

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*, *Neisseria 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® (ОМ-85).

Иммуномодулирующие свойства бактериального лизата Бронхо-Мунал® (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® (ОМ-85) содержит 3,5 мг бактериального экстракта, взрослая форма — 7 мг.

При пероральном применении препарата Бронхо-Мунал® (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.



Рис. Механизмы действия ОМ-85

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.

Эффективность и безопасность бактериального лизата Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) у детей

Повышение специфического и неспецифического иммунного ответа является ключевым моментом в профилактике и лечении ИРТ. В этом отношении эффективность ОМ-85 как иммуностимулятора изучалась в многочисленных клинических исследованиях

и анализировалась в систематических обзорах. Некоторые из этих исследований представлены в таблице.

В большинстве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных у детей с ИРТ, были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85).

Collet и соавт. (1993) изучали эффекты терапии ОМ-85 у 423 детей в возрасте от 6 до 36 мес, посещающих детские дошкольные учреждения. На протяжении 3 мес терапии риск развития ≥ 3 эпизодов инфекций верхних дыхательных путей был на 48% ниже в группе детей, получавших ОМ-85, по сравнению с группой плацебо.

У детей в возрасте от 6 до 13 лет ИРТ являются самой частой причиной пропуска занятий в школе. В исследовании Jaga-Perez и соавт. (2000) был продемонстрирован превентивный эффект ОМ-85 в отношении острых ИРТ (ОИРТ) у 200 девочек, проживающих в доме ребенка; такие дети, как известно, имеют особенно высокую предрасположенность к микробной контаминации и, следовательно, развитию ИРТ. В конце исследования среднее количество ОИРТ в группе активной терапии ОМ-85 составило 1,0 (0,0-3,0; 5-й и 95-й перцентили), в группе плацебо — 3,0 (2,0-5,0; 5-й и 95-й перцентили) ($p < 0,05$). Авторы также установили, что лечение ОМ-85 значительно уменьшало количество пропущенных дней в школе, потребность в антибиотиках и длительность заболевания по сравнению с соответствующими показателями в случае приема плацебо ($p < 0,001$).

Продолжение на стр. 4.

Профілактика інфекцій респираторного тракту у дітей с допомогою бактеріального лизата ОМ-85

Продолжение. Начало на стр. 3.

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

Эффективность в профилактике ИРТ у детей дошкольного и школьного возраста была подтверждена в исследовании Gutierrez-Tarango и соавт. (2001). В этом клиническом испытании, помимо уменьшения количества ИРТ в группе ОМ-85 по сравнению с группой плацебо ($5,04 \pm 1,99$ vs $8,0 \pm 2,55$ соответственно), авторы наблюдали значительное снижение курсов антибиотиков ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В исследовании Schaad и соавт. (2002) у детей в возрасте от 3 до 8 лет с повторными ОИРТ применение ОМ-85 обеспечило достоверное снижение частоты заболеваний. Терапия ОМ-85 значительно уменьшала среднюю заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей на 16% ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо). Различия между двумя группами нарастали на протяжении 5-месячного периода лечения и несколько уменьшились в периоде наблюдения. Следует отметить, что частота ОИРТ в данном исследовании снижалась хотя и статистически значимо, но в меньшей степени, чем в исследованиях Jara-Perez и соавт. и Gutierrez-Tarango и соавт. Тем не менее в этих двух клинических испытаниях принимали участие дети, проживающие в доме

ребенка и в регионе с высоким уровнем загрязнения внешней среды соответственно, – популяции, особенно подверженные РИРТ. Таким образом, можно предположить, что эффективность ОМ-85 тем больше, чем выше исходный риск ИРТ.

Высокая частота обострений, обусловленных инфекционными агентами, является значимым неблагоприятным предиктором у детей с визингом (свистящим дыханием) и бронхиальной астмой. Тем не менее в большинстве клинических исследований у детей с этими состояниями высокая частота обострений служила критерием исключения. В то же время на сегодня доказано, что обратимость тяжелых атопических заболеваний, в частности астмы, по мере их персистирования уменьшается. Базисные препараты, в том числе ингаляционные кортикостероиды, обладают недостаточной эффективностью в предотвращении вирус-индуцированных приступов визинга в детской популяции. Следовательно, такие дети нуждаются в более эффективных стратегиях первичной и вторичной профилактики. Эффективность ОМ-85 в снижении частоты приступов визинга изучалась в исследовании Razi

и соавт. (2010) у 75 детей дошкольного возраста. В этом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании терапия ОМ-85 ассоциировалась со снижением частоты визинга на 37,9% по сравнению с плацебо. Это свидетельствует о том, что применение ОМ-85 является эффективной стратегией вторичной профилактики у детей с ИРТ-индуцированным визингом как атопической, так и неатопической природы.

В серии ранних исследований было продемонстрировано, что у взрослых пациентов ОМ-85 повышает уровни секреторного IgA, а также сывороточные уровни IgA, IgG и IgM. В то же время в небольшом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном у детей с РИРТ, было установлено значительное снижение субкласса IgG4 под действием ОМ-85. Учитывая достоверную роль IgG4 в развитии реакций гиперчувствительности I типа, эти данные позволяют рассматривать ОМ-85 в качестве перспективного препарата для снижения частоты РИРТ у детей с аллергическими заболеваниями.

Чтобы определить, может ли препарат Бронхо-Мунал® ОМ-85 индуцировать

аутоиммунные реакции, было проведено исследование этого препарата у детей с дефицитом IgA (Karaca et al., 2011). В данном 4-летнем проспективном исследовании приняли участие 63 ребенка с дефицитом IgA, рецидивирующими фебрильными инфекциями и ИРТ, из которых 37 получали ОМ-85. К концу исследования ни в основной, ни в контрольной группах не наблюдалось каких-либо клинических или лабораторных признаков аутоиммунного процесса.

Эффективность ОМ-85 в лечении ИРТ также изучалась в систематических обзорах и метаанализах. Чтобы оценить эффективность ОМ-85 в профилактике ИРТ у детей, в 2010 г. Schaad и соавт. провели систематический обзор, включивший 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием детей в возрасте от 1 до 12 лет. Авторы установили, что ОМ-85 снижает частоту ИРТ в среднем на 26,2%. При этом чем выше был исходный риск ИРТ, тем большую эффективность демонстрировал ОМ-85.

В систематическом обзоре «Иммуностимуляторы в профилактике инфекций респираторного тракта у детей» Del Rio Navarro и соавт. (2012) указывают, что в 35 проанализированных исследованиях (4060 пациентов в возрасте до 18 лет без бронхиальной астмы, аллергии, атопии и хронических респираторных заболеваний в анамнезе) частота ИРТ снижалась в среднем на 40%. В обзор вошли 9 клинических исследований, в которых изучался ОМ-85 (852 больных), при этом общий эффект терапии составил $Z = 5,19$ ($p < 0,001$).

Выводы

Профилактическая стратегия остается фундаментальным направлением в уменьшении заболеваемости ИРТ. На сегодня эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 (Бронхо-Мунал®) продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях и их метаанализах. В профилактике респираторных инфекций препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) характеризуется выгодным соотношением «польза/риск». Учитывая достоверное снижение частоты ИРТ и ряд дополнительных благоприятных эффектов, таких как уменьшение потребности в антибиотиках, облегчение симптомов и уменьшение продолжительности заболевания, препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) является рациональной альтернативой традиционному применению антибактериальных препаратов.

Список литературы находится в редакции.

De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate ОМ-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