

И.П. Кайдашев, д. мед. н., профессор, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, проректор по научной работе ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Современные аспекты применения ОМ-85* для лечения и профилактики респираторных инфекций



И.П. Кайдашев

Слизистые оболочки организма, в частности дыхательных путей (ДП) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), служат основными входными воротами для множества вирусных и бактериальных патогенов. Именно для защиты слизистых вследствие эволюции развились многочисленные физические, биохимические и иммунологические барьеры. Наиболее важное значение для рассмотрения в контексте данной работы имеет иммунологический барьер, сформированный врожденным и приобретенным иммунитетом, который характеризуется как антиген-специфический иммунный ответ в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (САЛТ). При этом в САЛТ выделяют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой ЖКТ (ГАЛТ), слизистой носоглотки (НАЛТ), слизистой бронхов (БАЛТ) [1]. Все эти отделы САЛТ, имеющие как сходства, так и различия в строении и функционировании, выполняют единые функции, что позволяет применить термин «аэропищеварительный тракт» [2].

Общие вопросы функционирования иммунных тканей, ассоциированных со слизистой оболочкой

Легкие, имеющие большую поверхность, обеспечивающую газообмен, постоянно контактируют с внешней средой. Они то и дело подвергаются воздействию микроорганизмов извне и локального микробиома, что требует высокоэффективной местной иммунологической защиты, обеспечивающей как очищение от микробов, так и минимальное повреждение тканей собственной иммунной системы.

Особую важность имеет лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (БАЛТ), по сути это вторичная лимфоидная ткань, погруженная в стенки крупных ДП [3].

БАЛТ представляет собой островки с фолликулярной структурой, образованные сетью стромальных клеток и лимфоцитов, расположенных под специализированным нереснитчатым эпителием ДП [4]. Часто такие структуры расположены в участках разветвления ДП, формируя своеобразные барьеры.

БАЛТ способна активно реагировать на микробное воздействие или воспаление, преимущественно локализуясь вблизи артерий небольшого калибра, в периваскулярных пространствах, заполненных периваскулярными капиллярами [5]. Формирование БАЛТ нуждается в создании тканевой структуры с особой архитектурой — сеть стромальных клеток, выделение Т- и В-клеточных зон, образование фолликулярных дендритных клеток в В-клеточных фолликулах, высокого эндотелия венул и лимфатических капилляров, обеспечивающих движение лейкоцитов в БАЛТ. Таким образом, структура БАЛТ не является абсолютным аналогом классической лимфоидной ткани слизистых, как Пейерова бляшка или лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой носа [6].

Наиболее характерным признаком БАЛТ является В-клеточный фолликул, в ряде случаев БАЛТ может состоять только из В-клеточных фолликулов без прилегающих Т-клеточных зон [7]. Большинство клеток представлено зрелыми покоящимися IgD^{hi} , IgM^{low} В-клетками.

В-клеточные зоны БАЛТ, отвечающие на инфекционные или другие антигены, часто содержат герминативные активно пролиферирующие клетки. В-клетки герминативных центров могут

переключаться на альтернативные изоотопы IgG , IgA и IgE [8]. В-клеточные фолликулы также содержат CD4^+ CD8^+ Т-клетки, дендритные клетки (ДК) и макрофаги, которые могут либо представлять антигены либо элиминировать апоптотические клетки герминативных центров. Плазматические клетки располагаются вне центров фолликулов или в Т-клеточных зонах [9].

Типичным признаком БАЛТ является образование венул с высоким эндотелием (ВЭВ), через которые осуществляется вход и выход лейкоцитов из кровотока [10]. При этом ВЭВ экспрессирует высокие уровни адгезионных молекул, что при легочном воспалении или иммунизации обеспечивает вход лимфоцитов в БАЛТ, в том числе Т-клеток. Таким образом, для привлечения наивных Т-клеток должна быть сформирована БАЛТ [11].

Необходимость воспаления для хоминга наивных Т-клеток в БАЛТ показана и для аллергической патологии [12].

Важным и сложным является процесс захвата антигена специализированными М-клетками (microfold cells), не имеющими ресничек и не экспрессирующими иммуноглобулиновый рецептор [13]. М-клетки транспортируют антиген из слизистого слоя ДК, которые тесно контактируют с эпителием. Показано присутствие М-клеток, транспортирующих антиген, в эпителиальных слоях вблизи БАЛТ [14, 15]. Однако не все очаги БАЛТ имеют контакт с М-клетками, что свидетельствует о существовании других механизмов захвата антигенов — локальный либо через афферентную лимфу.

БАЛТ — важная функциональная структура, обеспечивающая элиминацию вирусов, инициируя иммунный и ограничивая воспалительный ответ. Вследствие различных вирусных инфекций в легких развиваются нарушения, которые ведут к образованию БАЛТ [16]. Например, вирус гриппа провоцирует привлечение ДК в легкие, из-за чего начинается формирование БАЛТ [9]. При этом БАЛТ участвует в развитии местного иммунного ответа, в ней же образуются нуклеопротеин-специфические плазматические клетки.

Хроническая бактериальная стимуляция также приводит к развитию БАЛТ и последующей гипертрофии по мере развития. Например, БАЛТ присутствовала в легких плодов

с хориоамнионитом (31%) или хориоамнионитом с внутриутробной пневмонией (69%) в сравнении с 3% у плодов без признаков инфекции [17].

БАЛТ играет значимую роль в развитии ответа на эндотоксин (компонент грамотрицательных бактерий) [18], при аллергии и астме (реактивность БАЛТ у таких пациентов повышена) [19].

ГАЛТ имеет сходные с БАЛТ молекулярные и клеточные механизмы органогенеза. Генез Пейеровых бляшек характеризуется хорошо отлаженным изменением экспрессии [интерлейкин] ИЛ-7R, [рецептор лимфотоксина- β] LTBR и комплекса хемокинов [20] и достаточно полно описан в литературе.

Наиболее важным является вопрос инициации антиген-специфического иммунного ответа в САЛТ для системного иммунного ответа организма.

Все участники САЛТ действуют как индуктивные ткани антиген-специфического иммунного ответа через общий путь иммунной системы слизистых оболочек (ОПСИС).

На первом этапе профессиональные антиген-захватывающие М-клетки осуществляют селективный транспорт антигенов из эпителия в индуктивные ткани [21]. М-клетки характеризуются низкой деградирующей активностью и высоким транцитозом, несут на своей поверхности рецепторы для многих микроорганизмов (бактерий, вирусов). Благодаря этому М-клетка селективно транспортирует антигены из эпителия антиген-представляющим клеткам (АПК ДК, макрофаги) в М-клеточный карман (уникальные базолатеральное вдавление/инвагинация).

Последний этап ОПСИС связан с получением антигена АПК от М-клетки и дальнейшей миграцией АПК в интерфолликулярные зоны или БАЛТ. Во время миграции АПК перерабатывает антиген, выделяя эпитоп, который может быть представлен молекулам главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) [22].

Под действием АПК наивные Т-клетки в индуктивных тканях дифференцируются в Tx1 , Tx2 или цитотоксические Т-клетки [23].

Взаимодействие между ДК, Т- и В-клетками в индуктивных тканях обеспечивает коммитирование В-клеток в сторону продукции IgA [24].

После взаимодействия IgA -коммитированные В-клетки мигрируют

в регионарные лимфоузлы, преимущественно в эффекторные слизистые (например, lamina propria эпителия ЖКТ, назофарингеальной слизистой и т.д.) через внутригрудной лимфатический проток или систему кровообращения. Такое движение клеток осуществляется благодаря изменению экспрессии адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов. Эти комбинации хоминг-рецепторов и хемокиновых рецепторов определяют селективный хоминг IgA^+ В-клеток из индуктивного сайта в собственную пластинку слизистой.

В эффекторных сайтах IgA -коммитированные В-клетки подвергаются действию ИЛ-5 и ИЛ-6 и дифференцируются в IgA -продуцирующие плазматические клетки. Транспорт IgA через эпителиальные барьеры достигается тем, что иммунная система образует секреторный IgA (с IgA), для чего требуется наличие J-цепи и поли- Ig -рецепторы (p IgR).

J-цепь представляет собой небольшой полипептид, регулирующий образование димеров или полимеров IgA и IM с p IgR энтероцитов. Димерный или полимерный s IgA , содержащий J-цепь, имеет высокую аффинность к p IgR , экспрессированному на базолатеральной части мембраны эпителиоцита, усиливая интернализацию и транспорт комплекса на апикальную часть путем транцитоза [25].

Для того чтобы индуцировать с IgA , в эффективном участке должна быть создана своеобразная сеть, состоящая из кооперирующих между собой компонентов: димерные/полимерные IgA -коммитированные В-клетки, происходящие из индуктивных тканей; Tx2 клетки, продуцирующие IgA -усиливающие цитокины ИЛ-5 и ИЛ-6; эпителиальные клетки, экспрессирующие p IgR .

Помимо основной роли с IgA в защите «аэропищеварительного тракта» система иммунитета слизистых обеспечивается и другими компонентами. Особое место среди них занимают Т-клетки слизистых, которые являются производными ОПСИС-зависимого индукционного пути. Периферические цитотоксические Т-лимфоциты в основном распознают цитоплазматические антигены, представляемые молекулами ГКГС I класса. Взаимодействие с мукозальными ДК в индуктивных тканях (НАЛТ, Пейеровы бляшки и т.п.) индуцирует клональную экспансию антиген-специфических Т-лимфоцитов. После распознавания специфического антигена мукозальные CD8^+ Т-клетки начинают экспрессировать порообразующие и цитолитические гранулы,

*ОМ-85 — запатентованное название орального бактериального лизата восьми наиболее распространенных возбудителей бактериальных ИДП.

И.П. Кайдашев, д. мед. н., профессор, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, проректор по научной работе ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Современные аспекты применения ОМ-85* для лечения и профилактики респираторных инфекций

Продолжение. Начало на стр. 31.

содержащие цитолитические гранзимы, и обеспечивают цитотоксическую активность по отношению к патологическим клеткам [26].

Существует также уникальная субпопуляция интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), которые являются ОПСИС-независимыми. ИЭЛ среди эпителиальных клеток присутствуют в соотношении 1:4-1:8, несут Т-клеточный рецептор (ТКР), CD4 и CD8 рецепторы. Большинство CD8⁺ ИЭЛ несут ТКР-γδ или -γβ. ТКР-γδ предположительно являются тимус-независимыми и развиваются в ГАЛТ [27].

Современные сведения о механизмах действия пероральной бактериальной вакцины ОМ-85

Все приведенные выше сведения обосновывают необходимость разработки препаратов для иммунизации через слизистые оболочки. В последние годы ведутся активные работы по созданию мукозальных вакцин, которые сталкиваются с трудностями достижения адекватного антиген-специфического иммунного ответа вследствие ограниченной адсорбционной способности слизистых и секреции жидкости. Одним из решений этой проблемы может быть создание эффективной системы доставки антигена в САЛТ, в частности в М-клетки.

Наиболее перспективными сегодня являются:

- генетически модифицированные живые микроорганизмы — включают в себя не патогенные *Lactobacilli*, аттенуированные штаммы *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolica*, *Listeria monocytogenes*, в которые введены гены, кодирующие гетерологичные антигены [28];
- инертные синтетические и гибридные системы доставки для мукозальных вакцин с применением инертных мукозальных антигенов, в т.ч. липидных частиц (липосомы), и биodeградируемые полимерные частицы; химические мукоадгезивные молекулы (карбоксивинил полимер), удлиняющие контакт антигена со слизистой [29].

И если перечисленные выше подходы находятся на разных стадиях разработки и внедрения, то клинический арсенал препаратов включает несколько хорошо изученных иммуномодуляторов, среди которых один из наиболее изученных — ОМ-85, представленный в Украине препаратом Бронхо-мунал® (ООО «Сандоз Украина»).

ОМ-85 представляет собой продукт щелочного лизиса 21 штамма восьми патогенных бактерий ДП: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*.

Активные ингредиенты ОМ-85 резистентны к прохождению через желудок и вызывают созревание ДК в Пейеровых бляшках, что является ключевым событием в индукции иммунитета ДП [30, 31].

Принципиально важным является вопрос о том, через какие паттерн-распознающие рецепторы ДК взаимодействуют с компонентами ОМ-85. Наиболее вероятным является взаимодействие ОМ-85 с TLR4 и TLR2 на поверхности эпителиальных клеток и клеток иммунной системы [32, 33].

По аналогии с другими пероральными вакцинами можно предположить, что ОМ-85 может проходить немодифицированным через М-клетки и Пейеровы бляшки, попадать в лимфатическую систему и активировать иммунокомпетентные клетки [34, 35].

Тем не менее прямых указаний на способность ОМ-85 взаимодействовать с М-клетками в доступных литературных источниках не было обнаружено.

ДК, активированные ОМ-85, продуцируют хемокины, действующие на моноциты и натуральные киллерные (НК) клетки, и фагоцитарные хемокины, индуцирующие миграцию полиморфноядерных нейтрофилов [30].

Действие ОМ-85 на компоненты врожденного иммунитета проявляется в высвобождении антимикробных пептидов (бета-дефензин-1, C1g-R) и активации макрофагов с экспрессией провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, [фактор некроза опухоли-α] TNF-α) и противовирусных (INF-β) цитокинов [36].

ОМ-85 снижает инфицирование риновирусом легочных эпителиальных клеток и их гибель in vitro, уменьшает репликацию и увеличивает экспрессию вирус-взаимодействующего белка C1g-R [31, 35].

Было показано, что ОМ-85-индуцированные ДК активируют Т-клетки in vitro и после перорального приема ОМ-85 увеличивается противовирусный ответ CD8⁺ Т-клеток в ДП мышей после гриппозной инфекции [31]. В эксперименте пероральное применение ОМ-85 вызвало изменение соотношения Тх1/Тх2 и высвобождение противовирусных Тх1 цитокинов [37, 38]. ОМ-85 также усилил созревание В-клеток in vitro и vivo [39], увеличивая содержание иммуноглобулинов как в сыворотке, так и в ДП.

При наличии в ДП бактериальной и вирусной инфекции ОМ-85 уменьшал выраженность клинических симптомов и улучшал выживаемость [40]. В одном из исследований было выявлено, что в случае инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, высокая вирулентность возбудителя может маскировать эффект ОМ-85 [41].

Показано, что ОМ-85 прямо взаимодействует с иммунными и эпителиальными клетками легких. Препарат улучшает выживаемость бронхоэпителиальных клеток, инфицированных риновирусом. Это действие реализуется через повышение продукции β-дефензина и C1g-R, двух поверхностных белков, связывающих риновирус и облегчающих внутриклеточное разрушение вируса. ОМ-85 снижает экспрессию ICAM-1, облегчающей проникновение вируса внутрь эпителиальной клетки. Регуляторное действие ОМ-85 на поверхностные белки клеток реализуется двумя сигнальными путями — Erk 1/2 MARK и cAMP [35].

Протекторный эффект препарата на фоне инфекций ДП был показан у 104 пациентов с ВИЧ, получавших дополнительную терапию [42], что говорит о влиянии препарата на различные звенья иммунологической защиты.

В эксперименте получено достаточно данных относительно того, что ОМ-85 усиливает распознавание, представление антигенов и внутриклеточный киллинг вирусов [43, 37, 44, 30].

ОМ-85 увеличивал экспрессию ГКГС II класса, CD86 и CD40 с уменьшением экспрессии ICOSL, что может способствовать повышению продукции противовирусных антител В-клетками [31].

ОМ-85 снижал интенсивность инфекционного процесса, вызванного риновирусом и вирусом гриппа, через TLR и адапторные белки Trif и MyD88 [33, 4], наиболее вероятно — через TLR4 и TLR2 [32, 33].

ОМ-85 посредством активации Erk 1/2 MARK стимулирует транскрипционный фактор NFκB, который увеличивает секрецию различных цитокинов макрофагами. В ДК пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) увеличивается секреция ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и TNF-α [30].

Примечательно, что в бронхоэпителиальных клетках ОМ-85 повышает экспрессию C1gR (кальретикулин, белковый рецептор сурфактанта, маннансвязывающий лигандный рецептор, CD93, Aa4). Интересно, что C1gR преимущественно экспрессируется внутриклеточно, но является сигналом апоптоза при экспрессии на поверхности клеток [46], где связывает белки теплового шока, интегрины, вирусные и бактериальные белки [47]. Активация C1gR повышает число β-клеток и продукцию ИЛ-10 [48], что может иметь место в реализации противовоспалительного эффекта ОМ-85.

ОМ-85 способен усиливать продукцию ИФН типа I, в том числе вирусиндуцированную продукцию ИФН-γ и ИНФ-β [45].

Во время обострения бронхиальной астмы (БА) и развития гиперреактивности бронхов преобладает Тх2 иммунный ответ. В многочисленных клинических исследованиях показано, что пероральный прием ОМ-85 активирует ДК слизистой ЖКТ,

что индуцирует перемещение про-Тх1 / анти-Тх2 Т-регуляторных клеток в легкие [49-52]. ОМ-85 также уменьшает экспрессию Тх2-ассоциированных маркеров на ДК в слизистой ЖКТ [45]. В легких Трег, индуцированные под действием ОМ-85, ингибируют Тх2-ассоциированный иммунный ответ, влияя на состояние ДК легких [43]. Такая активность снижает уровень аллерген-специфического воспаления и гиперчувствительность бронхов [53]. ОМ-85 снижал инфильтрацию слизистой воспалительными клетками при БА и аллергическом рините (АР), уменьшал метаплазию и секрецию, ослаблял ремоделирование ДП в эксперименте [49-52]. Учеными во время исследований было установлено, что ОМ-85 снижал повышенные уровни сывороточных иммуноглобулинов G1 и E при АР и БА [54, 53]. При использовании малых доз ОМ-85 получены противоречивые данные касательно воспалительной инфильтрации, сывороточного ИгЕ и т.д. [55]. Эти противоречия частично объяснялись тем обстоятельством, что ОМ-85 может снижать уровень ключевого активатора эозинофилов ИЛ-5 и уменьшать гиперреактивность бронхов [56].

Основные механизмы иммунотропного действия ОМ-85 представлены на рисунке 1.

Эффективность ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей

Пероральный прием ОМ-85 снижал число случаев, распространенность и длительность эпизодов инфекций у детей с частыми респираторными инфекциями в анамнезе в плацебо-контролируемых исследованиях [57-60] и в исследованиях с активным компараторами-пробиотиками [61].

У большинства детей с хроническим тонзиллитом профилактический прием препарата улучшал течение заболевания и у части из них предупреждал необходимость хирургического лечения [59].

При хроническом синусите профилактический прием ОМ-85 ускорял выздоровление и уменьшал проявления инфекций [62], а при подостром синусите уменьшал воспалительные явления и число обострений [63].

У детей, проживающих в регионах с неблагоприятными погодными условиями и плохой экологией, ОМ-85 уменьшал число случаев и распространенность инфекций ДП (ИДП) [64].

При этих же заболеваниях ОМ-85 снижал объем медикаментозного лечения (в т.ч. антибиотикотерапии), число

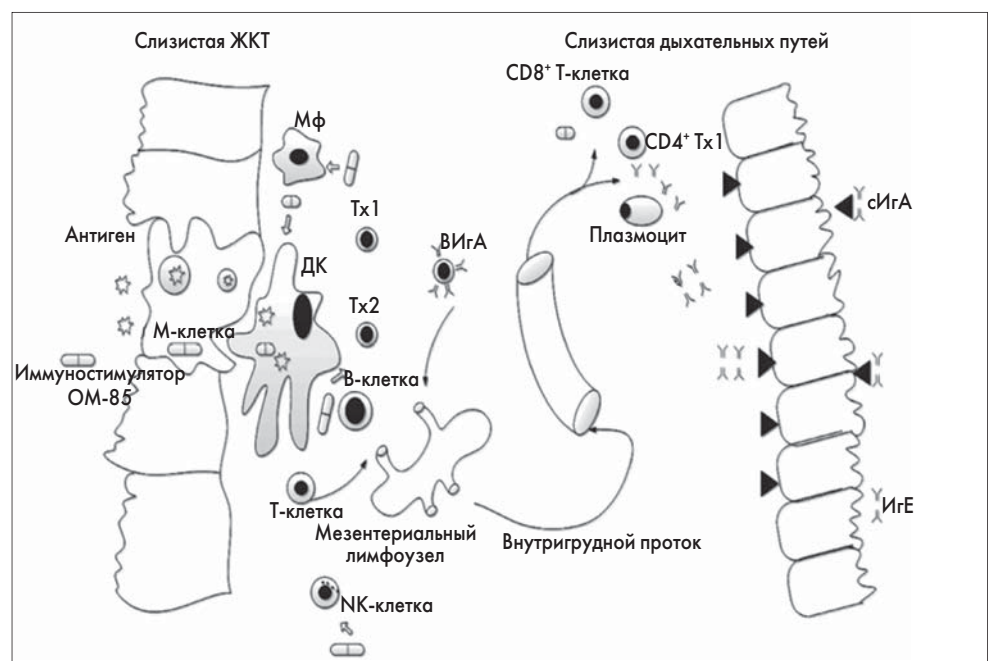


Рис. 1. Иммунный ответ слизистой оболочки ЖКТ и ДП под действием перорального иммуностимулятора ОМ-85

пропусков занятий в школе. Препарат хорошо переносился (на уровне плацебо), побочные явления были незначительными и быстро проходили.

Профилактическая терапия с помощью ОМ-85 снижала длительность и число случаев обострений астмы/визинга (свистящего дыхания) у детей [65, 49, 66, 67] и госпитализаций вследствие ухудшения течения астмы [68].

Снижение числа обострений объясняется меньшей частотой респираторных инфекций [66]. ОМ-85 снижал также необходимость в применении антибиотиков [65]. Препарат хорошо переносился пациентами, его добавление к кортикостероидной терапии не вызывало повышения частоты побочных эффектов [66].

Были изучены результаты 7 клинических исследований с участием детей, страдающих частыми респираторными инфекциями (1993-2011) [69]. Установлено, что применение ОМ-85 достоверно снижало число пропущенных школьных занятий, длительность эпизодов заболеваний и количество курсов антибиотикотерапии. Оценочный анализ продемонстрировал, что ОМ-85 наиболее эффективен у пациентов, страдающих частыми респираторными инфекциями.

Также авторы обратили внимание на то, что респираторные инфекции часто

обостряют у детей сопутствующую астму и визинг, которые часто служат критериями исключения в клинических исследованиях. Однако в своей реальной практике врачи сталкиваются именно с такими состояниями. С. Razi и соавт. (2010) показали способность ОМ-85 предотвращать развитие визинга, вызываемого респираторными инфекциями. Вторичная профилактика визинга у таких детей достигла эффективности 37,9% ($p<0,01$) [66].

Способность предупреждать развитие острых респираторных инфекций у детей была проанализирована в нескольких систематических обзорах. Steurer-Stey и соавт. (2004); оценив 13 клинических исследований ($n=2721$), достаточных доказательств этой способности не обнаружили [70].

Позднее U. Schaad (2010) провел систематическую оценку эффективности ОМ-85 в предупреждении эпизодов респираторных инфекций у детей. В 8 клинических исследованиях было показано снижение частоты повторных респираторных инфекций на 26,6%. Вместе с тем ученый отметил большую гетерогенность полученных результатов вследствие различий дизайнов клинических исследований [71].

В систематическом обзоре [72], включавшем 35 исследований (4060 детей моложе 18 лет), было показано снижение частоты повторных респираторных

инфекций на 40% при применении иммуномодулятора. Одним из важных выводов этой работы стало то, что иммуномодулирующие препараты должны применяться у детей с доказанной высокой чувствительностью к повторным острым респираторным инфекциям. ОМ-85 применялся в 9 исследованиях ($n=852$) и характеризовался достоверным эффектом ($Z=5,19$; $p<0,001$) [73-75].

В 2018 г. были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа применения ОМ-85 при хронических ИДП [76]. В обзор было включено 53 рандомизированных клинических исследования (РКИ) с участием 4851 ребенка. Выбор исследований основывался на следующих критериях:

- дизайн – РКИ;
- участники – дети с частыми ИДП (ЧИДП);
- воздействия и сравнения: эффективность и безопасность рутинной терапии ЧИДП (противоинфекционная и противовирусная терапия) с/без плацебо против рутинной терапии, дополненной ОМ-85;
- пациенты получили как минимум один курс ОМ-85 (3 мес);
- конечные точки: первичной конечной точкой было число пациентов с ИДП; вторичные – длительность

курса антибиотиков, заболеваний, лихорадки, кашля и хрипов, уровень сывороточных IgG, IgA, IgM и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+). Из анализа исключались исследования, повторявшие уже существующие; ОМ-85 применялся вместе с другими препаратами (интерфероны и т.д.), если ОМ-85 сравнивался с группами контроля, в которых применялось не общепринятое лечение (трансфер фактор или другие иммуномодуляторы), а также если в исследовании не проводились первичные результаты.

Прием ОМ-85 положительно коррелировал со снижением частоты ИДП ([разность средних] РС=2,33; 95% ДИ от -2,75 до -1,90; $p<0,00001$) в сравнении с контрольной группой (рис. 2).

Лечение, дополненное приемом ОМ-85, оказалось более эффективным, чем в контрольных группах, относительно длительности курсов антибиотикотерапии, инфекций (рис. 3), лихорадки, кашля и хрипов (рис. 4). Кроме того, на фоне приема ОМ-85 повышались уровни IgA, IgG, IgM и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+). Но наряду с положительным терапевтическим эффектом ОМ-85 повышал частоту побочных явлений ([относительный риск] ОР=1,39; 95% ДИ 1,02-1,88; $p=0,04$), не оказавших, впрочем, существенного влияния на курс лечения. Большинство нежелательных явлений представляли собой кожные высыпания и легкие желудочно-кишечные реакции. Уровень доказательности в отношении побочных реакций очень низкий вследствие малочисленности оригинальных исследований. Поэтому необходимо дальнейшее проведение хорошо продуманных и организованных клинических исследований с привлечением большого числа пациентов.

Эффективность ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций у взрослых

Возможность применения иммуномодуляторов в комплексной терапии ХОЗЛ показана в таких авторитетных документах, как Швейцарское руководство по ХОЗЛ [77] и GOLD-2011.

F. De Benedetto и соавт. (2013) проанализировали результаты 7 клинических исследований эффективности ОМ-85 в предотвращении респираторных инфекций у пожилых пациентов.

В РКИ с включением 290 пожилых пациентов, проживающих в интернатах для престарелых, назначение ОМ-85 ассоциировалось с уменьшением числа больных ИДП на 28% вследствие снижения случаев острого бронхита на 40% ($p<0,01$) [78]. Это исследование подтверждает ранее полученные результаты [79].

Профилактическая роль ОМ-85 в снижении числа обострений у пожилых пациентов с хроническим бронхитом и ХОЗЛ была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. Применение препарата на 55% снижало число дней госпитализации и длительность активного обострения ($p=0,037$) [80]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании [81].

Есть исследования и с участием более молодой группы пациентов с ХОЗЛ средней степени тяжести и хроническим бронхитом [82]. У таких больных ОМ-85 достоверно уменьшал число обострений ($p=0,014$). Эффект был более выраженным у пациентов с ≥ 2 обострениями и курильщиками ($p=0,001$).

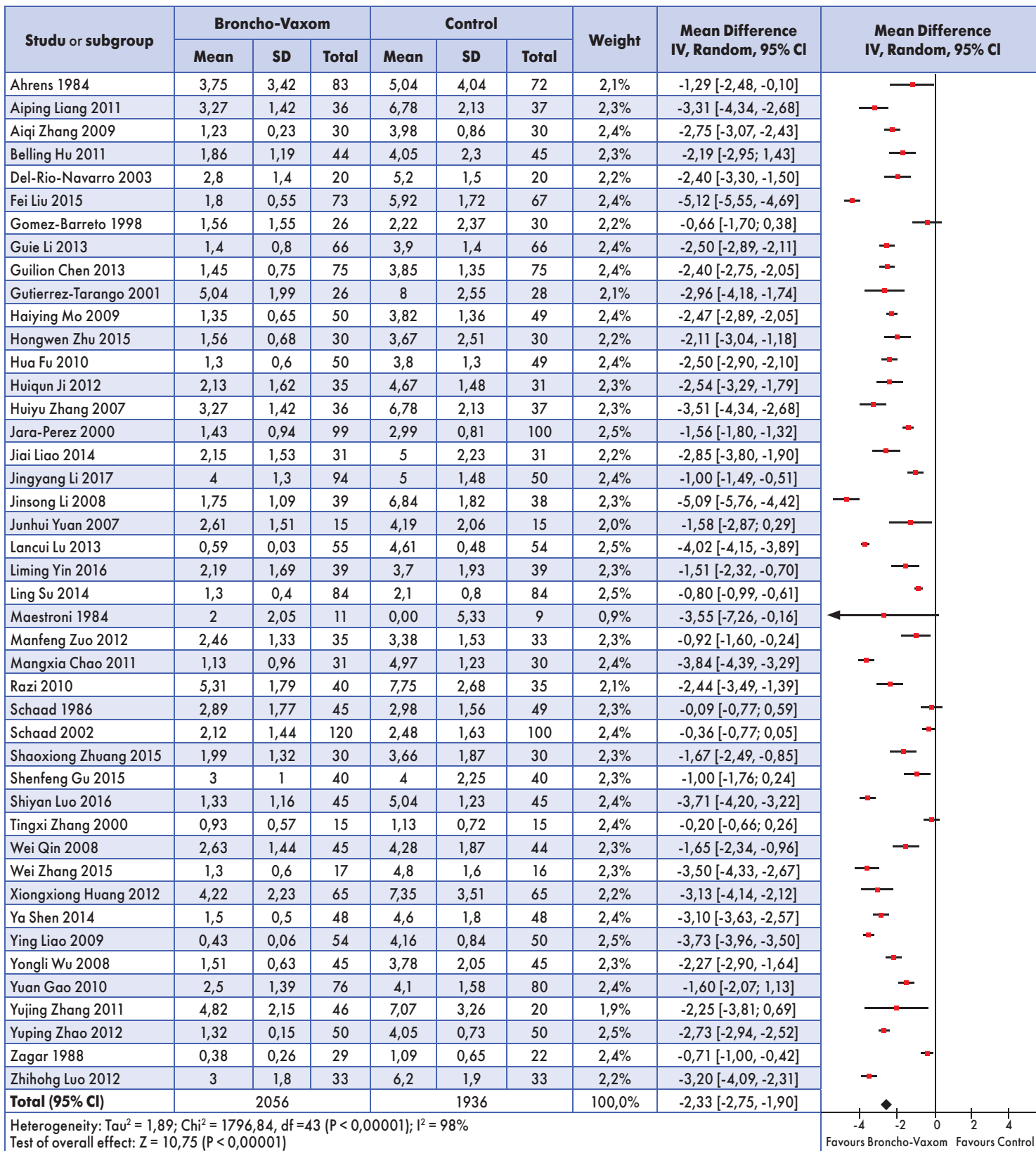


Рис. 2. Частота респираторных инфекций в основной и контрольной группах

Продолжение на стр. 34.

И.П. Кайдашев, д. мед. н., профессор, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, проректор по научной работе ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Современные аспекты применения ОМ-85* для лечения и профилактики респираторных инфекций

Продолжение. Начало на стр. 31.

Более позднее обширное клиническое исследование также показало снижение частоты повторных обострений (23 против 33% в группе плацебо; $p < 0,05$) и уменьшение частоты назначения антибиотиков (37 против 63%; $p < 0,05$) [83].

Большое значение имели результаты, полученные относительно терапии пациентов с ХОЗЛ и респираторными инфекциями на фоне ВИЧ-инфекции [84]. У 65 пациентов было зафиксировано снижение числа циклов приема антибиотиков и госпитализации после приема ОМ-85. Данное исследование было продолжено до 4 лет с включением 104 пациентов с ВИЧ-инфекцией и повторяющимися сезонными респираторными бактериальными инфекциями, получавших ОМ-85. Выявлено уменьшение приема антибиотиков и образования потенциально устойчивых линий микроорганизмов. Экономическая эффективность за период наблюдения составила 91 евро на 1 пациента. Особую результативность продемонстрировал прием ОМ-85 у курильщиков и пациентов с ХОЗЛ [42].

Врачам-клиницистам достаточно часто приходится сталкиваться с пациентами, страдающими такими хроническими заболеваниями ДП, как АР, БА и ХОЗЛ. Эти больные очень чувствительны к респираторным инфекциям, обостряющим основное заболевание. Было проведено открытое проспективное последовательное исследование 84 пациентов (16-65 лет), имевших >3 эпизодов респираторных инфекций за год до включения в исследование. Пациентам проводилось стандартное лечение по основному заболеванию (АР,

БА, ХОЗЛ) с включением ОМ-85 в течение 3 мес с последующим 6-месячным наблюдением. Прием препарата способствовал уменьшению числа повторных инфекций на 45% ($p < 0,05$) и обострений основных заболеваний на 36% [85].

Фармакоэкономические аспекты применения ОМ-85

Немаловажным вопросом является экономическая составляющая эффективности ОМ-85 в профилактике повторных респираторных инфекций и обострениях хронических заболеваний дыхательной системы.

Параллельно с клиническими исследованиями было проведено несколько фармакоэкономических. J.P. Collet и соавт. (2001) осуществили плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором эффективность определялась разницей между числом тяжелых обострений и числом госпитализаций у пациентов с ХОЗЛ, поделенных на 2 группы: группу плацебо и группу ОМ-85. Медиана затрат на профилактику госпитализации составила 45 канадских долларов (CDN) (95% DU; 210 CDN). Однако затраты на госпитализацию при применении ОМ-85 были достоверно ниже ($p = 0,02$). Кроме того, уменьшились не прямые затраты (рассчитывались только для обострений у больных, лечившихся дома) — на 36%, но эти изменения не были достоверными. Полученные результаты показали, что ОМ-85 может стать ключевым элементом в улучшении контроля ХОЗЛ и, что не менее важно, обладает положительным фармакоэкономическим профилем [86].

По заказу Французской системы социального страхования было проведено

исследование макроэкономической эффективности профилактики повторяющихся ринофарингитов у детей с помощью ОМ-85. Среднее значение прямых затрат на лечение острого ринофарингита составило 49,39 евро. Профилактическое применение ОМ-85 предотвращало 1,2 повторных заболевания в течение 6 мес, экономя при этом 67,83 евро. Анализ чувствительности подтвердил объективность разработанной модели и показал сохранение от 6,28 до 303,64 евро прямых затрат для каждого отдельного индивидуума, проходившего профилактическое лечение. Анализ показал также, что профилактический прием ОМ-85 экономически выгоден, если предотвращается 0,15 случая инфекций и если прямые затраты на помощь при остром ринофарингите превышают 4,78 евро. Таким образом, есть основания считать применение ОМ-85 экономически обоснованным у детей с риском повторных острых ринофарингитов и назначать дополнительно к рекомендованным средствам [87].

Подобные исследования проводились и в других странах с разным уровнем экономического развития.

В Китае для оценки фармакоэкономических показателей при лечении хронического бронхита и риносинусита была разработана модель решения по эффективности затрат, с помощью которой ОМ-85 сравнивали с наиболее хорошо зарекомендовавшей себя традиционной терапией. Учитывались как клиническая эффективность, так и побочные явления. Показано, что ОМ-85 в сравнении с только стандартной терапией обеспечивает лучшую клиническую эффективность и меньшие общие затраты [88].

Подобные результаты были получены в Аргентине в ходе многоцентрового клинического исследования экономической эффективности профилактической терапии с включением ОМ-85 у больных АР, БА и ХОЗЛ. Отмечено уменьшение числа случаев повторных инфекций и обострений с 85 до 45,5% ($p < 0,05$), госпитализаций — с 10 до 2%. За месяц общие затраты на пациента с АР, вызванным реинфекциями или обострением, составили 448,40 и 269,9 аргентинского песо в группе ОМ-85 против 660,40 и 574,40 песо (без препарата). Эти данные красноречиво свидетельствуют об экономической обоснованности профилактического применения ОМ-85 [89].

Таким образом, бактериальный лизат ОМ-85 имеет достаточно изученное иммуномодулирующее действие, направленное на различные звенья врожденного и приобретенного иммунитета, мишенью которого являются процессы презентации антигенов в иммунной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (желудочно-кишечного и респираторного тракта), активирует защиту как против бактериальных, так и вирусных агентов. Дальнейшие эффекты препарата реализуются на системном уровне и в слизистых оболочках различных дыхательных путей.

Можно сделать вывод, что применение ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций реализуется путем иммунологических механизмов. В основе этих механизмов лежит способность препарата влиять на продукцию цитокинов, усиливать продукцию интерферона (в том числе вирус-индуцированную продукцию ИНФ- α и ИНФ- β), а также различных Иг, среди которых обращает на себя внимание повышение уровня секреторного ИгА.

ОМ-85 позволяет модулировать иммунный ответ. Так, раскрыт механизм действия ОМ-85 как модулятора мукозального иммунного ответа за счет ограничения избыточной воспалительной реакции с одновременным потенцированием врожденного иммунитета [90], что позволяет обеспечивать контроль над начальной фазой развития инфекции.

Терапевтические эффекты ОМ-85 доказаны как при острых респираторных заболеваниях, так и при обострении хронических заболеваний дыхательной системы (АР, БА, ХОЗЛ и т.д.) на разных стадиях инфекционного процесса.

Клинически и фармакоэкономически обоснованным является использование ОМ-85 (препарат Бронхо-мунал®) в профилактике повторных острых респираторных инфекций и предотвращении инфекционных обострений хронических заболеваний дыхательной системы.

Литература

1. Kiyono H., Fukuyama S. NALT – versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol. 2004 Sep;4(9):699-710.
2. Kunisawa J., Fukuyama S., Kiyono H. Mucosa-associated lymphoid tissues in the aerodigestive tract: their shared and divergent traits and their importance to the orchestration of the mucosal immune system. Curr Mol Med. 2005 Sep;5(6):557-572.
3. Randall T.D. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function. 2010;107:187-241.
4. Sminia T., van der Brugge-Gamelkoorn G.J., Jeurissen S.H. Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). Crit Rev Immunol. 1989;9(2):119-50.
5. Pabst R., Tschernig T. Perivascular capillaries in the lung: an important but neglected vascular bed in immune reactions? J Allergy Clin Immunol. 2002 Aug; 110(2):209-14.
- ... 90. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity // Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – Р. 438-444.

Полный список литературы находится в редакции.

4-62-БРМ-ОТС-0919.

Информация для специалистов сферы охраны здоровья.

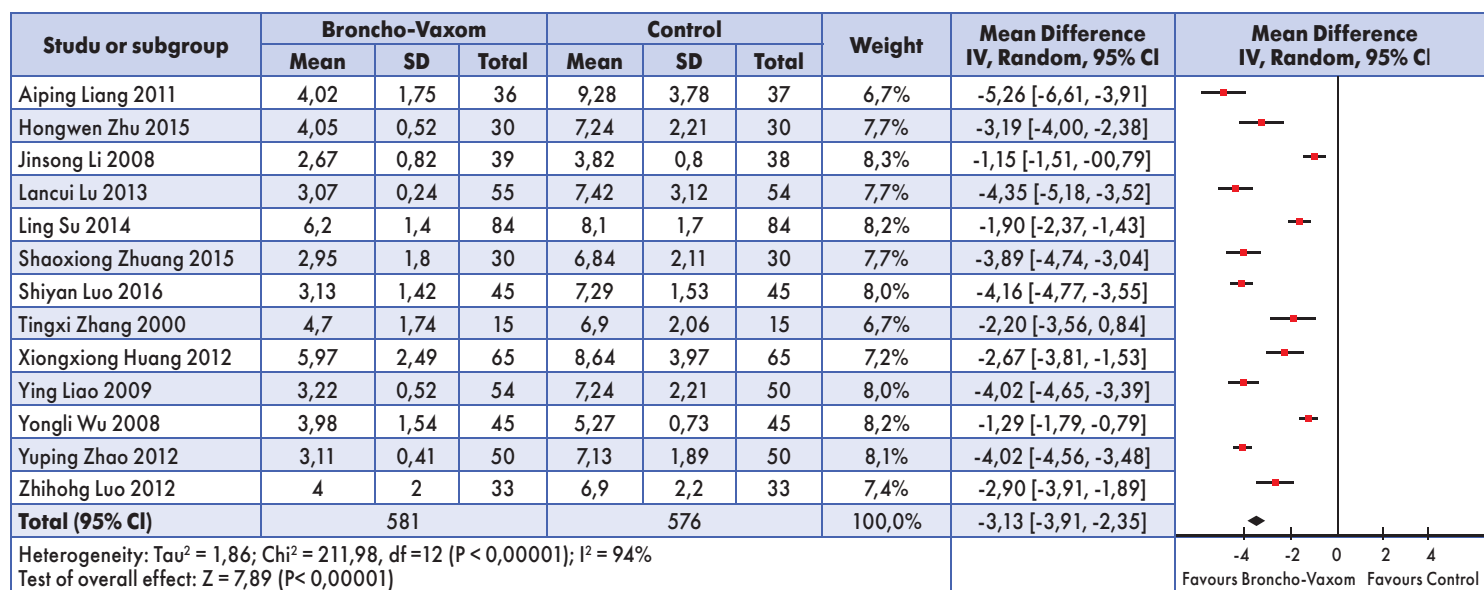


Рис. 3. Длительность течения инфекций в основной и контрольной группах

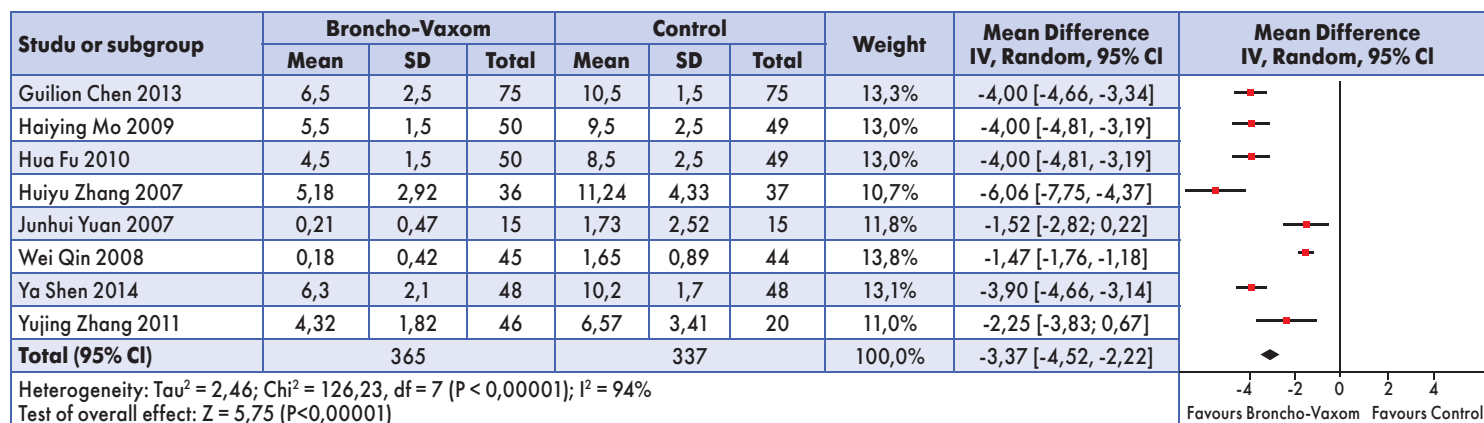


Рис. 4. Длительность визинга в основной и контрольной группах



ПРЕПАРАТ РОКУ 2017 ПРЕПАРАТ РОКУ 2018

застуда без привидів ускладнень³



Бронхо-Мунал[®] 2
активує **2** види
іmunітету**
для боротьби
з вірусами
та бактеріями¹

для дорослих
та дітей старше
12 років

для дітей
від 6 місяців до
12 років



Лише **1 капсула** на день
зранку натщесерце¹

Бронхо-мунал[®] (ОМ-85*):

- ✓ допомагає прискорити одужання при ГРЗ¹
- ✓ зменшує ризик ускладнень²
- ✓ знижує потребу в призначенні антибіотиків¹

* ОМ-85 - запатентована назва орального бактеріального лізату восьми найбільш поширених збудників бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. ** Два види імунітету: специфічний та неспецифічний. Статус переможця сумарно отримали обидві товарні позиції Бронхо-мунал[®] капсули тверді у номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2017» та «Панацея 2018» у групі R07AX. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів Бронхо-Мунал[®] капсули тверді №10 та №30, Р.П. UA/14314/01/01 та Бронхо-Мунал[®] П капсули тверді №10 та №30, Р.П. UA/14268/01/01 за посиланням <http://www.drlz.com.ua/>, серпень 2018 р. 2. Jara-Perez J.V. et al. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // *Clinical Therapeutics*, 2000. Vol. 22. P. 748-759. 3. Мається на увазі, що Бронхо-Мунал[®] стимулює природні захисні властивості організму проти інфекцій дихальних шляхів, зменшуючи частоту, тривалість та важкість перебігу інфекційних захворювань дихальних шляхів, а також знижує потребу в призначенні антибіотиків. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-26-БPM-OTC-1018