

Мукозальные вакцины в профилактике обострений аллергических заболеваний

С. В. Зайков

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
ул. Амосова, 10, Киев, 03680; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: zaikov1960@gmail.com

Гиперчувствительность к различным ингаляционным аллергенам, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, полисенсibilизация, профессиональные агенты, стресс, поллютанты, табачный дым и другие факторы служат триггерами, обуславливающими развитие, формирование обострений и более тяжелое течение бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР), atopического дерматита, формирование очагов хронической инфекции.

У пациентов с БА и АР со временем формируются клинические и лабораторные признаки вторичной иммунной недостаточности (ВИН), в связи с чем применение иммуноотропных (и особенно современных иммуномодулирующих) препаратов при заболеваниях органов дыхания (ЗОД) аллергической и неаллергической природы в последние годы относится к перспективным направлениям практической медицины. Данный вид иммунотерапии способствует существенному снижению риска развития ЗОД, уменьшению частоты рецидивов и случаев хронизации патологического процесса, облегчению клинического течения ЗОД инфекционной природы, позволяет предупреждать развитие осложнений, корректировать ВИН, существенно повышать эффективность лечения данной категории пациентов, улучшать качество их жизни, сокращать расходы на лечение и профилактику для пациента и общества в целом.

Кроме того, следует учитывать, что глюкокортикостероиды (ГКС) при аллергических заболеваниях (АЗ) подавляют воспаление, не устраняя его причины. Нормальная биологическая реакция на интеркуррентные инфекции также подавляется, что создает предпосылки для активизации латентных инфекций. ГКС снижают секрецию гормонов эпителиальными клетками тимуса, индуцируют Т-клеточный апоптоз, проявляют свой противовоспалительный эффект путем уменьшения продукции цитокинов (в частности, интерлейкина-2 (ИЛ-2) — важнейшего медиатора клеточного иммунитета, а также ИЛ-1, -3, -5, -7 и др.). ГКС дают возможность контролировать БА и АР, но являются причиной дополнительного воспаления дыхательных путей вследствие роста риска бактериальных, грибковых и вирусных инфекций

В 2006 г. эксперты Национальной академии наук США и Комитета 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 концепции заключаются в следующем:

- лечение инфекционных заболеваний путем модулирования иммунной системы;

- большинство антимикробных агентов, которые совершили революцию в лечении инфекционных заболеваний в последние десятилетия, получены от бактериальных продуктов;

- иммуномодуляторы (ИМ) могут быть эффективны в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами;

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

В связи с этим к потенциальным преимуществам иммуномодулирующей терапии относятся следующие:

- ИМ не действуют на микроорганизмы непосредственно, они могут обходить проблему развития резистентности к антибиотикам;

- ИМ могут расширить возможности лечения пациентов с нарушенным иммунитетом, у которых традиционные препараты недостаточно эффективны;

- ИМ 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 др.

Клинические признаки ВИН у пациентов с БА и другими респираторными АЗ включают:

- сопутствующие воспалительные заболевания (хронический гнойно-обструктивный бронхит, хронический тонзиллит, хронический гнойный синусит, хронический холецистит и др.);

- частые ОРВИ (более 4 раз в год);

- наличие четкой связи между обострениями БА и сопутствующей патологией;

- частые обострения герпетической инфекции;

- лимфоаденопатию;

- субфебрилитет;

- отсутствие эффекта от стандартной терапии;

- частые обострения БА и других АЗ.

Для диагностики ВИН используются клинические (сбор иммунологического анамнеза, физикальное обследование) и лабораторные иммунологические методы исследования.

Имуномодуляция относится к наиболее перспективным для клинического применения мероприятиям по возвращению иммунного статуса к исходному нормальному уровню при различных патологических состояниях.

В последние годы активно развивается и иммунореабилитация, представляющая собой восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека при применении комплекса медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий.

Поскольку иммунный ответ представляет собой единый процесс клеточного взаимодействия, обусловленный синергизмом различных звеньев иммунитета, таких как синтез цитокинов, экспрессия клеточных рецепторов, активация ферментов, развитие клеточной сенсibilизации, синтез антител и нормальный гомеостаз, то для назначения адекватной иммуотропной терапии необходимо иметь четкое представление о механизме дисфункции иммунной системы при различной патологии, что далеко не всегда бывает возможным. В связи с этим отношение практикующих врачей к данному виду терапии нередко диаметрально колеблется от безоговорочного 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 заболеваний. Заместительная терапия может быть использована в любой стадии инфекционно-воспалительного процесса, в том числе и в самой острой ситуации. ИМ также могут использоваться на любой стадии инфекционно-воспалительного процесса, но все же чаще – во время ремиссии.

Общие принципы назначения ИМ:

- назначение в комплексе с этиотропной терапией; монотерапия ИМ допустима только в стадии ремиссии инфекционного процесса;
- выбор препарата и схемы его применения определяется остротой и этиологией инфекционно-воспалительного процесса, характером иммунного дефекта с учетом соматических заболеваний и индукторных воздействий;
- основными критериями назначения ИМ являются клинические проявления синдрома ВИН – наличие инфекционно-воспалительного процесса, торпидного к адекватной этиотропной терапии;
- дозы, схемы и продолжительность лечения должны соответствовать инструкции по применению препарата, а их коррекцию может осуществлять только опытный клинический иммунолог;
- при наличии в лечебном учреждении соответствующей материально-технической базы применение ИМ целесообразно осуществлять на фоне иммунологического мониторинга;
- изменение какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунологическом обследовании у практически здорового человека, не является достаточным основанием для проведения иммуномодулирующей терапии, таким пациентам следует находиться под наблюдением иммунолога.

В последние годы особый интерес среди ИМ при ЗОД вызывают мукозальные вакцины (МВ) на основе лизатов бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций, что связано с целым рядом

факторов. Так, во-первых, МВ 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, МВ 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, МВ инициируют специфический иммунный ответ на патогены, присутствующие в них, что обусловлено контактом антигенов наиболее значимых возбудителей ЗОД с макрофагами на поверхности слизистых оболочек респираторного и желудочно-кишечного трактов, с последующей их презентацией лимфоцитам MALT-системы (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей, содержащихся в иммуотропных препаратах бактериального происхождения. Миграция таких В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмциты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей респираторных заболеваний.

Поскольку бактериальные ИМ предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата, то их прием сопровождается индукцией специфического ответа как в системе местного, так и системного иммунитета, что и обуславливает их вакциноподобное действие. Таким образом, МВ предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, субстраты которых входят в состав препарата. Кроме того, они способны повышать общую резистентность организма, что позитивно сказывается на их профилактическом эффекте при респираторных инфекциях.

МВ вводятся перорально, аэрозольно, в инстилляциях, содержат специальный адъювант или антигены, заключенные в микрокапсулы, и тем самым защищены от пищеварительных ферментов. Пероральная иммунизация МВ вызывает синтез IgA-и sIgA-антител не только в пейеровых бляшках или стенке кишечника, но и на слизистой оболочке бронхов, мочеполового тракта, то есть слизистые оболочки действуют как единая система, в пределах которой распространяются активированные лимфоциты и соответствующие ИЛ. Индукция синтеза IgA, характерная для мукозального иммунитета, связана с активацией Th2, продукцией ИЛ-4, -5, -6 и -10.

В зависимости от способа применения МВ делятся на препараты местного и системного действия. Клинический опыт,

накопленний в останні роки, свідчить про меншу ефективність бактеріальних лизатів місцевого дії, що може бути пов'язано з наступними причинами:

- коротким часом контакту препаратів зі слизовими оболочками;
- захоптом слизовими оболочками дихальних шляхів незначальної частини антигенних субстанцій;
- постійним омиванням слиною області ротоглоточного сегмента, де не функціонує реснитчастий епітелій, що перешкоджає постійному контакту препарату з імуннокомпетентними клітинами;
- відсутністю даних про час впливу бактеріальних лизатів при їх місцевому застосуванні.

Слід підкреслити, що подібні результати були отримані раніше в порівнянні місцевої антибіотикотерапії, які в даний час застосовуються тільки при лікуванні отитів. Крім того, склалася ситуація, свідчить про необґрунтоване широке використання антибіотиків у часто хворіючих пацієнтів, що призводить до дисбіотических реакцій ротоглоточного сегмента, а в деяких випадках — і до повної відсутності облигатної мікрофлори. Це дозволяє передбачити, що МВ здатні компенсувати недолік стимуляції імунної системи, пов'язаної з бактеріальною інфекцією, і надавати позитивне адаптогенне вплив на цю систему.

Перспективи застосування МВ для профілактики обострень АЗ ґрунтуються на тому, що обострення БА нерідко пов'язані з бактеріальною і вірусною інфекцією, інфекційно-залежні обострення виникають у осіб з ознаками ВІН (порушення Т-клітинного, гуморального імунітету, їх комбінація, дефекти неспецифічної резистентності). При проведенні імунотерапії та іммунопрофілактики у пацієнтів з БА і АР була продемонстрована ефективність МВ, зокрема препарату Бронхо-Ваксом, що включає лизати 8 бактеріальних патогенів, найбільш часто викликаючих інфекції дихальних шляхів, які нерідко і призводять до обострення респіраторних АЗ.

МВ системного дії Бронхо-Ваксом (ОМ-85) є оригінальною розробкою компанії ОМ-Pharma, Швейцарія. Препарат належить до добре вивчених в клініці препаратів з доведеною в 45 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях ефективністю та безпекою як у дітей, так і у дорослих. При цьому в дослідженнях взяли участь більше 6 000 пацієнтів, а загалом, починаючи з 1990 р., препарат приймали вже більше 60 млн дорослих пацієнтів і 25 млн дітей. Дані про високу ефективність та безпеку Бронхо-Ваксома відображені в більш ніж 100 наукових публікаціях, автори яких відзначили великі можливості застосування препарату завдяки потужній доказовій базі у дітей і дорослих, що дозволило йому отримати статус рекомендації А в ЕРОС.

Важливою логічною є профілактичне застосування Бронхо-Ваксома в групах пацієнтів, підвержених підвищеному ризику впливу респіраторних патогенів та високої індивідуальної чутливості до них. До таких груп належать діти, схильні до повторюваних епізодів респіраторних інфекцій (часто хворіючі діти), з БА, АР, низьким вмістом в крові іммуноглобулінів,

пасивних курильщиків, жителів екологічно неблагополучних регіонів, а також дорослі пацієнти з БА, АР, хронічним обструктивним захворюванням легких, хронічним бронхітом, курильщиків, осіб похилого віку та ін.

В декількох (Abdou M. A. et al., 1993; Stasiak-Barmuta A. et al., 1997; Юхтіна Н. В., 1987; Балаболкин І. І. та ін., 2001) великих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях була вивчена ефективність та безпека застосування препарату Бронхо-Ваксом при БА у пацієнтів дитячого та дорослого віку. Авторами продемонстровано, що профілактичний прийом препарату Бронхо-Ваксом пацієнтами з БА сприяє клінічному покращенню їх стану, зменшенню частоти респіраторних інфекцій (на 78 %), зменшенню частоти прийому антибіотиків (на 83 %) та бронходилататорів (на 68 %), зменшенню кількості та тривалості приступів удушья (на 68 %), а також покращенню лабораторних показників функціонування імунної системи (збільшення рівня гамма-інтерферону, зменшення вмісту ІgЕ та циркулюючих імунних комплексів в крові).

Крім того, нещодавно було вивчено вплив Бронхо-Ваксома на рівень респіраторної захворюваності при вакцинації проти грипу дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями (Esposito S. et al., 2014). Авторами продемонстровано, що в групі дітей, вакцинованих проти грипу та приймали Бронхо-Ваксом, порівняно з плацебо:

- на 67 % знизилася кількість осіб з хоча б однією епізодом інфекції нижніх дихальних шляхів;
- на 35 % знизилася кількість осіб з хоча б однією епізодом інфекції верхніх дихальних шляхів;
- на 72 % знизилася середня кількість курсів антибіотикотерапії;
- на 52 % знизилася середня кількість днів пропусків у школі;
- відзначено хороша переносимість препарату та можливість його застосування з інактивованою вакциною проти грипу.

Висока ефективність Бронхо-Ваксома (положительна динаміка клінічних симптомів у 76 % пацієнтів, зменшення на 60 % кількості та тривалості приступів удушья, покращення функціональних показників функції зовнішнього дихання) була продемонстрована і у дорослих пацієнтів з БА.

Рациональне застосування МВ при БА і АР заслуговує серйозної уваги. Назначення даних препаратів за показаннями (часті, вилітучі, резистентні до терапії бактеріальні та вірусні інфекції дихальних шляхів, шкіри, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, що вимагають прийому антибіотиків, наявність лабораторних ознак синдрому ВІН) сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів, страждаючих БА та іншими респіраторними АЗ. Більш перспективним є застосування препаратів системного дії. Многочисленні позитивні клінічні та іммунологічні ефекти МВ, відсутність серйозних протипоказань повинні сприяти більш широкому впровадженню цих препаратів в практичну діяльність алергологів та пульмонологів.