

# Профилактика инфекций респираторного тракта у детей с помощью бактериального лизата ОМ-85

**Инфекции респираторного тракта (ИРТ) являются одними из наиболее распространенных заболеваний у людей всех возрастных групп и представляют серьезную медицинскую и экономическую проблему.**

ИРТ включают инфекции верхних и нижних дыхательных путей и могут вызываться широким спектром микроорганизмов. Основной причиной заболевания являются вирусы, прежде всего вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус и риновирус. В то же время этиологическим фактором рецидивирующих ИРТ (РИРТ) могут выступать различные виды бактерий, включая *Acinetobacter* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Noncardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.

В эпидемиологических исследованиях получены убедительные доказательства того, что ИРТ являются наиболее значимой причиной заболеваемости и смертности у детей. В отчете Всемирной организации здравоохранения за 1998 г. указывается, что острые инфекции нижних дыхательных путей занимают 19% в структуре смертности детей до 5 лет и ежегодно вызывают около 2 млн летальных исходов в детской популяции. Кроме того, в многочисленных исследованиях было установлено, что эти инфекции развиваются чаще при наличии ряда предрасполагающих факторов, таких как курение, загрязненный воздух внутри помещений, искусственное вскармливание, посещение детских дошкольных учреждений и др. Заболеваемость ИРТ у детей уменьшается с возрастом, однако даже во взрослом возрасте ИРТ регистрируются в среднем два раза в год.

Большой проблемой является социально-экономический ущерб от ИРТ, включающий затраты на лекарства для облегчения симптомов и профилактики осложнений, расходы на временную нетрудоспособность, затраты на врачебную помощь, госпитализацию, больничные листы для родителей по уходу за ребенком и т.д.

Учитывая накопленный массив эпидемиологических и социально-экономических данных, указывающих на необходимость использования альтернативных (без назначения антибиотиков) методов контроля ИРТ, все большую актуальность приобретает перспективный фармакологический подход к профилактике и лечению ИРТ — бактериальные лизаты, среди которых наиболее изученным и широко применяемым является препарат Бронхо-Мунал<sup>®</sup> (ОМ-85).

## Иммуномодулирующие свойства бактериального лизата Бронхо-Мунал<sup>®</sup> (ОМ-85)

Одним из эффективных и безопасных подходов к профилактике и лечению острых и рецидивирующих ИРТ является повышение неспецифического иммунного ответа путем активации врожденных защитных механизмов. Именно так действуют бактериальные лизаты, которые представляют собой комбинацию бактериальных антигенов, производимых из инактивированных патогенных микроорганизмов.

ОМ-85 — бактериальный иммуностимулятор, получаемый методом химического лизиса грамположительных и грамотрицательных бактерий — наиболее частых возбудителей ИРТ (*Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus aureus*). Этот лиофилизированный экстракт,

предназначенный для перорального приема, содержит протеины, пептиды, а также следовые количества липотейхоевых кислот и детоксицированных липополисахаридов.

Детская лекарственная форма препарата Бронхо-Мунал<sup>®</sup> (ОМ-85) содержит 3,5 мг бактериального экстракта, взрослая форма — 7 мг.

При пероральном применении препарата Бронхо-Мунал<sup>®</sup> (ОМ-85) бактериальный лизат накапливается в пейеровых бляшках слизистой оболочки пищеварительного тракта. Клетки пейеровых бляшек поглощают антиген и презентуют его субэпителиальным лимфоидным клеткам, индуцируя таким образом гуморальный иммунный ответ, что приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов, ингибирующих инвазию микроорганизмов. Кроме того, взаимодействие лизата с пейеровыми бляшками стимулирует лимфоидные клетки, которые мигрируют через регионарные лимфоузлы в грудной проток, а затем с кровотоком попадают в слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных путей и других органов, где выполняют защитную функцию, повышая возможности иммунной защиты против бактерий и вирусов.

Защитный эффект бактериального лизата ОМ-85 достигается прежде всего благодаря его иммуномодулирующему действию в отношении как гуморального, так и клеточного ответа. В частности, в недавних исследованиях было установлено, что иммунопротекторные эффекты ОМ-85 опосредуются стимуляцией ответа Т-хелперов 1 типа (Th1) и индукцией синтеза В-клетками иммуноглобулинов, преимущественно IgA.

Параллельно с влиянием на клеточный ответ ОМ-85 также повышает врожденный

иммунитет в легких посредством стимуляции активности фагоцитов и, следовательно, усиления деструкции патогенных микроорганизмов.

Стимуляция фагоцитирующих клеток под воздействием ОМ-85 осуществляется с помощью нескольких механизмов. В экспериментальных исследованиях было показано, что ОМ-85 усиливает так называемый респираторный взрыв — продукцию супероксида и нитрита альвеолярными макрофагами — и таким образом повышает микробицидную и цитолитическую активность. Кроме того, ОМ-85 повышает экспрессию молекул адгезии и стимулирует CD14-независимый путь активации фагоцитов. Основные механизмы действия ОМ-85 представлены на рисунке.



Рис. Механизмы действия ОМ-85

Таблица. Клинические исследования ОМ-85 у детей

Исследование, год	Количество пациентов в группах терапии	Возраст	Характеристика пациентов	Лечение	Наблюдение	Результаты
Collet J.P. et al., 1993	ОМ-85 n=210, плацебо n=213	6-36 мес	Девочки, посещающие детские дошкольные учреждения	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	7,5 мес, включая период лечения	Во время периода терапии снижение риска ИРТ (ОР 0,52; 95% ДИ 0,31-0,86)
Jara-Perez J.V. et al., 2000	ОМ-85 n=99, плацебо n=100	6-13 лет	Девочки с ОИРТ, проживающие в доме ребенка	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	6 мес, включая период лечения	Снижение частоты ОИРТ (p<0,001); уменьшение длительности заболевания, потребности в антибиотиках и пропущенных дней в школе (p<0,001)
Gutierrez-Tarango M.D. et al., 2001	ОМ-85 n=26, плацебо n=28	1-12 лет	Дети с РИРТ	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес; через 6 мес такой же курс	12 мес, включая период лечения	Уменьшение количества ОИРТ, потребности в антибиотиках и длительности ОИРТ (p<0,001)
Schaad U.B. et al., 2002	ОМ-85 n=120, плацебо n=100	26-96 мес	Дети с РИРТ	1 капсула в день 1 мес; 1 капсула в день 10 дней 3-й, 4-й и 5-й месяцы	6 мес, включая период лечения	Снижение частоты РИРТ (p<0,05); максимальная эффективность у детей с ≥3 РИРТ в год
Del Rio Navarro B.E. et al., 2003	ОМ-85 n=20, плацебо n=20	3-6 лет	Дети с ОИРТ и низким уровнем IgG	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	6 мес, включая период лечения	Снижение частоты ОИРТ (p<0,001) и уровня IgG4 (p<0,05)
Razi C.H. et al., 2010	ОМ-85 n=35, плацебо n=40	1-6 лет	Дети с визингом (свистящим дыханием)	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	12 мес	Снижение частоты приступов визинга (p<0,001) и риска ОИРТ (p<0,001)
Karaca N.E. et al., 2011	ОМ-85 n=37, отсутствие лечения n=213	12-156 мес	Дети с дефицитом IgA	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес; отсутствие лечения следующие 9 мес. 26 детей получили 1 курс терапии, 11 — два и более курса	50 мес	Ни одного случая аутоиммунных заболеваний

3 мес терапії ризик розвитку  $\geq 3$  епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів був на 48% нижче в групі дітей, що отримували ОМ-85, порівняно з групою плацебо.

У дітей в віці від 6 до 13 років ІРТ є найчастішою причиною пропуску занять в школі. В дослідженні Jara-Perez і соавт. (2000) було продемонстровано превентивний ефект ОМ-85 в отношении острих ІРТ (ОИРТ) у 200 дівчаток, що проживають в домі дитини; такі діти, як відомо, мають особливо високу передраположеність до мікробної контамінації і, відповідно, розвитку РИРТ. В кінці дослідження середнє кількість ОИРТ в групі активної терапії ОМ-85 становило 1,0 (0,0-3,0; 5-й і 95-й перцентилі), в групі плацебо – 3,0 (2,0-5,0; 5-й і 95-й перцентилі) ( $p < 0,05$ ). Автори також установили, що лікування ОМ-85 значно зменшувало кількість пропущених днів в школі, потребу в антибіотиках і тривалість захворювання порівняно з відповідними показателями в разі прийому плацебо ( $p < 0,001$ ).

Ефективність в профілактиці ІРТ у дітей дошкільного і шкільного віку була підтверджена в дослідженні Gutierrez-Tarango і соавт. (2001). В цьому клінічному дослідженні, крім зменшення кількості ІРТ в групі ОМ-85 порівняно з групою плацебо ( $5,04 \pm 1,99$  vs  $8,0 \pm 2,55$  відповідно), автори спостерігали значне зменшення курсів антибіотиків ( $p < 0,001$  в обох випадках).

В дослідженні Schaad і соавт. (2002) у дітей в віці від 3 до 8 років з повторними ОИРТ застосування ОМ-85 забезпечило достовірне зменшення частоти захворювань. Терапія ОМ-85 значно зменшувала середню захворюваність інфекціями верхніх дихальних шляхів на 16% ( $p < 0,05$  порівняно з групою плацебо). Різниця між двома групами нарастала на протяженні 5-місячного періоду лікування

і декілька зменшилися в періоді спостереження. Слід зазначити, що частота ОИРТ в даному дослідженні знизилася хоча і статистично значимо, але в меншій ступені, ніж в дослідженнях Jara-Perez і соавт. і Gutierrez-Tarango і соавт. Тем не менше в цих двох клінічних дослідженнях брали участь діти, що проживають в домі дитини і в регіоні з високим рівнем забруднення зовнішнього середовища відповідно, – популяції, особливо піддані РИРТ. Таким чином, можна передбачити, що ефективність ОМ-85 тим вище, чим вище вихідний ризик ІРТ.

Висока частота обострень, обумовлених інфекційними агентами, є значимим небажаним фактором у дітей з візінгом (спів'язаним диханням) і бронхіальною астмою. Тем не менше в більшості клінічних досліджень у дітей з цими станами висока частота обострень слугувала критерієм виключення. В той же час на сьогодні доказано, що оборотність важких atopічних захворювань, зокрема астми, по мірі їх персистенції зменшується. Базисні препарати, зокрема інгаляційні кортикостероїди, мають недостатню ефективність в попередженні вірус-індукованих приступів візінгу в дитячій популяції. Слід зазначити, що діти потребують більш ефективних стратегій первинної і вторинної профілактики. Ефективність ОМ-85 в зменшенні частоти приступів візінгу вивчалася в дослідженні Razi і соавт. (2010) у 75 дітей дошкільного віку. В цьому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні терапія ОМ-85 асоціювалася зі зменшенням частоти візінгу на 37,9% порівняно з плацебо. Це свідчить про те, що застосування ОМ-85 є ефективною стратегією вторинної профілактики у дітей з ІРТ-індукованим візінгом

як atopічної, так і неatopічної природи.

В серії ранніх досліджень було продемонстровано, що у дорослих пацієнтів ОМ-85 підвищує рівні секреторного ІgA, а також сировоточні рівні ІgA, ІgG і ІgM. В той же час в невеликому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, виконаному у дітей з РИРТ, було встановлено значне зменшення субкласу ІgG4 під дією ОМ-85. Ураховуючи достовірну роль ІgG4 в розвитку реакцій гіперчутливості І типу, ці дані дозволяють розглядати ОМ-85 як перспективний препарат для зменшення частоти РИРТ у дітей з алергічними захворюваннями.

Щоб визначити, чи може препарат Бронхо-Мунал® ОМ-85 індукувати аутоімунні реакції, було проведено дослідження цього препарату у дітей з дефіцитом ІgA (Kagasa et al., 2011). В даному 4-літньому проспективному дослідженні брали участь 63 дитини з дефіцитом ІgA, рецидивуючими фебрильними інфекціями і ІРТ, з яких 37 отримували ОМ-85. К кінці дослідження ні в основній, ні в контрольній групі не спостерігалися жодні клінічні ознаки або лабораторні ознаки аутоімунного процесу.

Ефективність ОМ-85 в лікуванні ІРТ також вивчалася в систематичних оглядах і метааналізах. Щоб оцінити ефективність ОМ-85 в профілактиці ІРТ у дітей, в 2010 г. Schaad і соавт. провели систематичний огляд, включивши 8 рандомізованих контрольованих досліджень з участю дітей в віці від 1 до 12 років. Автори установили, що ОМ-85 знизив частоту ІРТ в середньому на 26,2%. При цьому чим вище був вихідний ризик ІРТ, тим більшу ефективність продемонстрував ОМ-85.

В систематичному огляді «Імуномодулятори в профілактиці інфекцій респіраторного тракту у дітей» Del Rio Navarro і соавт. (2012) зазначають, що в 35 проаналізованих дослідженнях (4060 пацієнтів в віці до 18 років без бронхіальної астми, алергії, atopії і хронічних респіраторних захворювань в анамнезі) частота ІРТ знизилася в середньому на 40%. В огляд увійшли 9 клінічних досліджень, в яких вивчалися ОМ-85 (852 дитини), при цьому загальний ефект терапії становив  $Z = 5,19$  ( $p < 0,001$ ).

**Висновки**

Профілактична стратегія залишається фундаментальним напрямком в зменшенні захворюваності ІРТ. На сьогодні ефективність і безпека бактеріального лізату ОМ-85 (Бронхо-Мунал®) продемонстровані в численних клінічних дослідженнях і їх метааналізах. В профілактиці респіраторних інфекцій препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) характеризується вигідним співвідношенням «польза/ризик». Ураховуючи достовірне зменшення частоти ІРТ і ряд додаткових сприятливих ефектів, таких як зменшення потреби в антибіотиках, зменшення симптомів і зменшення тривалості захворювання, препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) є раціональною альтернативою традиційному застосуванню антибактеріальних препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.

De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. Multidiscip Respir Med. 2013; 8 (1): 33.

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

4-12-БРМ-РЕЦ-0913



**ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!**

**Шановні читачі!**

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

**"Медична газета «Здоров'я України».**  
Тематичний номер «Педіатрія»  
Актуальні питання педіатрії

Передплатний індекс – 37638  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 200,00 грн

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

**Наші реквізити:**

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

**Наша адреса:** «Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1

**Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,**  
**e-mail: podpiska@health-ua.com**

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Призначення та період платежу:		Платник:		Касир:	
								ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр									
										Розрахунковий рахунок:		МФО банку:					
										2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3		3 2 0 6 4 9					
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Призначення та період платежу:		Платник:		Касир:	
								ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр									
										Розрахунковий рахунок:		МФО банку:					
										2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3		3 2 0 6 4 9					