

Системные бактериальные лизаты: механизм действия и показания к применению

Н.А.Иванова[✉]

Кафедра детских болезней ФГКВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Высокая частота острых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста связана с особенностями реактивности и становлением адаптивного иммунитета. Дети, которые болеют неосложненными респираторными инфекциями чаще, чем сверстники, нуждаются в коррекции внеиммунных причин высокой восприимчивости к респираторным патогенам, а также в назначении иммуотропных препаратов с доказанным механизмом действия и высоким профилем безопасности. Особую группу составляют пациенты с предрасположенностью или клиническими проявлениями респираторной аллергии. Использование системных бактериальных лизатов в комплексном лечении пациентов с рецидивами обструктивных бронхитов и инфекционно-зависимым фенотипом бронхиальной астмы патогенетически оправдано и улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, респираторная аллергия, системные бактериальные лизаты.

[✉]ata_ivanova@mail.ru

Для цитирования: Иванова Н.А. Системные бактериальные лизаты: механизм действия и показания к применению. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2015; 2: 29–32.

Systemic bacterial lysates: mechanism of action and indications for the application

N.A.Ivanova[✉]

The Department of children's diseases S.M.Kirov Military Medical Academy of the Defense Ministry of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

High frequency of frequent acute respiratory infections in children of early and preschool age is associated with reactivity characteristics and formation of adaptive immune system. The correction of nonimmune causes of the high susceptibility to respiratory pathogens, as well as the appointment of immunotropic drugs with proven mechanism of action and high profile security should be performed in children with noncomplicated respiratory infections more often than healthy children at the same age. Patients with predisposition to respiratory allergy or with clinical manifestations are a special group. The application of systemic bacterial lysates in complex treatment of patients with recurrent obstructive bronchitis and infection-dependent bronchial asthma phenotype is pathogenetically proved and improves the treatment results.

Key words: children, respiratory infections, respiratory allergy, systemic bacterial lysates.

[✉]ata_ivanova@mail.ru

For citation: Ivanova N.A. Systemic bacterial lysates: mechanism of action and indications for the application. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2015; 2: 29–32.

В детском возрасте высокая частота острых респираторных инфекций (ОРИ) обусловлена особенностями функционирования иммунной системы ребенка, процессами становления адаптивного иммунитета. Особенно подвержены частым ОРИ дети дошкольного возраста, начинающие посещать детские дошкольные учреждения.

Дети, которых участковый педиатр должен отнести в диспансерную группу частых ОРИ, не должны иметь стойких органических нарушений в работе иммунной системы (исключение первичных и вторичных иммунодефицитных состояний); у них должны быть исключены заболевания дыхательной системы (муковисцидоз, врожденные пороки дыхательной системы, бронхолегочная дисплазия), врожденные пороки сердца, аллергические заболевания. Дети с неосложненными частыми ОРИ, у которых исключены перечисленные заболевания, имеют транзиторные корригируемые особенности в работе иммунной системы.

По мере взросления ребенка частота ОРИ неизбежно снижается, что отражает становление адаптивного иммунитета. Однако возникновение ОРИ 8 и более раз в год создает эмоциональные и финансовые проблемы в семье. Частые ОРИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формированию невротических реакций. Ограничение возможности общения со сверстниками приводит к социальной дезадаптации ребенка, лишает мать ребенка полноценной профессиональной деятельности. Прямые и косвенные расходы на лечение и уход за детьми с частыми ОРИ наносят существенный экономический ущерб семье ребенка.

Общеизвестны эндогенные факторы риска частых ОРИ: неблагоприятное течение беременности, недоношенность, ante- и интранатальное поражение цент-

ральной нервной системы, дефицитные состояния, раннее искусственное вскармливание, инфицированность микобактериями туберкулеза. Более частым (по сравнению со сверстниками) ОРИ подвержены дети с экссудативно-катаральной и лимфатико-гипопластической аномалиями конституции. Эти дети имеют «акцентированные» анатомо-физиологические особенности, а именно склонность к более выраженной экссудативной фазе воспаления (экссудатики) и повышенную восприимчивость к инфекции (лимфатики), которые нивелируются с возрастом, но являются причиной частых ОРИ в раннем детстве. К значимым экзогенным факторам риска можно отнести высокую контагиозность возбудителей ОРИ, наличие взрослых и других детей в семье с хроническими очагами инфекции, пассивное курение, дефицитное по микронутриентам питание, раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений, экологические факторы, наличие в воде и продуктах питания ксенобиотиков.

При включении ребенка в группу частых ОРИ участковый педиатр должен составить индивидуальный план оздоровления пациента, в который следует внести коррекцию имеющихся эндогенных и экзогенных факторов, предрасполагающих к частым заболеваниям, а также приемлемую схему иммуномодулирующей терапии.

Иммуномодулирующие препараты

Иммунная система детей дошкольного возраста с частыми ОРИ не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов, но характеризуется напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Выбор иммуномодулирующего препарата осуществляется врачом эмпирически, по клиническим показаниям.

Проблема иммунотерапии представляет интерес для врачей практически всех специальностей, и сегодня доступен огромный арсенал иммуномодулирующих препаратов. Следует также отметить, что благодаря средствам массовой информации эта проблема вышла за рамки медицинской, и в настоящее время подавляющее большинство родителей считают, что ребенок нуждается во вмешательстве в работу его иммунной системы. Неоправданно частое назначение иммуномодулирующих средств без понимания их механизмов действия, оно может приводить к нежелательным эффектам, тяжесть которых превосходит тяжесть самого заболевания. Именно поэтому врач общей практики должен обладать знаниями о показаниях к назначению иммуномодуляторов, механизмах действия и преимуществах того или иного препарата.

В настоящее время в России имеется необоснованно большое количество препаратов, которые, в соответствии с инструкцией по применению, обладают иммуномодулирующим действием, однако далеко не все лекарственные средства этой группы имеют доказательную базу. Для регистрации лекарственных препаратов в качестве иммуномодулирующих средств должны быть получены четкие доказательства способности лекарственного средства изменять иммунологическую реактивность в доклинических исследованиях, в хорошо спланированных экспериментах должно быть определено влияние препарата на иммунную систему. Далее лекарственный препарат должен пройти клинические исследования в соответствии с принципами GCP (Good Clinical Practice), в результате которых должна быть доказана его клиническая и иммунологическая эффективность.

В последнее десятилетие проведено несколько метаанализов, целью которых была оценка достоверности результатов исследований, посвященных эффективности использования иммуномодуляторов для снижения частоты ОРВИ у детей. Целью работы Cochrane Collaboration является проведение метаанализов, при которых количественные данные всех исследований обрабатываются как одно большое исследование. В результате размер выборки увеличивается, и получается статистически значимый результат, после чего можно с уверенностью утверждать, что одно лечение лучше (или не лучше), чем другое. Существуют строгие критерии отбора исследований для включения в метаанализ (GCP), что является основой доказательной медицины. Так, в 2006 г. Cochrane Collaboration был проведен метаанализ, посвященный оценке эффективности использования иммуномодулирующих препаратов у детей с целью профилактики частых респираторных инфекций [1]. На момент проведения анализа было обнаружено 759 сообщений по данной теме. Из них только 35 плацебо-контролируемых исследований соответствовали международным требованиям и были включены в метаанализ. Во включенных исследованиях принимали участие 4060 детей в возрасте от 6 мес до 18 лет. Проведен анализ эффективности следующих групп иммуномодулирующих препаратов: бактериальные лизаты системного происхождения, синтетические препараты, экстракт тимуса. В соответствии с критериями качества исследований (Clarke, 2003) 6 из 35 исследований присвоен уровень А, т.е. в этих исследованиях были адекватная рандомизация и двойной слепой метод (действующий препарат и плацебо имели идентичный внешний вид и похожий вкус; исследователи и участники не знали о виде получаемого лечения), что позволило говорить о высоком уровне доказательности полученных в этих исследованиях результатов.

Четыре из шести исследований с качеством А были посвящены оценке эффективности ОМ-85 ВВ (Бронхо-мунал®) в профилактике ОРВИ у детей. Результаты метаанализа показали хорошую эффективность использования иммуномодуляторов в качестве вспомогательной терапии при частых ОРВИ у детей: иммуномодуляторы снижали частоту ОРВИ в среднем при-

мерно на 40% (по данным 35 исследований с общим числом участников 4060). Субанализ исследований, в которых в качестве иммуномодулятора был использован ОМ-85 ВВ (Бронхо-мунал®), показал высокую эффективность бактериального лизата системного действия в профилактике частых ОРВИ у детей. В отчете было особо отмечено, что эффект данного вида терапии очевиден у детей с превышением частоты нормального уровня заболеваемости ОРВИ в каждой возрастной группе, т.е. применение системных бактериальных лизатов должно быть ограничено популяцией детей с доказанной высокой восприимчивостью к ОРВИ.

В 2010 г. опубликован системный обзор U.Schaad [2]. Из 22 исследований, посвященных клинической эффективности использования ОМ-85 ВВ у детей с частыми ОРВИ, 8 соответствовали критериям A.Jadad [3]. Всего закончили исследование 406 детей, получивших ОМ-85 ВВ, и 389 – контрольной группы. Средняя частота ОРВИ и возраст были сравнимы в основной и контрольной группе. Конечной точкой анализа была взята частота более 3 эпизодов ОРВИ в последующие 6 мес после лечения. Сравнение частоты ОРВИ проводилось в одни и те же месяцы предыдущего и последующего годов для исключения влияния эпидемической обстановки на результаты исследований. Более 3 эпизодов ОРВИ в последующие 6 мес после лечения возникло у 32% детей основной группы и у 58,2% – контрольной. Достаточно высокий процент снижения частоты ОРВИ в контрольной группе, по мнению авторов, отражает тенденцию к естественному снижению частоты ОРВИ с возрастом. В данный обзор включено интересное исследование J.Jara-Perez [4]. Оно привлекает внимание высоким качеством (критерий Jadad – 4) и тем, что было проведено в закрытом детском учреждении у девочек со средним возрастом 9 лет. Результаты этого исследования показали самую высокую профилактическую эффективность ОМ-85 ВВ: 14% детей, получивших препарат, перенесли более 3 эпизодов ОРВИ, в то время как в контрольной группе заболели в последующие 6 мес 70% детей. Полученные авторами результаты указывают на высокую эффективность ОМ-85 ВВ у детей школьного возраста, которые до включения в исследование имели частый контакт с респираторными патогенами и, вероятно, успели сформировать достаточно хороший адаптивный иммунитет. В обзоре U.Schaad также подчеркивается, что эффект терапии был существенно выше у детей с частотой ОРВИ, превышающей популяционную. Высокая эффективность препарата Бронхо-мунал® в профилактике ОРВИ у детей с высокой частотой заболеваний связана с его механизмами действия.

Механизм действия системного бактериального лизата Бронхо-мунал®

Бронхо-мунал® относится к группе иммуномодуляторов микробного происхождения, назначение которых не требует предварительного иммунологического обследования, и характеризуется хорошей переносимостью. Препарат содержит лиофилизированный лизат 8 основных возбудителей заболеваний дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Эффективность препарата Бронхо-мунал® в профилактике ОРВИ связана в целом с тем, что он имитирует стимулирующее действие вирулентной инфекции на иммунную систему ребенка. Бактериальные лизаты системного действия, в том числе и Бронхо-мунал®, не являются вакцинами, их использование не приводит к формированию клеток иммунной памяти, т.е. не формирует длительный специфический иммунитет. Однако активация специфических и неспецифических факторов иммунной системы препаратом Бронхо-мунал® приводит к усилению специфического иммунного ответа при естественном контакте ребенка с широким спектром как

бактериальных, так и вирусных респираторных патогенов.

Высокая иммуномодулирующая активность системных бактериальных лизатов обусловлена тем, что при приеме препаратов per os осуществляется длительный контакт антигенов лизата с большой площадью лимфоидных образований желудочно-кишечного тракта [5]. Желудочно-кишечный тракт является частью неинкапсулированной лимфоидной ткани, локализованной в слизистых оболочках, – Mucus Associated Lymphoid Tissue (MALT). В соответствии с локализацией MALT подразделяют на: GALT (желудочно-кишечный тракт), NALT (лимфоэпителиальное глоточное кольцо), SALT (кожа). Около 50% всех иммунокомпетентных клеток организма локализованы в слизистой оболочке кишечника от кардиального отдела желудка до ректоанального соединения [6]. Лимфоидные фолликулы GALT-системы имеют три основных структурных элемента, которые ответственны за распознавание антигена с последующей генерализацией адекватного иммунного ответа:

- лимфоидные узелки, состоящие в основном из кластеров В-клеток;
- внутриузелковый отдел, состоящий в основном из Т-клеток;
- куполообразная структура, содержащая М-клетки и ассоциированный с фолликулом эпителий, отделенный от окружающего пространства пористой базальной мембраной.

М-клетки характеризуются микроскладками (карманами), в которых в основном находятся Т- и В-клетки памяти (чаще, чем макрофаги и нейтрофилы). Основной функцией М-клеток является привлечение (захватывание, перенос) молекул с поверхности слизистой оболочки в субэпителиальную область, где они перерабатываются макрофагами, дендритными клетками и представляются лимфоцитам. Результатом этого процесса является образование антиген-специфических Т-клеток и значительного количества лимфобластов (в основном IgA⁺-клеток-предшественников IgA-продуцирующих клеток) [7]. Далее лимфоциты и лимфобласты в составе лимфы транспортируются из лимфоидных фолликулов в мезентериальные лимфатические узлы для «дозревания». Из лимфатических узлов активированные лимфоциты поступают в кровяное русло через грудной проток и возвращаются во все структуры MALT-системы, в том числе в верхние и нижние дыхательные пути.

Механизм иммунокорректирующего действия препарата Бронхо-мунал® основан на доказанной стимуляции синтеза секреторного иммуноглобулина (Ig) А, который является важнейшим компонентом первой линии защиты от респираторных патогенов [8, 9]. При приеме препарата Бронхо-мунал® повышается активность альвеолярных макрофагов и фагоцитов, что снижает способность микроорганизмов проникать в дистальные отделы респираторного тракта [10]. Активация перекисного окисления («респираторный взрыв») увеличивает цитолитическую активность альвеолярных макрофагов, стимулирует продукцию ключевых противовоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α, интерлейкина-8, интерлейкина-6, MCP-1 [11].

Одним из важных исследований механизма действия препарата Бронхо-мунал® является исследование A.Roży и соавт. [7]. В нем показано, что стимуляция дендритных клеток OM-85 BV *in vitro* привела к мягкой, но отчетливой их активации по трем разным путям. Дендритные клетки ответственны за организацию лимфатической микроструктуры, презентуют антигены и поддерживают пул В-лимфоцитов. Доказанная их активация препаратом Бронхо-мунал® во многом объясняет механизм действия препарата, направленный на повышение резистентности и развитие адекватного иммунного ответа организма ребенка при контакте с респираторными патогенами. Кроме того, Бронхо-мунал® увеличивает количество и повышает цитотоксическую активность естественных киллеров,

которые, в частности, элиминируют вирусинфицированные клетки; повышает синтез интерферона γ , что подтверждает профилактическое влияние препарата на частоту вирусных респираторных инфекций [8, 12].

Предрасположенность к аллергическим заболеваниям и частые ОРИ

Одним из факторов риска формирования бронхиальной астмы (БА) у детей, предрасположенных к развитию аллергических заболеваний, являются повторные ОРИ в раннем возрасте, которые снижают барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей и облегчают формирование респираторной аллергии. ОРИ провоцируют гиперреактивность бронхов – второй обязательный компонент формирования БА. У ряда детей раннего и дошкольного возраста респираторные патогены часто приводят к развитию острых обструктивных бронхитов на фоне ОРИ. Данная категория пациентов также является группой риска по формированию в дальнейшем БА. В настоящее время выделяют вирусиндуцированный фенотип БА, при котором респираторные инфекции являются ведущим триггером обострений заболевания. Использование ОМ-85 BV с целью профилактики ОРИ у детей с рецидивирующей обструкцией бронхов снизило частоту обструкций на 2,18 эпизода за 12 мес. Длительность каждого эпизода уменьшилась на 2 дня [13]. Проведение профилактических курсов препарата Бронхо-мунал® снижает частоту приступов БА у детей с вирусиндуцированным фенотипом заболевания, уменьшает потребность в короткодействующих адреномиметиках и препаратах базисной терапии, причем результаты существенно улучшаются после повторного курса лечения. Таким образом, снижение частоты ОРИ у детей, предрасположенных к формированию БА, может рассматриваться как первичная и вторичная профилактика БА, а снижение триггерной роли респираторных патогенов в обострении вирусиндуцированного фенотипа БА – как третичная профилактика БА детей.

Профиль безопасности препарата Бронхо-мунал®

Бронхо-мунал® – препарат с высоким профилем безопасности. В метаанализе, проведенном Cochrane Collaboration в 2006 г., представлены следующие данные по всем иммуномодулирующим препаратам, включенным в анализ: 20 исследований содержали информацию о побочных явлениях в форме, подходящей для включения в метаанализ. Наиболее частыми явлениями были кожные высыпания и дисфункция желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе и диарея). Статистически значимых различий в частоте этих побочных явлений в группах иммуномодуляторов и плацебо выявлено не было [1]. В системном обзоре 2010 г. [2] отмечено, что нежелательные эффекты препарата сравнимы с плацебо (17,7 и 18,2% соответственно) и в литературе не найдено данных об отрицательном влиянии ОМ-85 BV на какие-либо лабораторные показатели.

Исходя из описанных ранее механизмов влияния системных бактериальных лизатов на иммунную систему, было проведено клиническое исследование, посвященное изучению возможности развития аутоиммунных заболеваний у детей с дефицитом IgA при использовании ОМ-85 BV. Перед включением в иссле-

дование и в процессе динамического наблюдения контролировали появление клинических признаков аутоиммунных заболеваний и лабораторные тесты (7 лабораторных тестов, отражающих развитие аутоиммунного процесса). Длительность катамнеза составила 4 года. Значимых клинических и лабораторных данных, указывающих на аутоиммунный процесс за период динамического наблюдения, и нежелательных явлений, требующих прекращения лечения, не выявлено. До настоящего времени проводится дальнейшее наблюдение за пациентами [14].

Заключение

Таким образом, в большинстве случаев иммуномодулирующая терапия у детей с частыми ОРИ назначается по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически. Предпочтение следует отдавать наиболее проверенным иммуномодуляторам с множественным механизмом действия. Бронхо-мунал® является системным бактериальным лизатом с доказанными механизмами действия, высокой эффективностью и безопасностью.

Литература/References

1. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra Monge J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004974.
2. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systemic review. *World J Pediatrics* 2010; 6 (1): 5–12.
3. Jadad AR, Moore Ra, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
4. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2000; 22: 748–59.
5. Lasek W. Układ odpornościowy związany z białkami śluzowymi. In: *Immunologia*. Ed. Gołab M, Jakobisiak M, Lasek W. Warszawa: Wydawnictwo PWN, 2002; 288–302.
6. Александрова ВА. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. СПб: МАПО, 2006. / Aleksandrova VA. Osnovy immunoj sistemy zheludochno-kishechnogo trakta. SPb: MAPO, 2006. [in Russian]
7. Roży A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 353–9.
8. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Г., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)* 2002; 4 (3): 1–11. / Garashchenko T.I., Bogomil'skii M.G., Markova T.P. Bakterial'nye immunokorrektory v profilaktike zaboolevanij verkhnikh dykhatel'nykh putej i ukha u chasto boleiuschikh detei. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)* 2002; 4 (3): 1–11. [in Russian]
9. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Effect of oral bacterial lysates on serum immunoglobulins. *Allerg Immunol* 1989; 21 (9): 354–6.
10. Villaroman ML, Manuel I, Trajera D et al. Immunomodulators in preventing recurrent respiratory tract infections (RRTI): a meta-analysis. *Phil J Int Med* 2001; 39: 193–200.
11. Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 637–45.
12. Roth M, Block LH. Distinct effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on gp130 binding cytokines. *Thorax* 2000; 55 (8): 678–84.
13. Razi C, Harmanci K et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (4): 763–9.
14. Karaca NE, Gulez N, Aksu G et al. Does OM-85 BV prophylaxis trigger autoimmunity in IgA deficient children? *Int Immunopharmacol* 2011; 11 (11): 1747–51. Epub 2011 Jul 21.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Иванова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ФГКБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова Минобороны России.
E-mail: ata_ivanova@mail.ru

RU1506350493