

Бактериальные лизаты в профилактике респираторных инфекций

Респираторные инфекции остаются одной из наиболее распространенных и значимых патологий у человека в отношении заболеваемости, смертности и экономических потерь. В развитых странах грипп и инфекции нижних дыхательных составляют ведущую причину смерти от инфекционных заболеваний. Факторами риска развития тяжелых респираторных инфекций являются экстремумы возраста (т. е. младенческий и пожилой возраст), курение, алкоголизм, иммуносупрессия и сопутствующие заболевания.

Потенцировать специфический и неспецифический иммунный ответ в отношении бактерий — возбудителей рецидивирующих респираторных инфекций и обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОЗЛ) позволяют поливалентные бактериальные лизаты. В эту группу препаратов входят различные типы бактериальных экстрактов, получаемых путем химического или механического лизиса и содержащих различные виды бактерий. Бактериальные лизаты показаны как для профилактики, так и для вспомогательной терапии инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов.

Предполагаемый механизм действия бактериальных иммуностимуляторов кратко выглядит следующим образом. Как известно, основными воротами для проникновения микроорганизмов в тело человека являются эпителиальные поверхности и слизистые оболочки, и именно в этих структурах стратегически расположено свыше 50% лимфоидной ткани — так называемой MALT (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). В свою очередь, MALT состоит из различных отделов, из которых основными являются NALT (носовая полость), BALT (бронхи), GALT (пищеварительный тракт) и лимфоидная ткань мочевого пузыря. Считается, что естественный иммунитет вызывают бактериальные иммуномодуляторы, поступающие в организм естественным путем, т. е. перорально (не парентерально, не сублингвально и не ингаляционно). Эти препараты всасываются в кишечнике, стимулируя GALT, с последующей активацией иммунитета слизистых оболочек других органов, в т. ч. BALT, причем ключевыми факторами в этой цепочке являются пейеровы бляшки GALT, ответственные за выявление чужеродных антигенов и адекватный иммунный ответ. В пейеровых бляшках обнаружены три структурно и функционально отличающихся области: лимфатические узелки, сформированные кластерами В-клеток; межузелковая область, содержащая преимущественно Т-клетки; и куполоподобные структуры, состоящие из М-клеток и фолликулоассоциированного эпителия.

В настоящее время считается, что важнейшая функция М-клеток состоит в улавливании макромолекул из просвета кишечника с их последующим переносом с субэпителиальную область, где они поглощаются макрофагами или дендритическими клетками и презентуются лимфоцитам. В результате в пейеровых бляшках образуются антигенспецифические лимфоциты, в основном Т- и В-клетки памяти (Т-/В-клетки, ассоциированные с М-клетками), а также большое количество лимфобластов, преимущественно предшественников плазмочитов, продуцирующих IgA. В последующем лимфоциты и лимфобласты транспортируются с током лимфы от пейеровых бляшек в мезентериальные лимфоузлы и там созревают. Из этих лимфоузлов активированные лимфоциты через грудной проток выходят в кровеносное русло и в итоге возвращаются в MALT-ассоциированные структуры различных органов, в т. ч. респираторного тракта.

Помимо специфической защиты против микроорганизмов, входящих в состав препарата, бактериальные лизаты также способны стимулировать неспецифический иммунитет путем повышения экспрессии молекул

адгезии на моноцитах и нейтрофилах, увеличения продукции провоспалительных цитокинов и облегчения «респираторного взрыва» в альвеолярных макрофагах. Эти эффекты свойственны бактериальным лизатам как системного, так и преимущественно местного действия, и, вероятно, именно они обуславливают некоторую клиническую эффективность местных препаратов.

Переходя к клиническим эффектам бактериальных стимуляторов, следует отметить, что подавляющее большинство исследований, обосновывающих применение этих средств для профилактики обострений ХОЗЛ и рецидивирующих респираторных инфекций, проведено с препаратом OM-85 BV¹ (Бронхо-мунал®). Это лиофилизированный лизат бактерий, которые чаще всего вызывают инфекционные заболевания дыхательных путей: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenes и Moraxella catarrhalis. Препарат производится в виде капсул и принимается внутрь, т. е. представляет собой бактериальный лизат системного действия.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) продемонстрировано, что по сравнению с плацебо OM-85 BV на 25-50% снижает риск обострений ХОЗЛ и почти в 2 раза — частоту рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей. Профилактическая эффективность OM-85 BV, очевидно, достигается за счет перорального приема и, следовательно, системности действия. OM-85 BV зарегистрирован и успешно применяется более чем в 40 странах мира, и за последние 20 лет лечение препаратом получили свыше 50 млн человек. Результаты клинических испытаний и постмаркетинговых наблюдений огромного числа пациентов свидетельствуют о том, что OM-85 BV является исключительно безопасным препаратом с плацебоподобной переносимостью.

На фармацевтическом рынке также присутствуют бактериальные лизаты с похожим составом, но предназначенные для сублингвального применения. Помимо очевидных неудобств, обуславливающих потенциально худший комплаенс у пожилых пациентов и, в особенности, у детей (например, у детей младшего возраста предлагается предварительно измельчить таблетку, смочить ее водой и полученную пастообразную смесь положить в ротовую полость), при сублингвальном приеме бактериального лизата утрачивается, по крайней мере теоретически, важнейшее звено индукции иммунитета, а именно воздействие на GALT-систему. Аналогичные недостатки присущи и бактериальным лизатам для интраназального применения.

Примечательно, что бактериальные лизаты, предназначенные для сублингвального приема, получают методом механического лизиса (в отличие от лизатов системного действия, производимых с помощью химического лизиса). Некоторые авторы считают механический способ приготовления преимуществом, хотя последнее не доказано. Недавно группа таких авторов из Италии (M. Cazzola et al. Pulm Pharmacol Ther. 2012; 25 (1): 62-68) провела метаанализ, целью которого было установить, является ли поливалентный «механический» бактериальный

лизат (polyvalent mechanical bacterial lysate, PMBL) эффективным в профилактике инфекций респираторного тракта. В метаанализ включали РКИ, в которых сравнивалась терапия PMBL с таковой плацебо, другим бактериальным лизатом либо с отсутствием терапии у взрослых с хроническим бронхитом, ХОЗЛ или туберкулезом. Авторы пришли к такому заключению: «Результаты метаанализа наводят на мысль о том, что PMBL эффективен у детей и взрослых в профилактике инфекций респираторного тракта, но необходимы дальнейшие исследования». Таким образом, даже по мнению самих авторов, результаты метаанализа не являются убедительными. Однако еще интереснее независимое заключение, сделанное по данному метаанализу Центром по обзорам и распространению (Centre for Reviews and Dissemination CRD) при Национальном институте по изучению здоровья (National Institute for Health Research) Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS). В нем приводится, в частности, следующее: «Авторы не указали, проводилось ли извлечение данных и отбор исследований в двух экземплярах, поэтому нельзя исключить ошибку и предубежденность исследователя. Авторы отметили, что оценивали качество исследований, однако они не указали это в обзоре, следовательно, трудно оценить общее качество исследования. Имела место путаница в отношении статистического анализа и того, рассчитывались ли относительные риски или средние разницы. В результате не ясно, проводился ли адекватный синтез с использованием надлежащих статистических моделей. Ни в одном исследовании не регистрировались и не сообщались побочные эффекты вмешательства. Небольшой размер выборки, ограниченные детали характеристик пациентов, неясное качество включенных исследований, статистическая неоднородность в некоторых результатах и неопределенность в отношении статистических методов поднимают серьезные вопросы относительно достоверности выводов авторов. Какой-либо значимости результатов метаанализа для клинической практики авторы не указали» (<http://www.crd.york.ac.uk>). Комментарии к выводам экспертов CRD излишни.

Бактериальные лизаты предоставляют реальную возможность снизить риск развития респираторных заболеваний, прежде всего обострений ХОЗЛ у взрослых и рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей. Прямые сравнительные исследования адекватного качества (т. е. двойные слепые с двойным контролем плацебо) различных бактериальных стимуляторов (полученных методом химического или механического лизиса, принимаемых внутрь или сублингвально и т. д.) до настоящего времени не проводились. Соответственно, при решении вопроса, какой препарат назначить, приходится полагаться на индивидуальную доказательную базу, учитывая при этом, что наиболее масштабные доказательства эффективности, а главное, безопасности накоплены на сегодня для бактериального лизата OM-85 BV (Бронхо-мунал®).

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Алексей Терещенко**

4-03-БРМ-РЕЦ-0313

