхиальной астмой в 6,2 раза чаще болеют острыми респираторными заболеваниями, чем здоровые. Это объясняется нарушением барьерной функции респираторного эпителия и иммунного противовирусного ответа у данного контингента больных. В этиологической структуре инфек-

ционно-зависимых обострений бронхиальной астмы преобладают вирусы. Имеющиеся доклинические и клинические исследования показывают эффективность иммуномодулирующей стратегии для профилактики повторных респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой с применением бактериальных механических лизатов.

Ключевые слова: бронхиальная астма; инфекция; дети; бактериальные лизаты

T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, O.O. Rudnev

State Institution "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Opportunities of prevention of asthma exacerbation induced by respiratory infection in children using bacterial lysates

Abstract. The infectious factor is known to play an important role not only as a trigger for asthma exacerbation, but also an essential factor for the formation of the disease. Children with asthma are 6.2 times more likely to have acute respiratory diseases than healthy children. This is due to altered barrier function of the respiratory epithelium and immune antiviral responses. Viruses dominate in the etiologi-

cal structure of infectious-dependent exacerbations of asthma. The preclinical and clinical studies have shown the effectiveness of an immunomodulatory strategy for the prevention of recurrent respiratory infections in children with asthma using bacterial mechanical lysates.

Keywords: asthma; infection; children; bacterial mechanical lysates
