

УДК 616.24-085:612.017.1

С. В. Зайков¹, П. В. Гришило², А. П. Гришило²¹Винницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова²ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ

Опыт применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, вторичная иммунная недостаточность, иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, терапевтическая и фармакоэкономическая эффективность.

Заболевания органов дыхания (ЗОД) традиционно занимают первое место в структуре заболеваемости, поскольку регистрируются у 30 % взрослого и 50 % детского населения, что диктует необходимость дальнейшей разработки методов их эффективного лечения и профилактики. В связи с этим в последние годы применение иммуотропных (и особенно современных иммуномодулирующих) препаратов при ЗОД относится к перспективным направлениям практической медицины. Данный вид иммунотерапии способствует существенному снижению риска их развития, уменьшению частоты рецидивов и хронизации патологического процесса, облегчению клинического течения ЗОД инфекционной природы, позволяет предотвращать развитие их осложнений, корректировать вторичную иммунную недостаточность (ВИН), существенно повысить эффективность лечения этой категории пациентов, улучшить качество их жизни, сократить расходы на лечение и профилактику для пациента и общества в целом.

В 2006 году эксперты Национальной академии наук США и Комитета [13] по новым направлениям в изучении антимикробной терапии изложили и обосновали принципиально новую концепцию стратегических подходов и научной разработки инновационных лекарственных препаратов для лечения инфекционных заболеваний — активаторов врожденного иммунитета. Основные положения этой концепции заключаются в следующем:

- 1) лечение инфекционных заболеваний путем модулирования иммунной системы;
- 2) большинство антимикробных агентов, которые совершили революцию в лечении инфекционных заболеваний в последние десятилетия, получены от бактериальных продуктов;

3) иммуномодуляторы могут быть эффективны в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами;

4) врожденный иммунитет, как и антибактериальная терапия, имеет быстрое начало действия и после его активации действует на разнообразные микроорганизмы.

В связи с этим к потенциальным преимуществам иммуномодулирующей терапии относится:

1) иммуномодуляторы не действуют на микроорганизмы непосредственно, они могут обходить проблему развития резистентности к антибиотикам;

2) иммуномодуляторы могут расширить возможности лечения для пациентов с нарушенным иммунитетом, у которых традиционные препараты недостаточно эффективны;

3) иммуномодуляторы обладают потенциально широким спектром действия против бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

Развивающийся при ЗОД синдром ВИН представляет собой совокупность признаков нарушения иммунной системы, которые формируются в поздний постнатальный период или у взрослых. Клинически он проявляется хроническими заболеваниями с затяжным, часто рецидивирующим течением, резистентными к традиционной терапии, присоединением осложнений и пр. Для диагностики ВИН используются клинические (сбор иммунологического анамнеза, физикальное обследование) и лабораторные иммунологические методы исследования.

В перечень наиболее часто встречающихся заболеваний, ассоциированных с ВИН и требующих иммунологического обследования, по мнению Р. М. Хаитова и Н. И. Ильиной [1], входят:

- 1) генерализованные инфекции: сепсис, гнойные менингиты и др.;

2) хронический бронхит с частыми рецидивами и пневмониями в анамнезе в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов (гнойные синуситы, отиты, лимфадениты), торпидные к стандартной терапии;

3) часто рецидивирующие пневмонии;

4) бронхоэктатическая болезнь;

5) хронические бактериальные инфекции кожи и под-кожной клетчатки (пиодермия, фурункулез, абсцессы, флегмоны, септические гранулемы, рецидивирующий парапроктит у взрослых);

6) хронические грибковые поражения кожи и слизис-той оболочки, кандидоз, паразитарные заболевания;

7) рецидивирующие афтозные стоматиты в сочетании с повышенной заболеваемостью ОРВИ;

8) рецидивирующая герпес-вирусная инфекция раз-личной локализации;

9) гастроэнтеропатия с хронической диареей неясной этиологии, дисбактериоз кишечника;

10) лимфоаденопатия, повторные лимфадениты;

11) длительный субфебрилитет, лихорадка неясного генеза.

При этом ВИН может быть:

а) компенсированной, проявляющейся повышенной восприимчивостью к возбудителям инфекций в виде частых ОРВИ, пневмоний, пиодермий и т.д.;

б) субкомпенсированной, для которой характерна склонность к хронизации инфекционных процессов и развитие частых пневмоний, хронического бронхита, дуо-денита, панкреатита, холецистита, пиелонефрита и пр.;

в) декомпенсированной, проявляющейся генерализо-ванными инфекциями, этиологическим фактором кото-рых является условно-патогенная микрофлора злока-чественных новообразований. Так, декомпенсированной формы ВИН является СПИД.

В клинической практике чаще выделяют следующие формы синдрома ВИН:

1) инфекционная;

2) аллергическая;

3) аутоиммунная;

4) иммунопролиферативная (лимфопролифератив-ная);

5) комбинированная.

Для неаллергических хронических и рецидивирующих ЗОД характерен инфекционный синдром ВИН, кото-рый может быть связан с нарушением Т-клеточного, гуморального (В-клеточного) иммунитета, их комбина-цией, а также дефектами неспецифических факторов резистентности организма. В связи с этим современные принципы лечения и профилактики ЗОД предполагают комплексный подход к решению данной проблемы, включающий проведение базисной и иммуотропной терапии. Последняя сочетает в себе комплекс этиотроп-ных и патогенетических мероприятий, способных повлиять на различные звенья иммунной системы и как следствие этого — изменить силу, характер и направлен-ность иммунных реакций.

Иммуотропная терапия, являющаяся важным мето-дом лечения больных ЗОД с ВИН, имеет 3 основных направления [1]:

1) активная иммунизация (вакцинация);

2) заместительное лечение (препараты крови: плазма, иммуноглобулины, лейкоцитарная масс и пр.);

3) препараты иммуотропного действия (иммуности-муляторы: гранулоцитарно-макрофагальные колоние-стимулирующие факторы; иммуномодуляторы экзоген-ного и эндогенного происхождения, химически чистые и синтезированные).

Иммуномодуляция относится к наиболее перспек-тивным для клинического применения мероприятиям по возвращению иммунного статуса к исходному нор-мальному уровню при различных патологических состояниях. В последние годы активно развивается иммунореабилитация, представляющая собой восста-новление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека при применении комп-лекса медикаментозных и немедикаментозных лечеб-ных мероприятий [3].

Поскольку иммунный ответ представляет собой еди-ный процесс клеточного взаимодействия, обусловлен-ный синергизмом различных звеньев иммунитета, таких как синтез цитокинов, экспрессия клеточных рецепто-ров, активация ферментов, развитие клеточной sensi-билизации, синтез антител и нормальный гомеостаз, то для назначения адекватной иммуотропной терапии необходимо иметь четкое представление о механизме дисфункции иммунной системы при различной патоло-гии, что далеко не всегда бывает возможным. В связи с этим отношение практикующих врачей к данному виду терапии нередко диаметрально колеблется от безогово-рочного признания до полного нежелания использовать любые иммуотропные лекарственные средства.

Острота инфекционно-воспалительного процесса и выявляемые у пациента дефекты в функции иммунной системы при ЗОД обуславливают выбор того или иного вида иммуотропной терапии. Так, вакцинотерапию используют с профилактической целью в период ремиссии инфекционных и соматических заболева-ний. Заместительная терапия может быть использована в любой стадии инфекционно-воспалительного процесса, в том числе в самой острой ситуации. Иммуномодуляторы также могут использоваться в любой стадии инфекционно-воспалительного про-цесса, но все же чаще — при его ремиссии. К общим принципам их назначения относятся [1]:

1) назначение в комплексе с этиотропной терапией, монотерапия ими допустима только в стадии ремиссии инфекционного процесса;

2) выбор препарата и схемы его применения опреде-ляется остротой инфекционно-воспалительного про-цесса, его этиологией, характером иммунного дефекта с учетом соматических заболеваний и индукторных воздействий;

3) основными критериями назначения иммуномоду-ляторов являются клинические проявления синдрома ВИН — наличие инфекционно-воспалительного про-цесса, торпидного к адекватной этиотропной терапии;

4) дозы, схемы и продолжительность лечения должны соответствовать инструкции по применению препарата,

а их коррекцию может осуществлять только опытный клинический иммунолог;

5) при наличии в лечебном учреждении соответствующей материально-технической базы применение иммуномодуляторов целесообразно осуществлять на фоне иммунологического мониторинга;

6) изменение какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунологическом обследовании у практически здорового человека, не является достаточным основанием для проведения иммуномодулирующей терапии, а таким пациентам следует находиться под наблюдением иммунолога.

Целесообразность применения иммуностропных препаратов при острых бактериальных и вирусных инфекциях органов дыхания представляет собой сложную и не до конца решенную проблему. Так, назначение препаратов с преимущественно стимулирующими свойствами (например, препаратов тимуса) при острых процессах может утяжелить их течение за счет избыточной выработки провоспалительных цитокинов. При использовании с целью иммунотерапии цитокинов следует учитывать тот факт, что показаниями к их применению являются лейкопения, лимфопения и низкая спонтанная активация нейтрофилов, поскольку в противном случае они могут спровоцировать тяжелый системный воспалительный ответ и септический шок. В таких ситуациях больше показаны препараты с преимущественно иммуномодулирующими, а не стимулирующими свойствами (например, препараты мурамилпептидного ряда), способные кроме стимуляции угнетенных звеньев иммунной системы, также снижать избыточную активность иммунокомпетентных клеток. При острых воспалительных заболеваниях с интоксикационным синдромом предпочтение следует отдавать иммуномодуляторам с детоксицирующими и антиоксидантными эффектами. Применение иммуномодуляторов при острых инфекционных процессах является наиболее оправданным у людей, входящих в группу риска по развитию ВИН с высокой вероятностью развития постинфекционных осложнений или затяжного течения основного заболевания.

В последние годы особый интерес среди иммуномодулирующих препаратов при ЗОД вызывают лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций, что связано с целым рядом факторов. Во-первых, бактериальные лизаты имеют двойной механизм действия: специфический (вакциноподобный) и неспецифический (иммуномодулирующий). Во-вторых, специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных возбудителей ЗОД выгодно отличается от неспецифической иммуностимуляции своей целенаправленностью и эффективностью. В-третьих, специфические вакцины против большинства респираторных патогенов отсутствуют или недостаточно эффективны в силу быстрой изменчивости респираторных патогенов и непродолжительности эффективного специфического иммунитета против них. В-четвертых, бактериальные лизаты можно назначать в острый период заболевания, в том числе в сочетании

с этиотропной терапией, а также с профилактической целью для формирования специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций дыхательных путей.

Таким образом, бактериальные лизаты инициируют специфический иммунный ответ на патогены, присутствующие в них, что обусловлено контактом антигенов наиболее значимых возбудителей ЗОД с макрофагами на поверхности слизистой оболочки респираторного тракта и пищевого канала с последующей их презентацией лимфоцитам MALT-системы (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой). В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей, содержащихся в иммуностропных препаратах бактериального происхождения. Миграция таких В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмциты приводят к продукции специфического секреторного иммуноглобулина (IgA) и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей респираторных заболеваний. Поскольку бактериальные иммуномодулирующие препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата, их прием сопровождается индукцией специфического ответа как в системе местного, так и системного иммунитета, что и обуславливает их вакциноподобное действие. Таким образом, бактериальные лизаты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, субстраты которых входят в состав препарата. Кроме того, они способны также повышать общую резистентность организма, что позитивно сказывается на их профилактическом эффекте при респираторных инфекциях [16, 23, 28].

В зависимости от способа применения бактериальные лизаты делятся на препараты местного и системного действия. Клинический опыт, накопленный в последние годы, свидетельствуют о меньшей эффективности бактериальных лизатов местного действия, что может быть связано со следующими причинами:

- коротким временем контакта препаратов со слизистой оболочкой;
- захватом в силу этого слизистой оболочкой дыхательных путей незначительной части антигенных субстанций;
- постоянным омыванием слюной области ротоглоточного сегмента, где не функционирует реснитчатый эпителий, что мешает постоянному контакту препарата с иммунокомпетентными клетками;
- отсутствием данных о времени воздействия бактериальных лизатов при их местном применении.

Следует подчеркнуть, что подобные результаты были получены ранее в отношении местной терапии антибиотиками, которые в настоящее время применяются только при лечении отитов [8]. Кроме того, сложилась ситуация, свидетельствующая о неоправданно широком

Бронхо-Ваксом: для запобігання рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella ozonae
Moraxella catarrhalis
Haemophilus influenzae

Стійкий до дії
шлункового соку

Абсорбція через
кишкові ворсинки

Підвищення захисту проти респіраторних інфекцій

- 1 Ініціація стимуляції неспецифічної імунної системи
- 2 Активація Т і В лімфоцитів
- 3 Циркуляція імунних клітин у крові та лімфі
- 4 Міграція імунних клітин у респіраторний тракт
- 5 Локальна продукція антитіл у респіраторному тракті

Для дітей
з 6 місяців і
дорослих

■ Прием Бронхо-Ваксому
■ Перерва



Дозування: по 1 капсулі на день. Капсули приймати натще протягом 10 днів раз на місяць упродовж 3 місяців



Інструкція для застосування (скорочена)

Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти (Broncho-Vaxom® Adults / Broncho-Vaxom® Children)

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД: 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить: діюча речовина: 7 мг ліофілізату бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Neisseria catarrhalis*; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магнію стеарат, пропілгалат (Е 310), глутамат, маніт, желатин, індиготин (Е 132), титану діоксид (Е 171). 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить: діюча речовина: 3,5 мг ліофілізату бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Neisseria catarrhalis*; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магнію стеарат, пропілгалат (Е 310), глутамат, маніт, желатин, індиготин (Е 132), титану діоксид (Е 171). **ФОРМА ВИПУСКУ:** капсули. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ:** імунотерапія. Запобігання рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів та тяжким інфекційним загостренням хронічного бронхіту. Супутній засіб при лікуванні гострих респіраторних інфекцій. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ:** превентивна терапія/комплексна терапія: по 1 капсулі на день натщесерце протягом 10 днів на місяць, три місяці поспіль. Лікування загострень: по 1 капсулі на день натщесерце до зникнення симптомів (мінімальний курс – 10 днів). У випадку супутнього призначення з антибіотиками Бронхо-Ваксом рекомендується застосовувати з самого початку лікування. Діти віком від 6 місяців до 12 років: курс терапії не відрізняється від курсу для дорослих. Бронхо-Ваксом Діти містить дозу (3,5 мг), вдвічі меншу від дози для дорослих. Примітка: капсули Бронхо-Ваксом Діти можна відкривати. Якщо дитині важко проковтнути капсулу, її вміст можна розмішати у відповідному напої (фруктовому соці, молоці). **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** відома гіперчутливість до інгредієнтів, що входять до складу Бронхо-Ваксому. **ПОБІЧНА ДІЯ:** загальна частота небажаних ефектів при клінічних дослідженнях становить 3–4 %. Побічні явища, про які повідомлялося, класифіковані нижче відповідно до їхньої частоти (часто: 1–10 %; нечасто: 0,1–1 %; рідко: 0,01–0,1 %; дуже рідко: менш як 0,01 %, включаючи окремі випадки). З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея; нечасто – біль у животі, нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висип, кропив'янка. З боку дихальної системи: нечасто – диспное, кашель, астма. З боку нервової системи: часто – головний біль. Загальні розлади: нечасто – стомлюваність; рідко – гарячка, алергічні реакції. У випадку тривалих шлунково-кишкових або дихальних розладів лікування необхідно припинити. При тривалих шкірних реакціях лікування також переривають, тому що ці прояви можуть мати алергічну природу. Окремі випадки. Дані фармаконадзору демонструють дуже низьку частоту випадків окремих небажаних ефектів (менш ніж 0,001 %) у популяції, що отримувала лікування Бронхо-Ваксомом. Повідомлялося про окремі випадки реакцій, що мали або не мали імунологічний характер: пурпура з або без тромбоцитопенії, диспное з висипом та спазми у животі, ускладнення алергічних васкулітів, ідіопатична тромбоцитопенія, кропив'янка або генералізована екзантема, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, важка артралгія, загострення синдрому Чарга-Штрауса, тахікардія та відчуття слабкості як частина синдрому підвищеної чутливості. Один ізольований випадок синдрому Лайелла було відмічено у дитини при застосуванні більше ніж 500 мільйонів доз Бронхо-Ваксому, що були призначені дорослим та дітям. Зв'язок з введенням Бронхо-Ваксому вважався можливим, проте вказувалося, що інші причини (такі як інфекція, спричинена мікоплазмозом) могли призвести до цього небажаного ефекту. Взагалі частота небажаних ефектів, що спостерігалися, оцінюється як дуже низька з огляду на дуже широке застосування цього продукту у населення. Р. п. № 417/08-30020000 від 26.11.08 р.

Інформація про лікарський засіб.

использовании антибиотиков у часто болеющих пациентов, что приводит к дисбиотическим реакциям рото-глоточного сегмента, а в некоторых случаях — и к полному отсутствию облигатной микрофлоры. Все это позволяет предположить, что бактериальные лизаты способны возместить недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему. В силу всего вышеизложенного наибольшее распространение при ЗОД получили бактериальные лизаты системного действия, к которым относится Бронхо-Ваксом, представляющий собой лизат 8 бактериальных патогенов, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей.

Механизм иммуномодулирующего действия Бронхо-Ваксома хорошо изучен в экспериментальных и клинических условиях. Так, он обладает положительным воздействием на разные звенья иммунного ответа [10, 15, 16, 23, 25, 26, 31, 37], а именно:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в том числе альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой оболочке дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- повышает активность дендритных клеток;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток («натуральные, естественные киллеры»);
- увеличивает выработку ряда важнейших цитокинов, к которым относятся: INF- γ (гамма-интерферон), IL-1, 2, 6, 8 (ИЛ-1, 2, 6, 8), TNF- α (фактор некроза опухолей), нейтрофил-активирующий фактор, простагландин E₂, α -интерферон;
- улучшает взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;

- уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Все это приводит к тому, что Бронхо-Ваксом:

- не просто стимулирует, а моделирует иммунитет;
- обладает вакцинирующим эффектом;
- обладает системным иммуномодулирующим действием;
- не только вызывает антигеноспецифический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы.

К преимуществам Бронхо-Ваксома следует отнести и то, что его применяют как с лечебной, так и с профилактической целью по 1 капсуле 1 раз в сутки при всех ЗОД инфекционной природы. В острый период заболевания курс длится от 10 до 30 дней. Профилактический курс составляет 10 дней каждый месяц в течение 3 месяцев подряд. Для использования в педиатрической практике

применяют препарат, содержащий половинную (3,5 мг) дозу бактериального лизата, для взрослых — полную (7 мг).

Как уже указывалось выше, Бронхо-Ваксом относится к хорошо изученным в клинике препаратам с доказанной при помощи 43 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. При этом в исследованиях приняли участие более 6000 пациентов, а всего, начиная с 1990 года, препарат приняло уже более 60 млн пациентов различного возраста. Данные о высокой эффективности и безопасности бактериальных лизатов отражены более чем в 100 научных публикациях. Наибольшее число исследований эффективности и безопасности препарата было проведено среди детей, страдающих частыми респираторными инфекциями, а также взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и хроническим бронхитом (ХБ). Так, у 220 детей с повторными респираторными инфекциями назначение Бронхо-Ваксома привело к достоверному снижению (на 24 % на протяжении 6 месяцев) частоты соответствующих инфекций [33]. В другом исследовании [9] применение препарата позволило существенно (на 10 % и более) сократить частоту рецидивов у 232 детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей.

Аналогичные результаты были продемонстрированы и в третьем исследовании [18], по результатам которого курсовое применение Бронхо-Ваксома у детей привело к уменьшению на 37 % частоты обострений респираторных инфекций, на 42 % снизило их тяжесть и на 45 % уменьшило частоту применения антибиотиков, что, в свою очередь, способствовало уменьшению потенциального побочного действия антибиотиков и профилактике развития химиорезистентности респираторных патогенов. Подобные данные были получены и в исследовании [19], по результатам которого прием Бронхо-Ваксома при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей на 52 % снизил общую частоту инфекционной патологии, на 50,6 % — частоту инфекций верхних дыхательных путей, на 68 % — частоту отитов и на 73,7 % — длительность случаев обострения инфекций органов дыхания.

Автором работы [32] был проведен мета-анализ окончательных данных 8 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых принял участие 851 ребенок с часто рецидивирующими ЗОД, и установлено, что курс Бронхо-Ваксома длительностью 6 месяцев в среднем на 35 % снизил у детей частоту обострений респираторных инфекций. Аналогичные результаты (снижение на 31 % частоты обострения респираторных инфекций) при 12-месячном наблюдении за 75 детьми с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом были получены в другом рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании [30].

В нижеприведенных работах была показана эффективность бактериальных лизатов у пациентов с гипогаммаглобулинемией и общей вариабельной иммунологической

недостаточністю, страдаючих повторними респираторними інфекціями. У больних с повторними респираторними інфекціями і гіпогаммаглобулінемією після лікування Бронхо-Ваксомом відмічено підвищення рівня сировоточних IgG, IgA [29]. Крім того, у больних с загальної варіабельної імунологічної недостаточності після приєму бактеріальних лизатів підвищився рівень IgA [22]. При цьому використання в комплексі с бактеріальними лизатами препаратів імуноглобулінів в ще більшій ступені збільшувало ефективність лікування даних категорій пацієнтів.

Таким образом, Бронхо-Ваксом по праву может считаться высокоэффективным и безопасным иммуномодулятором системного действия у детей с частыми и рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей, который при курсовом применении сокращает число случаев острых инфекционных ЗОД и их рецидивов, значительно уменьшает продолжительность и тяжесть острых эпизодов болезни, снижает потребность в использовании антибактериальных и других лекарственных средств, улучшает или даже полностью нормализует функцию иммунной системы ребенка.

У взрослых пациентов также в целом ряде исследований доказана высокая эффективность Бронхо-Ваксома. Так, в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показана его терапевтическая эффективность у 40,0–74,5 % больных ХБ и ХОЗЛ [14, 15]. В другом подобном исследовании среди 354 пациентов пожилого возраста продемонстрировано, что Бронхо-Ваксом на 40 % уменьшил частоту инфекционных обострений у взрослых больных ХОЗЛ и на 28 % снизил общее количество инфекций нижних дыхательных путей [27]. Применение Бронхо-Ваксома для профилактики обострений ХОЗЛ в двойном слепом исследовании [11], в котором участвовал 381 пациент, обеспечило уменьшение на 30 % частоты госпитализации больных и на 55 % – длительность их пребывания в стационаре, что привело к снижению затрат на лечение пациентов.

Положительные результаты применения бактериальных лизатов у взрослых больных ХБ подтверждены также данными других авторов. Так, в результате профилактического применения Бронхо-Ваксома у пациентов с ХОЗЛ значительно снизилась частота (на 24 % на протяжении 6 месяцев) и тяжесть (на 41 %) обострений, потребность в назначении антибиотиков (на 24,5–37,0 %), β_2 -агонистов (на 20 %) и муколитиков (на 50 %) [21, 24, 35, 36]. Также было отмечено [17], что клиническая эффективность препарата тесно коррелировала с его позитивными иммунологическими эффектами. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [15] с участием 256 больных пожилого и старческого возраста было доказано уменьшение частоты и тяжести обострений ХБ, а также снижение частоты приема антибактериальных средств у пациентов, получавших Бронхо-Ваксом. Аналогичные результаты были получены и в результате 6-месячного наблюдения за 428 пациентами с ХОЗЛ при проведении другого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [36]. Кроме

того, по мнению авторов работ [20, 31], Бронхо-Ваксом у больных ХБ и ХОЗЛ способствовал увеличению продукции секреторного IgA, но не только за счет фракций, специфичных в отношении входящих в состав препарата патогенных микроорганизмов, а также за счет повышения продукции ряда цитокинов (интерлейкина-6 и -8), что вызвало активацию неспецифических защитных механизмов (система интерферонов и др.). Имеются сообщения [34] о достоверной эффективности применения Бронхо-Ваксома для профилактики легочных осложнений в послеоперационный период у лиц с ЗОД. Бронхо-Ваксом также эффективен при заболеваниях ЛОР-органов у взрослых [4], поскольку он способствовал снижению частоты, тяжести и длительности инфекций верхних дыхательных путей, в 2 раза снижал частоту их обострений, уменьшал потребность пациентов в дополнительной антибактериальной терапии, повышал качество их жизни, снижал затраты на лечение.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Ваксом у взрослых можно с успехом применять при ХБ и ХОЗЛ для снижения частоты обострений заболеваний, более легкого и менее продолжительного их течения и сокращения частоты применения антибиотиков, бронхолитиков и муколитиков. Отмечая высокую эффективность данного препарата у больных ХБ и ХОЗЛ, нельзя не отметить и его хорошую переносимость. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании [14] у 104 больных с ХБ, получавших Бронхо-Ваксом, отмечено снижение частоты обострений заболевания и их тяжести. При этом побочные эффекты (тошнота и боль в животе) отмечены лишь у одного пациента. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в другом многоцентровом двойном слепом исследовании, проведенном среди пациентов с ХОЗЛ [36]. В целом же, результаты вышеуказанных глобальных клинических исследований продемонстрировали, что частота несерьезных и преходящих побочных эффектов при применении Бронхо-Ваксома в клинической практике не превышает 3–4 %.

Данные фармакоэкономики также подтверждают хорошие перспективы применения Бронхо-Ваксома при ЗОД. Так, в мета-анализе [38] результатов 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было показано, что использование препарата у детей с частыми ЗОД уменьшало число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, снижало затраты на приобретение лекарственных препаратов, а также общие затраты пациента и общества. Кроме того, в исследовании [12] было показано, что данный препарат уменьшал затраты как пациента, так и всего общества, на госпитализацию больных по поводу тяжелых обострений ХОЗЛ, поскольку прием препарата на 30 % снижал риск госпитализации в сравнении с плацебо, на 55 % уменьшал ее длительность, на 44 % снижал среднюю стоимость госпитализации и на 36 % – ее общую стоимость. Важным вопросом при назначении бактериальных лизатов является выбор оптимального количества курсов проведения иммунотерапии. Этому вопросу был посвящен ряд клинических

исследований. Так, пероральный прием добровольцами бактериального лизата в течение 10 дней обеспечил значительное увеличение содержания IgA в слюне, который через месяц после окончания приема препарата вернулся к исходному уровню. У тех же волонтеров, прошедших повторный профилактический курс лечения, высокий уровень IgA поддерживался уже на протяжении 3 месяцев [29]. Необходимо отметить, что назначение лишь одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций, что, возможно, достигается при проведении нескольких курсов терапии [2, 5–7].

Бактериальные лизаты чаще применяются в составе комплексной терапии, однако при проведении иммуно-реабилитационных мероприятий оправдана и монотерапия ими. Данный подход оправдан при проведении иммунореабилитации лиц, не полностью излеченных после перенесенного острого инфекционного бронхо-легочного процесса (остаточные явления бронхита, ларингита, трахеита), онкологических больных для улучшения качества их жизни, а также для часто и длительно болеющих лиц перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится значительная часть территории Украины.

Таким образом, применение бактериальных лизатов системного действия позволяет сократить частоту развития острых и обострений рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания, минимизировать риск быстрого прогрессирования воспалительного процесса в них, сократить частоту обострений хронических заболеваний ЛОР-органов (ринита, синусита, ларингита, трахеита), снизить частоту реинфекции при рецидивирующих острых респираторных заболеваниях, способствует нормализации показателей функции иммунной системы, уменьшает потребность в назначении других лекарственных средств, сокращает общие затраты на лечение пациентов, что делает назначение бактериальных лизатов полностью оправданным с позиций как клиники, так и фармакоэкономики. Все это должно способствовать еще более широкому их применению в клинической практике.

Література

1. *Аллергология и иммунология: национальное руководство* [Текст] / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
2. *Гарашенко, Т. И.* Обоснование применения бактериальных иммуномодуляторов для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей [Текст] / Т. И. Гарашенко // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 1 (9). — С. 1–4.
3. *Дранник, Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. — 552 с.
4. *Кубылинская, И. А.* Фармакотерапия: Применение Бронхо-Ваксома в профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов у детей [Текст] / И. А. Кубылинская // Конспект. — 2006. — № 15. — С. 420.
5. *Маркова, Т. П.* Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей [Текст] / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов // Иммунокоррекция в педиатрии. — М., 2001. — С. 91–99.

6. *Маркова, Т. П.* Бактериальные иммуномодуляторы [Текст] / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9 (16–17). — С. 703–706.
7. *Маркова, Т. П.* Клинико-иммунологическое обоснование применения имудона у длительно и часто болеющих детей [Текст] / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов // Детский доктор. — 2001. — № 7. — С. 2–4.
8. *Сенцова, Т. Б.* Современные иммуномодуляторы [Текст] / Т. Б. Сенцова // Consilium medicum. — 2004 — № 3 (5).
9. *Boaad, U. G.* Immunostimulation with Broncho-Vaxom in children with recurring infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study [Text] / U. G. Boaad // Chest. — 2005. — Vol. 122. — P. 2042–2048.
10. *Bosisid, D.* OM-85 shapes dendritic cell activation into a «pre-alert» phenotype [Text] / D. Bosisid // Eur. Respir. J. — 2011 — Vol. 38, Suppl. 55 — P. 701.
11. *Collet, J.* Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J. Collet // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 1719–1724.
12. *Collet, J.* Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Collet // Can. Resp. J. — 2001. — Vol. 8 (1). — P. 27–33.
13. *Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation* [Text]. — National Academies Press, 2006.
14. *Cvoriscec, B.* Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo-controlled multicentre study [Text] / B. Cvoriscec // Respiration. — 1989. — Vol. 55. — P. 129–135.
15. *Debbas, N.* Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly [Text] / N. Debbas, J. P. Derenne // Lung. — 1990. — Vol. 168. — P. 737–740.
16. *Emmerich, B.* Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T-lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory Immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables [Text] / B. Emmerich // Respiration. — 1990. — Vol. 57. — P. 90–99.
17. *Fontanges, R.* Influence of a bacterial extract on antigen presentation and protection against experimental infections [Text] / R. Fontanges, C. Bottex, B. Cristau et al. // Lung. — 1990. — Vol. 168. — P. 711–719.
18. *Gutierrez-Tarango, M. D.* Safety and efficacy of two courses of Brocho-Vaxom in prevention of respiratory tract infections in children during 12 month [Text] / M. D. Gutierrez-Tarango, A. Berber // Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 1742–1748.
19. *Jara-Perez, J. V.* Primary Prevention of Acute Respiratory Tract Infections in Children Using a Bacterial Immunostimulant: A Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial [Text] / J. V. Jara-Perez, A. Berber // Clinical Therapeutics. — 2000. — Vol. 22 (6). — P. 748–759.
20. *Keul, R.* Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85B V) via C-Fos/serum responsive element [Text] / R. Keul // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P. 150–154.
21. *Li, J.* [Text] / J. Li, J. P. Zheng, J. P. Yuan // Clin. Med. J. Engl. — 2004. — Vol. 21 (14). — P. 1053–1068.
22. *Litzman, J.* Orally administered bacterial lysate Broncho-Vaxom for the treatment of common variable immunodeficiency [Text] / J. Litzman, J. Lokaj, A. Gerylovova // Allerg. Immunol. (Paris). — 1996. — Vol. 28 (3). — P. 81–85.
23. *Lusuardi, M.* Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis [Text] / M. Lusuardi // Eur. Respir. Rev. — 1996. — Vol. 6. — P. 182–185.
24. *Martin du Pan, R.* Interferon induction by the bacterial lysate Broncho-Vaxom: a double-blind clinical study in children [Text] / R. Martin du Pan, B. Kochli // Der Kinderarzt. — 1984. — Vol. 15. — P. 646–651.
25. *Mauel, J.* Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV [Text] / J. Mauel // Respiration. — 1994. — Vol. 61. — P. 8–15.
26. *Mauel, J.* Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages [Text] / J. Mauel // Int. J. Immunopharmac. — 1989. — Vol. 11. — P. 637–645.

27. Orzel, B. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis [Text] / B. Orzel // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol. 7. — P. 446–452.
28. Palma-Carlos, A. G. Immunomodulation with bacterial extracts in respiratory diseases [Text] / A. G. Palma-Carlos, M. L. Palma-Carlos // Lung. — 1990. — Vol. 168. — P. 732–736.
29. Quezada, A. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia [Text] / A. Quezada, L. Maggi, M. Perez, J. Rodriguez // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 9 (3). — P. 178–182.
30. Razi, C. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children [Text] / C. Razi // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 126 (4). — P. 763–769.
31. Roth, M. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) — induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts [Text] / M. Roth // Eur. Respir. Rev. — 1996. — Vol. 6 (38). — P. 171–175.
32. Schaad, U. B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review [Text] / U. B. Schaad // World J. Pediatr. — 2010. — Vol. 6 (1). — P. 5–12.
33. Schaad, U. B. Prevention of pediatric respiratory tract infection: emphasis on the role of OM-85 [Text] / U. B. Schaad // Eur Respir Rev. — 2005. — Vol. 14 (95). — P. 74–77.
34. Sequeira, R. B. Immunobiotherapy with Broncho-Vaxom in the prevention of postoperative respiratory infections. Report of a double-blind trial [Text] / R. B. Sequeira // Med. et Hyg. — 1980. — Vol. 38. — P. 2752–2753.
35. Soler, M. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild COPD [Text] / M. Soler // Respiration. — 2007. — Vol. 74. — P. 26–32.
36. Tang, H. Efficacy and safety of bacterial lysates in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and exacerbation [Text] / H. Tang. Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 38, Suppl. 55. — P. 599.
37. Zagar, S. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis. A double-blind clinical trial [Text] / S. Zagar, D. Lofler-Badzek, B. J. Cvorisec // Otorhinolaryngol. Relat. Spec. — 1988. — Vol. 50. — P. 397–404.
38. Zaniolo [Text] / Farmacoeconomia e percossi therapeutic. — 2005. — Vol. 6 (3). — P. 181–196.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІЗАТІВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

С. В. Зайков, П. В. Гришило, А. П. Гришило

Резюме. В статті представлена характеристика найбільш типових порушень функції імунної системи при захворюваннях органів дихання, що реалізуються у розвитку інфекційного синдрому вторинної імунної недостатності. Звернено увагу на особливості перебігу даного синдрому та можливі варіанти його корекції. Відмічено, що перспективними препаратами для лікування та профілактики рецидивів та хронізації захворювань органів дихання є бактеріальні лізати системної дії. Показано ефективність та безпечність використання при захворюваннях органів дихання у дітей та дорослих бактеріального лізату Бронхо-Ваксом. Показано перспективи його застосування у клінічній практиці з позицій фармакоекономіки.

Ключові слова: захворювання органів дихання, вторинна імунна недостатність, імуномодулятори, бактеріальні лізати, терапевтична та фармакоекономічна ефективність.

Науково-практичний журнал «Астма та Алергія», 2013, №3

EXPERIENCE OF APPLICATION BACTERIAL LYSATES WITH RESPIRATORY DISEASES

S. V. Zaykov, P. V. Gryshylo, A. P. Gryshylo

Summary. The article describes the most typical dysfunction of the immune system in diseases of the respiratory system, implemented in the development of infectious syndrome secondary immune deficiency. Attention is paid to the peculiarities of this syndrome and its possible correction. It is noted that promising drugs for the treatment and prevention of recurrence and chronic respiratory diseases are bacterial lysates systemic effects. Showing efficacy and safety of respiratory diseases in children and adults bacterial lysate Broncho-Vaxom. Showing prospects of its application in clinical practice from the standpoint of pharmacoeconomics.

Key words: respiratory diseases, secondary immunodeficiency, immunomodulators, bacterial lysates, therapeutic and pharmacoeconomic efficiency.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 3