

# Защита при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей: можем ли мы сделать больше?

## Recurrent respiratory infection protection in children: can we do anything more?

На XIV научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики: от простого к сложному» была затронута актуальная тема профилактики и лечения рецидивирующих респираторно-вирусных заболеваний у детей раннего возраста. Этот вопрос максимально полно постаралась осветить профессор Сусанна Эспозито, сотрудник Детской больницы им. Пьетро Барилла Университета Пармы (Италия).

В своем докладе на тему «Защита при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей: можем ли мы сделать больше?» доктор Эспозито подняла вопрос о необходимости профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей, т. к. они серьезно ухудшают функционирование легких, способствуя развитию вторичных инфекций, одышке и астме, что, в свою очередь, приводит к длительному и сложному лечению с применением антибактериальных препаратов, провоцируя формирование антибактериальной резистентности, нарушение микробиоты и ухудшая качество жизни. Это имеет и существенные социально-экономические последствия в виде длительных периодов ухода мамы за ребенком, пропусков занятий в школе и т. д.

### О ФАКТОРАХ РИСКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОРВИ

Особое внимание профессор обратила на детей с рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей, болеющих более 6 раз в год, и таких пациентов достаточно много: в развитых странах – около 25% детей в возрасте до 1 года и 18% в возрасте от 1 до 4 лет. Несмотря на то что данные заболевания чаще всего вирусной этиологии, вызваны респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом или вирусом гриппа, большинство детей получают антибактериальное лечение. Профессор обратила внимание на факторы риска, провоцирующие респираторно-вирусные заболевания: посещение детских дошкольных учреждений, использование соски, раннюю социализацию, аллергический фон, пассивное курение, наличие животных в доме и т. д. К сожалению, большинство факторов риска изменить нельзя, поэтому возникает проблема выбора оптимальной стратегии, такой, которая ограничит назначение антибиотиков и уделит больше внимания симптоматическому лечению и основам профилактики, т. е. исключению возможных факторов риска с учетом анамнеза ребенка.

К факторам риска, которые изменить невозможно, относят: возраст, мужской пол, наследственность, аллергию, наличие старших братьев и сестер. Однако есть факторы, на которые можно повлиять: снизить продолжительность

пребывания в детском саду, исключить влияние пассивного курения, соблюдать режим дня, проводить гигиенические процедуры, осуществлять дотацию витамина D, стимулирующего иммунную систему. Необходимо помнить, что главным фактором риска заболевания детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ) является детский возраст как таковой, но тем не менее необходимо пытаться влиять на данную ситуацию, например, используя специфическую профилактику – вакцинацию. Результаты многочисленных исследований демонстрируют снижение заболеваемости респираторными инфекциями у вакцинированных детей и, следовательно, снижение лекарственной нагрузки, особенно использования антибиотиков.

Профессор подчеркнула, что снижения факторов риска – вакцинации, назначения витамина D – недостаточно. Известно, что организм человека населяют различные микробы с момента его рождения, составляя собственный микробиом, который изменяется в течение всей жизни. А микробиом – это наша иммунная система. И когда человек сталкивается с инфекцией, то срабатывает иммунный ответ, где микробы играют важную роль, и это может привести к значительному воспалительному процессу. И если мы хотим повлиять на иммунную толерантность, то должны понимать, что микробиота играет основную роль в индукции, образовании и функционировании иммунной системы. Следует учитывать, что инфекции, которые человек перенес в течение жизни, влияют на ответ иммунной системы, например на реакцию Th-17, Treg, тем самым формируя иммунитет. Поэтому, выбирая лечение, необходимо предотвращать воспалительный процесс и в то же время не злоупотреблять антибактериальным лечением, особенно в первые годы жизни. Иначе это приведет к дисбиозу и появлению цитокинов, влияющих на воспалительный ответ и вызывающих развитие воспалительных заболеваний кишечника, ожирение, астму, аллергию на белок коровьего молока, т. е. к изменению иммунного ответа. Поэтому главное при лечении инфекционных заболеваний – предотвращение дисбиоза, т. к. уже доказано, что кишечник напрямую связан с легкими такими патогенными бактериями, как *Clostridium*, *Bacteroides*, которые ассоциируются с патогенами в легких и могут повлиять на ответ Th-2, вызвав воспаление, характерное для астмы.

## ОМ-85: ПОВЫШЕНИЕ ЗАЩИТЫ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Из всего вышесказанного следует, что частота ОРИ у детей не связана только с детским возрастом, данные патологии требуют вмешательства и определения стратегии по ее снижению, уменьшению факторов риска, а также применения иммуностимуляции и иммуномодуляции для предотвращения терапевтических проблем и повторного инфицирования. Поэтому следует обратить внимание на выбор препарата ОМ-85, который был разработан много лет назад, когда знания в области иммунологии еще были ограничены по сравнению с современными. Он был разработан как «пероральная вакциноподобная» терапия для стимуляции иммунной системы, позволяющая уменьшить восприимчивость к респираторным инфекциям вирусной и бактериальной этиологии. Препарат ОМ-85 представляет собой пероральное лекарственное средство биологического происхождения, включающее лиофилизированные бактериальные лизаты 21 штамма бактерий видов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae* и *ssp. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. ОМ-85 вызывает неспецифическую иммуномодуляцию, повышающую защиту против инфекций респираторного тракта и подавляющую инфекцию, а также устраняет аллерген-индуцированное воспаление дыхательных путей и гиперреактивность, сохраняя гомеостаз [1–3]. Благодаря этому препарат оказывает одновременно иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие.

В исследованиях установлено, что ОМ-85 индуцировал секрецию IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$  [4]. Эти интерлейкины являются наиболее важными цитокинами для защиты от вирусных инфекций.

Профессор Эспозито привела данные многочисленных исследований препарата ОМ-85, доказывающие его эффективность и безопасность. Так, результаты исследования, проведенного на самках мышей, которых ежедневно в течение 10 дней обрабатывали ОМ-85 или контрольным раствором, а потом заразили вирусом гриппа, показали, что мыши первой группы имели более низкую вирусную нагрузку в легочной ткани на 5-й день после заражения по сравнению с мышами контрольной группы. А на 10-й день после заражения обе группы элиминировались от вируса, как и ожидалось, показав, что лечение ОМ-85 не пролонгировало инфекцию [5]. Это очень важно для лечения детей с рецидивирующими ОРИ в ранние периоды жизни, когда иммунная система еще недостаточно развита.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОМ-85 В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ОРИ

Кроме этого, клинические данные указывают на то, что ОМ-85 снижает риск развития инфекционных заболеваний респираторного тракта и создает защиту против вторичных

бактериальных инфекций. Об этом свидетельствует ряд других исследований, например двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 200 девочек в возрасте 6–13 лет, живущих в переполненном детском доме недалеко от Мехико, находясь в условиях высокого риска заболевания респираторными инфекциями из-за скученности и загрязненности воздуха [6–8]. Девочкам давали ОМ-85 по 3,5 мг или плацебо в течение 10 дней подряд каждый месяц в течение 3 мес. до наступления периода сезонного повышения заболеваемости, затем наблюдали еще 3 мес. В итоге за период наблюдения (6 мес.) в группе принимавших ОМ-85 фиксировалось меньшее количество заболевших ОРИ в осенне-зимний период по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у заболевших из группы принимавших ОМ-85 фиксировалось более легкое течение заболевания, не назначалась антибактериальная терапия, что позволило избежать дисбиоза, а выздоровление наступало быстрее, чем в группе плацебо.

Другое рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное также в Мексике, было направлено на изучение эффективности двух курсов ОМ-85 в снижении рецидивов ОРИ у детей в возрасте от 1 года до 12 лет (54 ребенка), имеющих в анамнезе более 3 заболеваний ОРИ в течение 6 мес. В первой группе дети получали лиофилизат ОМ-85 по 3,5 мг, а в другой – плацебо в течение 10 последовательных дней каждого месяца на протяжении 3 мес., затем повторяли через 6 мес. после начала исследования (т. е. 7, 8 и 9-й мес.). За время исследования было зафиксировано снижение количества случаев ОРИ в группе ОМ-85 против группы плацебо. Также фиксировалось снижение общей продолжительности заболевания на 45% в группе ОМ-85 по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) [9]. Через 12 мес. большинство пациентов, получавших ОМ-85, перенесли заболевание менее 6 раз в год, тогда как большинство пациентов, получавших плацебо, заболели ОРИ более 6 раз. Результаты исследования подтвердили влияние ОМ-85 на снижение частоты ОРИ, тяжести их течения и необходимости назначения других лекарственных препаратов, в т. ч. антибиотиков, в долгосрочной перспективе. Профессор подчеркнула, что, конечно, это не значит, что всем пациентам необходимо назначать ОМ-85 для профилактики и лечения ОРИ, а стоит обращать внимание именно на детей с рецидивирующими заболеваниями, и таких у каждого педиатра не менее 25% на участке.

Достаточно часто в практике педиатра встречаются дети с рецидивирующим риносинуситом, что позволило провести проспективное рандомизированное двойное слепое исследование 56 детей в возрасте от 18 мес. до 9 лет, в котором изучались эффективность и безопасность сочетания ОМ-85 + амоксициллин/клавуланат ( $n = 26$ ) в сравнении с плацебо + амоксициллин/клавуланат ( $n = 30$ ) для лечения подострого синусита в начальной фазе, а также действие ОМ-85 по профилактике хронических инфекций респираторного тракта в сравнении с плацебо. У зарегистрированных пациентов синусит характеризовался выделениями из носа или постназального канала, заложенностью носа, кашлем, неприятным запахом изо рта, эритемой слизистой оболочки носа, лихорадкой и

посторбитальной цефалгией. Состояние считалось подострым, если симптомы продолжались от 30 до 90 дней. С 1-го мес. пациенты были рандомизированы на группу принимавших ОМ-85 3,5 мг и группу плацебо, принимали препарат раз в день в течение 10 дней + 40/10 мг/кг амоксициллина/клавуланата 3 раза в день в течение 21 дня. В последующие 2 мес. пациенты получали ОМ-85 или плацебо один раз в день в течение 10 дней в месяц. Уменьшение симптомов синусита происходило значительно быстрее и было более выраженным в группе с ОМ-85 по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ), результаты фиксировались на 3-й и 15-й дни [10]. Кроме того, наблюдалось снижение рецидивов заболевания в последующее время, что демонстрирует не только профилактический, но и лечебный эффект ОМ-85.

Профессор еще раз напомнила о необходимости снижения факторов риска, провоцирующих ОРВИ, и применения вакцинации, при этом продемонстрировала результаты проспективного рандомизированного слепого исследования, где вакцинацию применяли совместно с препаратом ОМ-85 [11]. Исследование проводилось в Италии с целью изучения влияния ОМ-85 на иммуногенность инактивированной вакцины против гриппа (IV), в него было включено 68 детей в возрасте 3–5 лет с рецидивирующими ОРВИ. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: группу ОМ-85 + вакцина и группу только с вакцинацией. ОМ-85 3,5 мг вводили каждый день в течение первых 10 дней в течение 3 мес. подряд. Пациенты обеих групп были вакцинированы. Те, кто были в группе «ОМ-85 + вакцина», получали вакцину через  $15 \pm 2$  дня после окончания первого 10-дневного курса ОМ-85. Результаты указали на эффективность применения ОМ-85 перед вакцинацией, пациенты этой группы имели преимущества: меньшее количество случаев ОРВИ, в данной группе оно составило 20%, а во второй группе – 31% ( $p < 0,05$ ), меньший показатель назначения курсов антибиотиков – 0,5 против 1,8 ( $p < 0,05$ ). Было отмечено сокращение времени отсутствия в школе по болезни (3,2 против 6,6;  $p < 0,05$ ).

Далее профессор остановилась на двойном слепом исследовании, которое провели с целью подтверждения результатов предыдущих исследователей. В нем наблюдались дети в возрасте от 1 до 6 лет с рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей [12]. Пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа – получали ОМ-85 10 дней в месяц в течение 3 мес., затем еще 3 мес. по этой же схеме – плацебо, 2-я группа – получали ОМ-85 10 дней в месяц в течение 6 мес. и 3-я группа – получали плацебо 10 дней в месяц в течение 6 мес. Результаты показали, что в группах детей, принимавших ОМ-85, было преимущество в снижении количества эпизодов ОРВИ, особенно вирусной этиологии, и уменьшение случаев возникновения острого отита. Особенно явное преимущество наблюдалось в группах с рецидивирующими заболеваниями.

Исследователи решили проверить действие ОМ-85 у детей 3–6 лет, страдающих рекуррентными респираторно-вирусными заболеваниями с раннего возраста.

Профессор Эспозито продемонстрировала результаты собственного исследования, в котором принимали участие 400 детей. Препарат назначали детям перед сезоном повышенной заболеваемости, в осенне-зимний период, в течение 2 лет и сравнивали их с детьми с похожим анамнезом, не принимавшими ОМ-85. Вновь было отмечено преимущество в состоянии здоровья детей, принимавших ОМ-85, а именно: снижение заболеваемости, уменьшение случаев назначения антибиотиков, снижение рецидивов, причем действенность препарата при его применении в следующий сезон повышенной заболеваемости сохранялась [13].

Профессор подвела промежуточные итоги. Назначение препарата ОМ-85 перед сезоном холодов снижает риск возникновения рецидивирующих респираторно-вирусных заболеваний у детей дошкольного возраста на 33–50%, кроме того, он эффективен как средство профилактики ОРВИ у пациентов с различными факторами риска, включая аллергию. Кроме того, препарат сохраняет свое действие не только в первый год использования, но и при назначении второго курса в следующем году. Препарат ОМ-85 хорошо переносится, в исследованиях не сообщалось о серьезных побочных эффектах, в т.ч. и при его назначении в комплексе с вакцинацией против гриппа [13].

Профессор привела данные еще нескольких исследований. Среди них – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по эффективности препарата ОМ-85 как средства профилактики эпизодов свистящего дыхания на фоне ОРВИ у детей. Исследование, проведенное в Турции в 2010 г., включало 100 детей с рецидивирующим течением ОРВИ и повторными эпизодами свистящего дыхания. Дети основной группы принимали ОМ-85 в течение 3 мес., результаты их лечения сравнивали с группой плацебо. В основной группе было отмечено снижение случаев эпизодов свистящего дыхания на 30–38% ( $p < 0,001$ ), эффект проявлялся с 1-го мес. лечения и сохранялся на протяжении всего года. Также уменьшилось количество случаев возникновения ринофарингитов [14]. Положительный эффект препарата ОМ-85 был продемонстрирован в годичном исследовании 136 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет с вирусным бронхолитом с симптомами бронхиальной астмы. Препарат назначался вместе со стандартной терапией (глюкокортикоиды, аминофиллин, антибиотики) в течение 10 дней в период острой фазы заболевания, затем в течение 10 дней во 2-й и 3-й мес., что позволило снизить продолжительность бронхолита (на 62%,  $p < 0,037$ ) и частоту возникновения симптомов астмы (на 56%,  $p < 0,032$ ) по сравнению с группой принимавших только стандартную терапию [15]. Доказана эффективность и переносимость ОМ-85 в клинической практике в качестве средства комплексного лечения и профилактики ОРВИ. Профессор продемонстрировала основные исследования и результаты, где ОМ-85 применялся в остром периоде респираторной инфекции (табл.). Было отмечено, что применение ОМ-85 в комплексном лечении приводит к улучшению иммунологических показателей, сокращению про-

- **Таблица.** Исследования, в которых ОМ-85 применялся в комплексном лечении ОРВИ у детей
- **Table.** Studies in which OM-85 was used in comprehensive treatment of children with ARVI

Автор, год	Исследование	Показания	Результаты
Liu, 2017	Рандомизированное клиническое плацебо-контролируемое исследование, 124 ребенка, ОМ-85 14 дней в острый период	Острый бронхит	Сокращение продолжительности заболевания, повышение эффективности стандартной терапии, улучшение иммунологических показателей (ИНФ- $\gamma$ , бета-дефенсин, IgA, IgG)
Рябова, 2016	Рандомизированное контролируемое исследование, 40 пациентов, ОМ-85 10 дней в острый период	Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	Более выраженное снижение симптомов заболевания, увеличение продукции секреторного IgA, снижение риска назначения антибиотиков
Gomez Barreto, 1998	Рандомизированное клиническое плацебо-контролируемое исследование, 56 детей, ОМ-85 в острый период+продолжение профилактическим курсом	Подострый синусит	Сокращение продолжительности заболевания, снижение выраженности симптомов, уменьшение повторных заболеваний
Berber, 1996	Открытое исследование, 587 детей, ОМ-85 в острый период+продолжение профилактическим курсом	ОРВИ (преимущественно фарингит и тонзиллит и бронхит)	Уменьшение продолжительности заболевания, количества новых эпизодов ОРВИ, курсов антибиотиков
Zagar, 1988	Рандомизированное клиническое плацебо-контролируемое исследование, 55 детей, ОМ-85 в острый период+продолжение профилактическим курсом	Острое обострение хронического синусита	Ускорение исчезновения текущих клинических проявлений риносинусита, снижение частоты и продолжительности других инфекционных эпизодов, увеличение концентрации IgA в сыворотке крови

должительности заболевания, выраженности симптомов, уменьшению количества повторных инфекций, количества курсов антибиотиков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, профессор Эспозито подчеркнула, что результаты проведенных исследований подтверждают эффективность препарата ОМ-85 в лечении детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (хронический синусит, подострый синусит, фарингит и тонзиллит, бронхит и др.). Он способствует ускорению выздоровления, снижает риск возникновения бактериальных осложнений ОРВИ и предотвращает назначение или сокращает продолжительность приема антибиотиков, а также эффективен при профилактике данных заболеваний. Клинические эффекты препарата достигаются за счет разностороннего физи-

ологического влияния ОМ-85 на иммунитет – реакции врожденного и адаптивного иммунитета, что повышает сопротивляемость и вирусам, и бактериям. Препарат ОМ-85 способствует улучшению иммунологических показателей (ИНФ- $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ , бета-дефенсин, IgA, IgG), снижению выраженности воспаления. ОМ-85 не имеет ограничений по количеству назначений в течение года. Очень важно определить идеальный период для назначения. В отношении профилактики конец лета – начало осени – идеальный временной период для применения ОМ-85 курсом по 10 дней на протяжении 3 мес. с целью снижения риска инфекций. Если говорить о комплексном лечении ОРВИ, то препарат рекомендуется применять с начала заболевания с целью снижения бактериальных осложнений, а после заболевания может быть продолжено применение профилактическим курсом.



Подготовила Юлия Чередниченко

## Список литературы / References

1. Esposito et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;(18):198–209.
2. Mincham K. et al. Transplacental immune modulation with a bacterial-derived agent protects against allergic airway inflammation. *J Clin Invest*. 2018. doi: 10.1172/JCI122631.
3. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- $\beta$  production and inflammasome activity. *Scientific Reports*. 2017;(7):1–9.
4. Parola C. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- $\kappa$ B and MAPK dependent pathway. *PLoS one*. 2013;8(12).
5. Pasquali C. et al. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Frontiers in medicine*. 2014;(1):41.
6. Jara-Pérez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clinical therapeutics*. 2000;22(6):748–759.
7. Selwyn B. on behalf of the coordinated data group of Bostid researchers. Comparisons among countries: the epidemiology of acute respiratory infections in young children: comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis*. 1990;12(8):870–888.
8. Cohen A.J. et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2005;68(13–14):1301–1307.
9. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(6):1742–1748.
10. Gomez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergologia et immunopathologia*. 1998;26(1):17–22.
11. Esposito S. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014;32(22):2546–2552.
12. Esposito S. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1):284.
13. Esposito S. et al. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(6):1065.
14. Razi C.H. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(4):763–769.
15. Han R.F. et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(10):2151–2155.