

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В статье кратко изложены механизмы воздействия бактериальных лизатов на иммунную систему. На примере препарата Исмиген® (поливалентный механический бактериальный лизат (ПМБЛ)) приведена доказательная база возможных механизмов коррекции иммунной системы при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП), а также анализ данных клинической эффективности препарата.

Ключевые слова: заболевания ВДП, иммуностимулирующая терапия, бактериальные лизаты.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., S.V. STAROSTINA, MD, Prof., E.E. AVETISYAN, L.V. SELEZNEVA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

POSSIBILITIES OF IMMUNOSTIMULATING THERAPY IN RESPIRATORY INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACTS

The article summarizes the action mechanisms of bacterial lysates of the immune system. On the example of Ismigen shown evidence based possible correction mechanisms of the immune system in inflammatory diseases of the upper respiratory tract by bacterial lysates.

Keywords: URT diseases, immunostimulatory therapy, bacterial lysates.

Инфекции ВДП являются одним из основных источников заболеваемости, смертности и экономических затрат по всему миру, несмотря на достижения современной медицины. На 1 000 зарегистрированных пациентов, консультируемых врачами общей практики, 300–400 случаев ежегодно приходится на респираторные инфекции ВДП, проявляющие себя симптомами острого инфекционного насморка, острого фарингита, ангины, острого ларингита, как в виде самостоятельных нозологических форм, так и в том или ином сочетании: острый ларингофарингит, острый назофарингит и т. д. [1, 2].

Респираторные инфекции и заболевания ВДП традиционно занимают одно из лидирующих мест в общей картине заболеваемости как детей, так и взрослых и являются одним из наиболее частых показаний к назначению антибактериальных препаратов. ОРВИ является самым распространенным инфекционным заболеванием в развитых странах, в среднем за год взрослый болеет ОРВИ не реже 2–3 раз, а ребенок – 6–10 раз в год [2].

Учитывая вышеперечисленные факты, а также растущую резистентность к антибиотикам, рациональным представляется рассмотреть новое направление для терапии и профилактики инфекций респираторных путей – иммуностимулирующие препараты, в частности, бактериальные лизаты, увеличивающие продукцию специфических антител и стимулирующие неспецифические факторы защиты. Бактериальные лизаты представляют собой группу препаратов, усиливающих иммунный ответ в условиях ослабленной иммунной системы, и показаны пациентам с острыми респираторными инфекциями при затяжном течении, рецидивирующими хроническими

респираторными инфекциями и часто болеющим. Наибольший интерес среди иммуностимулирующих препаратов вызывают лизаты бактерий. История применения этой группы препаратов начинается в 70-х гг. XX в. [3].

В ответ на внедрение инфекционного агента слизистая оболочка ВДП отвечает формированием защитно-приспособительной реакции – воспалительного процесса, включающего ряд механизмов: усиление кровотока, изменение проницаемости сосудистой стенки, повышение активности макрофагов и полиморфонуклеарных клеточных элементов. Макрофаги, выделяя цитокины – медиаторы воспаления, вызывают через цепь промежуточных реакций повышение уровня Т-лимфоцитов. Воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, особенно вирусной этиологии, приводит к повреждению мукоцилиарного транспорта и нарушению вентиляции околоносовых пазух, повышению вязкости и инфицированию слизи и, как следствие, формированию гнойного полисинусита [4].

Любая бактерия имеет определенную биологическую структуру, заключенную в оболочку, процесс разрушения которой называется лизисом. Лизаты бактерий получают путем механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией (высушиванием) и смешиванием в заданных пропорциях. Химический лизис основан на разрушении клеточной стенки химическим веществом и денатурации клеточных структур, что приводит к резкому снижению иммуногенности препарата. Механический способ получения бактериального лизата заключается в разрушении клеточной стенки при помощи высокого давления с сохранением крупнодисперсных антигенов и не уменьшает высокий иммуногенный потенциал препарата.

Длительное изучение свойств и механизма действия лизатов бактерий подтверждает их иммуностимулирующий эффект и показывает отсутствие формирования стойкого иммунитета, поэтому более правильно называть эти лекарственные средства бактериальными иммуномодуляторами [3].

Последние исследования зарубежных коллег подтвердили стимулирующее действие поливалентных бактериальных лизатов (ПБЛ) как на гуморальные, так и на клеточные иммунные системы, активацию рецепторов интерлейкина (ИЛ)-2 (IL-2Ralpha) на различных подтипах лимфоцитов (B, CD4+ и CD8+-Т-клеток), участвующих в гуморальной и клеточной иммунных реакциях [1]. Кроме того, пероральное введение ПМБЛ привело к значительному повышению индукции синтеза цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- γ) в иммунокомпетентных клетках, которые иницируют и регулируют иммунный ответ [5]. Было также доказано, что пероральное применение ПБЛ значительно стимулировало продукцию CD4+- и CD8+-Т-клеток, специфических подтипов В-клеток, так называемых В-лимфоцитов памяти (CD24+/-CD27+-клетки), ИЛ-2-рецептор экспрессирующих лимфоцитов (CD25+-клетки) [5–8]. Недавние исследования на лабораторных животных предоставили доказательства, что пероральное введение ПБЛ приводит к уменьшению аллергического воспаления дыхательных путей [9]. У пациентов, принимающих ПБЛ, наблюдалось уменьшение частоты заболеваемости инфекциями ВДП в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдений. Предполагаемым механизмом является потенцирование антитело-опосредуемого пути иммунного ответа [1, 10–12].

O. Zagolski и соавт. в свое исследование включили 150 пациентов с аэробной факультативно-патогенной грамположительной микрофлорой носа и глотки, которых разделили на 3 группы: в первой группе лечение проводилось ПМБЛ, во второй – аутовакциной, в третьей лечение не проводилось (контрольная группа). Результаты показали, что уровень контаминации у пневмококк-колонизированных пациентов был достоверно меньше в первой и второй группах ($p < 0,001$). Уменьшение титра β -гемолитических стрептококков после лечения аутовакциной было статистически значимым ($p < 0,01$) и незначимым после применения ПМБЛ. Значительное снижение титра гемофильной палочки было отмечено в группе ПМБЛ ($p < 0,01$). Метициллин-устойчивый золотистый стафилококк не реагировал как на ПМБЛ, так и на аутовакцину [13].

Результаты сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости ПМБЛ и БЛ, изготовленного химическим способом, у 120 детей в возрасте 4–9 лет с рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) позволили сделать вывод об эффективности, высокой безопасности изучаемых лекарственных средств и хорошей их переносимости [14].

Согласно дизайну исследования, дети были разделены на 3 группы по 40 человек: 1-я группа получала ПМБЛ, 2-я – химический бактериальный лизат, 3-я не получала

бактериальные лизаты (контрольная группа). Исследование проводилось в течение 8 месяцев (3 месяца дети получали терапию бактериальными лизатами в соответствии со стандартной схемой, 5 месяцев велось последующее наблюдение). Родители вели дневники и фиксировали нежелательные эффекты. За 3 месяца лечения не было отмечено эпизодов инфекций: в 1-й группе – у 67,5% детей, во 2-й группе – у 37,5% и в 3-й группе – у 22,5%; в течение 5 последующих месяцев после терапии данная тенденция сохранялась: отсутствие эпизодов инфекции отмечалось у 27,5% детей в группе ПМБЛ, 15% – в группе химического лизата и 5% – в контрольной группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что на фоне терапии ПМБЛ как в течение лечения, так и при последующем наблюдении частота инфекционных эпизодов была почти в два раза ниже, чем на фоне терапии химическим лизатом ($p < 0,016$).

Продолжительность инфекционных эпизодов в группе ПМБЛ была значимо ниже по сравнению с другими группами, и в этом случае различия были статистически достоверны ($p < 0,016$) (рис. 1).

Назначение ПМБЛ позволило уменьшить назначение комплексной терапии, включающей антибиотики, антипиретики и жаропонижающие средства, что в два раза превосходило результат, полученный в группе химического лизата ($p < 0,016$) (рис. 2).

Рисунок 1. Влияние терапии с применением ПМБЛ на продолжительность инфекционных заболеваний ВДП у детей по сравнению с контрольной группой и группой, принимавшей химический лизат

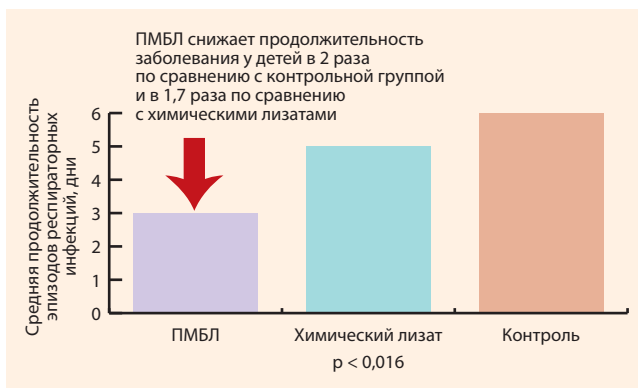


Рисунок 2. Среднее количество эпизодов респираторных инфекций с применением антибиотиков/антипиретиков/противовоспалительных препаратов

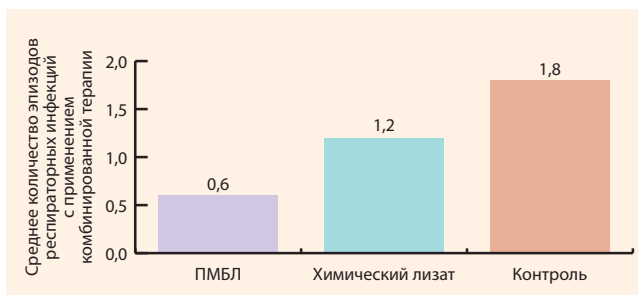
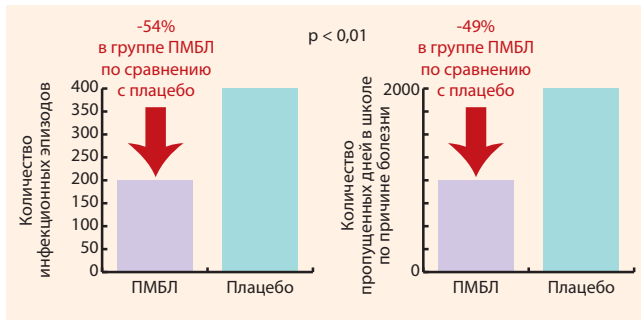


Рисунок 3. Влияние терапии с применением ПМБЛ на количество пропущенных дней в школе и частоту РРИ ВДП



Все дети подверглись исследованию в один и тот же период, что позволило исключить фактор сезонности. Особо было отмечено, что в группе контроля значения анализируемых показателей оставались практически на исходном уровне [14].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, Aksic O.T. et al. (16), оценивалась клиническая эффективность бактериальных лизатов в подгруппе из 180 школьников от 5 до 10 лет с рецидивирующими респираторными заболеваниями ВДП, среди которых были выделены отиты, ларингиты, синуситы и тонзиллофарингиты. Клиническая оценка проводилась в период постлечебного наблюдения. Две группы (принимавшие ПМБЛ и плацебо-группа) проходили лечение в соответствии со стандартной схемой.

Результаты показали, что лечение с применением бактериальных лизатов существенно уменьшило общее число инфекционных заболеваний среди детей (-54% по сравнению с плацебо): 374 случая заболевания в плацебо-группе и 169 случаев среди пациентов, принимавших ПМБЛ ($p < 0,01$).

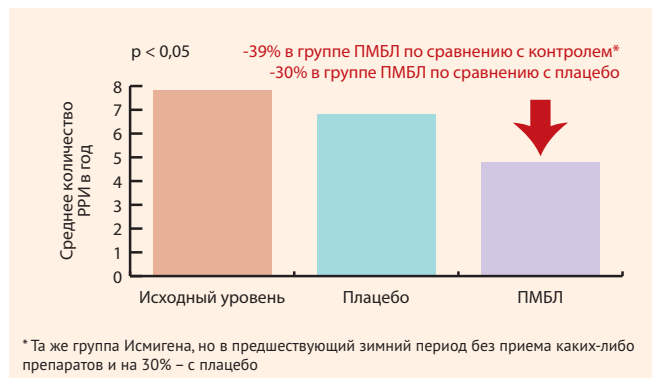
В данном исследовании оценивалось также количество пропущенных дней в школе по причине болезни. В плацебо-группе общее число пропущенных дней составило 1 452, в то время как в группе принимавших ПМБЛ – 728 дней. Таким образом, после приема ПМБЛ на 49% сократилось количество школьных дней, пропущенных детьми с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей ($p < 0,01$) (рис. 3) [16].

Анализ результатов контролируемого рандомизированного клинического исследования, проведенного F. Rosaschino и L. Cattaneo (2004) у 89 детей с РРИ, показал, что применение поливалентного механического бактериального лизата способствовало значительному сокращению РРИ по сравнению с плацебо-группой и группой контроля, не принимавшей каких-либо препаратов за предыдущий зимний период. При этом было отмечено, что благодаря использованию препарата частота инфекций органов дыхания у детей снижалась на 39% по сравнению с контрольной группой и на 30% по сравнению с группой, принимавшей плацебо ($p < 0,05$) (рис. 4) [17].

В России ПМБЛ представлен препаратом Исмиген®, который представляет собой поливалентный антигенный комплекс, включающий полученные путем механического воздействия лизаты наиболее часто встречающихся возбудителей респираторных инфекций, обладает неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим вакцинирующим действием. Препарат действует на различные звенья иммунитета: стимулирует как местный клеточный и гуморальный, так и системный иммунные ответы. Активирует фагоцитоз, увеличивает количество лизоцима в слюне, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток. Повышает функциональную и метаболическую активность макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. Активирует процессы перекисного окисления и экспрессию молекул адгезии на макрофагально-моноцитарных клетках и гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150, что обеспечивает кооперацию с Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками и способствует уничтожению инфекционных агентов. Стимулирует секрецию макрофагально-моноцитарными клетками простагландина E2, активирует естественные киллеры; стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкина ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ , фактора некроза опухоли альфа; угнетает синтез ИЛ-4, ИЛ-12; повышает концентрацию секреторного иммуноглобулина IgA в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM; уменьшает концентрацию сывороточного IgE [18].

Препарат начинает действовать на уровне слизистой оболочки полости рта. Его действие начинается с распознавания дендритными клетками антигенов, содержащихся в лизатах, с последующим их захватом. После созревания дендритные клетки мигрируют к лимфатическим узлам и действуют как клетки, представляющие антигены к Т- и В-клеткам. Затем Т-клетки дифференцируются в Т-хелперы, индуцирующие созревание и пролиферацию В-клеток в плазмоциты, способные секретировать специфические иммуноглобулины (Ig). В результате образуются антитела, обеспечивающие опсониза-

Рисунок 4. Влияние терапии с применением ПМБЛ на уровень РРИ по сравнению с плацебо и контролем (та же группа, получавшая ПМБЛ, но в предшествующий зимний период)



* Та же группа Исмигена, но в предшествующий зимний период без приема каких-либо препаратов и на 30% – с плацебо

цию патогенных микроорганизмов, т. е. уничтожение живых микробов, в т.ч. устойчивых к антибиотикам. Следующий этап – фагоцитоз бактерий гранулоцитами благодаря опсонизирующим Ig и уничтожение зараженных вирусом клеток NK-клетками. Кроме того, происходит усиление секреции поликлонального IgA на уровне слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей. Таким образом, Исмиген® обладает способностью эффективно стимулировать как врожденный (благодаря стимуляции и созреванию дендритных клеток, естественных клеток-киллеров и гранулоцитов), так и адаптивный (благодаря специфической стимуляции Т- и В-лимфоцитов и секреции необходимых антител) иммунитет [17, 18].

В состав Исмигена входят лиофилизированные бактериальные лизаты – 50 мг, в том числе активный компонент: лизаты бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов – TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ 24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis* – 7,0 мг, а также вспомогательное вещество глицин – 43 мг.

Показаниями для приема Исмигена являются острые и подострые инфекции верхних и нижних дыхательных путей (риниты, синуситы, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, отиты и бронхиты) и хронические рецидивирующие инфекции дыхательных путей. Кратность приема препарата – 1 р/сут сублингвально. Всасывание препарата в ротовой полости приводит к поступлению компонентов непосредственно в кровь, без прохождения через печень, что также способствует быстрому иммунному ответу. Длительность курса лечения должна составлять не менее 10 дней. При хронических рецидивирующих инфекциях – 3 цикла приема препарата по 10 дней с 20-дневным перерывом. С профилактической целью назначают курсы лечения 1–2 раза в год. Применение препарата Исмиген® разрешено для детей старше 3 лет. Суточная дозировка независимо от возраста – 1 таблетка в сутки. Если в какой-то из дней пропущен прием препарата, на следующий день удваивать дозу не нужно.

Отечественные авторы описывают данные сравнительного рандомизированного проспективного когортного многоцентрового исследования по оценке терапевтического и профилактического действия препарата Исмиген® в период эпидемиологического сезона ОРВИ у 100 пациентов с обострением хронического тонзиллофарингита (ХТФ) и хронического риносинусита (ХРС) в возрасте от 15 до 81 года. Исследование проведено на базах кафедры болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (проф. В.М. Свистушкин и соавт.) и ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» (проф. С.В. Рязанцев и соавт.).

Согласно дизайну исследования, пациенты с ХРС и ХТФ были рандомизированы на группы контроля, получавшие стандартную терапию данных заболеваний, и исследуемые группы, которые получали Исмиген® в дополнение к

ИСМИГЕН®

иммуностимулирующее средство



Стимул к победе над респираторными и ЛОР-инфекциями

- ◆
 Действует на **местный** и **системный** иммунитет
- ◆
 Показан при инфекциях **верхних** и **нижних** дыхательных путей
- ◆
 Взрослым детям и с 3-х лет



* Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген. Лекарственное средство Исмиген® таблетки подъязычные. Взрослым и детям с 3 лет. РУ № ЛП-002210 от 30.08.2013. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.



АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, д. 7.

стандартной терапии. Исмиген® назначали в строгом соответствии с официальными рекомендациями по режиму дозирования: по 1 таблетке в сутки сублингвально натошак, ежедневно в течение 10 дней, всего три 10-дневных цикла с интервалом в 20 дней между ними.

Длительность периода наблюдения составила 6 месяцев, в ходе которого оценивалось среднее количество обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ за период наблюдения, их средняя длительность и средняя продолжительность антибактериальной терапии, а также среднее количество дней, пропущенных на работе/учебе.

Окончательную статистическую обработку проводили на основании 6-месячного мониторинга за пациентами, которые оставались под наблюдением в течение всего указанного периода.

Результаты обработки клинического материала позволили сделать вывод, что применение препарата Исмиген® позволяет достоверно понизить вероятность развития у пациента рецидива обострения ХРС/ХТФ и/или ОРВИ, развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также потребности в дополнительной антибактериальной терапии.

Множественный логистический регрессионный анализ продемонстрировал следующее влияние лечения препаратом Исмиген® на конечные точки:

■ снижение вероятности развития рецидивов ХРС/ХТФ и/или ОРВИ в группах, получавших Исмиген®, в 3,5 раза ($p = 0,032$);

■ снижение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм обострений ХРС/ХТФ и/или ОРВИ в 7,0 раза ($p = 0,019$) при наличии иммуностимулирующей терапии;

■ снижение вероятности потребности в дополнительной антибактериальной терапии рецидивов ХРС/ХТФ и/или ОРВИ в 6,88 раза ($p = 0,007$) у пациентов, принимавших препарат Исмиген®.

Нежелательных реакций при использовании препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) в ходе проведенного исследования зафиксировано не было.

Применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные), включенного в стандартную терапию обострений ХРС и ХТФ, продемонстрировало свою эффективность, которая заключалась в меньшей (в сравнении с группой контроля, где получали стандартное лечение) продолжительности обострения и более быстрой положительной динамике клинической картины заболевания, которая устойчиво сохранялась в течение всего периода наблюдения.

На основании анализа данных исследований, как международных, так и российских, можно сделать вывод, что бактериальные лизаты являются перспективным подходом к профилактике и лечению острых и хронических воспалительных процессов лор-органов на любой фазе развития заболевания. ПМБЛ (Исмиген®) способствует облегчению клинического течения респираторных инфекций, уменьшению частоты развития осложнений, обострений и хронизации патологического процесса. Препарат может применяться в сочетании со стандартным лечением респираторных инфекций лор-специалиста, а для профилактики заболеваний рационально назначение монотерапии препаратом Исмиген® 3-месячным курсом.



ЛИТЕРАТУРА

- Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25: 62-68.
- Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия вирусных поражений верхних дыхательных путей. *PMЖ*, 2016, 4: 245-250.
- Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Чувинова А.Г. Бактериальные лизаты. Новые препараты. *PMЖ*, 2014, 24: 1764.
- Морозова С.В. Возможности применения препарата Иммунал при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. *PMЖ*, 2006, 22: 1608.
- Lanzilli G, Falchetti R, Tricarico M et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18: 245-54.
- Lanzilli G, Falchetti R, Cottarelli A et al: In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, 19: 551-59.
- Rosaschino F, Cattaneo L: Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates (PMBL). *Acta Biome*, 2004, 75: 171-78.
- Faure GC, Béné MC, Simon C, Quantain A: Increase in specific antibodyforming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccine. *Int J Immunopharmacol*, 1990, 12: 315-20.
- Han L, Zheng CP, Sun YQ et al: A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28: 110-16.
- Bitar MA, Saade R: The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77: 670-73.
- Ricci R, Palmero C, Bazzuro G et al: The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27: 109-15.
- Guani-Guerra E, Negrete-García MC, Montes-Vizuet R et al: Human b-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*, 2011, 42: 189-94.
- Zagólski O, Stręk P, Kasprzowicz A, Białecka A. Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens: A Randomized Study. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2997-3002.
- La Mantia I, Nicolozzi F et al. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. GIMMOC, 2007.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- Aksic OT et al. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent bacterial lysate obtained by mechanical lysis (PMBLTM) in a population of 180 school-aged children with recurrent respiratory infections. *European journal of aerobiology environmental medicine and air-borne infections*, 2005.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Вагина Е.Е. Возможности профилактики и лечения лимфадено tonsиллярной патологии. *PMЖ*, 2014, 25: 1842.
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций. *PMЖ*, 2014, 31: 2176.
- Виравсов А.В., Трифонова Н.Ю., Шеховцов С.Ю. Применение SWOT-анализа при оценке организации медицинской помощи лицам пожилого возраста. М., 2013.