

МЕСТО БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В России около 40% взрослого населения имеют проявления иммунного дисбаланса, приводящие к атипичному, затяжному и рецидивирующему течению респираторных инфекций. Медикаментозное лечение, осуществляемое в комплексе лечебных мероприятий, во многом зависит от состояния иммунной системы. Снижение ее функции приводит к уменьшению эффективности этиотропного лечения. Современные свойства течения респираторных заболеваний и новые данные об иммунной системе делают особенно актуальной проблему выбора эффективного иммунокорректирующего препарата. Неспецифическая профилактика инфекций дыхательных путей иммуномодуляторами вызывает растущий научный интерес, в т. ч. и бактериальными лизатами. К этим препаратам относится Бронхо-Ваксом, применение которого снижает заболеваемость ОРИ, а также число обострений хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Профиль же безопасности Бронхо-Ваксома сопоставим с плацебо.

Ключевые слова: ОРИ, профилактика, бактериальные лизаты, Бронхо-Ваксом

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются большой социальной проблемой, т. к. ежегодно они приводят к временной утрате трудоспособности большого числа людей, что приносит значительный экономический ущерб. По данным Минздрава России, ОРИ занимают 1-е место в структуре инфекционной патологии, на их долю приходится 80–90% всех ее случаев. Наиболее сложно эти заболевания протекают у пациентов с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, у которых уже имеется хроническая иммуносупрессия, которая возникает на фоне различных хронических заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, сахарный диабет, хронические заболевания печени и почек и др.) [1, 2]. Грипп, ОРИ и острые респираторные заболевания (ОРЗ) (термин, под которым объединяют комплекс острых и обострений хронических вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей) занимают значительное место в структуре заболеваемости населения, особенно в педиатрии, в среднем за год взрослый болеет ОРИ не реже 2–3 раз, дети до 6–10 раз. ОРИ вызывается разнообразными возбудителями. Заболеваемость респираторными инфекциями продолжает расти, особенно в крупных

городах. Это объясняют широким распространением вторичных иммунодефицитов, в частности т. н. спонтанных, при которых отсутствует явная причина нарушения иммунной реактивности. По-видимому, в данном случае к развитию вторичной патологии иммунитета приводит целый комплекс факторов, включая неблагоприятную экологическую обстановку, социальные факторы, в т. ч. неполноценное питание, накопление в популяции точечных мутаций, приводящих к ослаблению тех или иных функций ферментов и клеточных структур и др. [3–5].

■ По данным Минздрава России, ОРИ занимают 1-е место в структуре инфекционной патологии, на их долю приходится 80–90% всех ее случаев

Существующие методы лечения острых респираторных заболеваний предполагают воздействие на различные звенья патологического процесса. В частности, применяющиеся в настоящее время препараты позволяют не только воздействовать непосредственно на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические.

Исследования показали, что более чем в 70% случаев больным, обращающимся в поликлинику по поводу ОРЗ, назначаются системные антибиотики. Однако наряду с полезным бактерицидным или бактериостатическим действием при этом наблюдаются побочные эффекты. Например, известно иммуносупрессивное действие антибиотиков, связанное с воздействием бактериальных токсинов, освобождающихся при разрушении бактерий. В результате использования ряда системных антибиотиков широкого спектра происходит резкое ингибирование биохимической активности кишечной микрофлоры, сопровождающееся выраженным нарушением микробиоценоза кишечника и развитием дисбиотического состояния. Восстановление этих нарушений затягивается на многие месяцы и требует специальной корригирующей терапии. Широкое применение системных антибиотиков, нередко без должных на то оснований, особенно с использованием неадекватно малых доз, и недостаточное по продолжительности, приводит к появлению резистентных к данному антибиотику штаммов возбудителей, воздействие на которые в последующем потребует разработки новых, еще более эффективных антибактериальных средств. Нельзя не учитывать также отсутствие возможности немедленной идентификации возбудителя инфекции, в частности проведения дифференциального диагноза между бактериальным и вирусным поражением верхних дыхательных путей. Наконец, при проведении системной антибиотикотерапии резко повышается риск развития побочных эффектов и аллергических реакций [6–9].

В последние годы среди иммуномодулирующих препаратов особый интерес вызывают лизаты бактерий. Лизаты бактерий могут быть системного (Бронхо-Ваксом, Бронхо-Мунал, Рибомунил, Рузам, ВП-4 и др.) или преимущественно топического действия (ИРС-19, Имудон). Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуномодулирующее). Необходимо отметить, что специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных возбудителей респираторных заболеваний выгодно отличается от неспецифической иммуно-

стимуляции своей целенаправленностью и эффективностью. Существуют вакцины против пневмококка, гемофильной палочки и др., ежегодно появляются новые вакцины против вируса гриппа, стафилококка. Однако против большинства респираторных патогенов вакцин не существует, не говоря уже об отсутствии поливакцин с антигенами основных возбудителей респираторных инфекций.

■ Бактериальные лизаты способны возместить недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему

Кроме того, для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость, а специфический иммунитет против них непродолжителен. Поэтому большое значение приобретают т. н. вакциноподобные препараты, действие которых направлено на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций дыхательных путей. В связи с этим в последние годы для лечения и профилактики респираторных инфекций широкое применение получили иммунокорректоры бактериального происхождения, прежде всего бактериальные лизаты, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкретных возбудителей. Особо следует подчеркнуть, что бактериальные лизаты можно назначать даже в острый период заболевания. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной (антибактериальной) терапией. Бактериальные лизаты способны возместить недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему. Потому в клинической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия, к которым относится Бронхо-Ваксом (OM Pharma SA, Женева, Швейцария), представляющий собой лиофилизированный лизат 8 бактерий,

наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans*. В основе механизма действия бактериальных иммуномодуляторов лежит активация факторов врожденного иммунитета с последующим запуском адекватных реакций адаптивного иммунитета. Следует также отметить, что бактериальные иммуномодуляторы инициируют иммунный ответ за счет естественных механизмов активации. Это достигается благодаря

■ В острый период респираторных инфекций назначение препаратов эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной (антибактериальной) терапией

тому, что входящие в состав препаратов компоненты мембраны клеточной стенки бактерий распознаются теми же механизмами, что и инфекционные возбудители. В основе действия Бронхо-Ваксома лежит активирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки, расположенные в лимфоидной ткани кишечника (пейеровы бляшки). Через кровеносные и лимфатические пути, стимулированные антигенами лизата, В-лимфоциты мигрируют в респираторный тракт, где созревают в

плазматические клетки, продуцирующие антитела соответствующей антигенной специфичности. Согласно имеющимся данным, Бронхо-Ваксом обладает следующими позитивными эффектами на разные звенья иммунного ответа:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в т. ч. альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток (натуральные киллеры);
- увеличивает выработку важнейших цитокинов: INF-гамма, IL-1, 2, 6, 8 (ИЛ-1, 2, 6, 8), TNF-альфа (фактор некроза опухолей), нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E2, альфа-интерферона;
- улучшает взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Рисунок 1. Количество эпизодов обострений инфекций дыхательных путей [28]

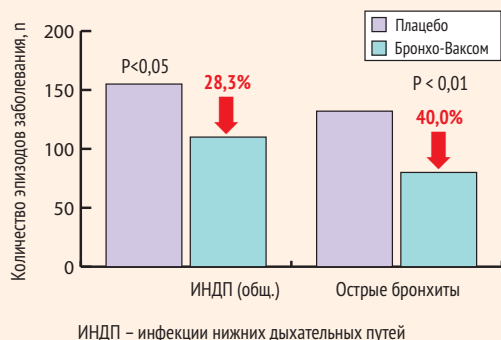
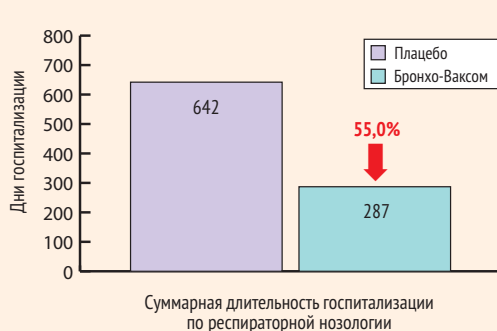


Рисунок 2. Суммарная длительность госпитализации по респираторной нозологии [25]



Все это приводит к тому, что Бронхо-Ваксом не просто стимулирует, а моделирует иммунитет, обладает вакцинирующим эффектом, системным иммуномодулирующим действием, вызывает не только антигеноспецифический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы [10–17].

Бронхо-Ваксом относится к хорошо изученным в клинике препаратам с доказанной при помощи рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. При этом большинство клинических исследований эффективности и безопасности препарата было проведено среди детей, страдающих частыми респираторными инфекциями, а также взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хроническим бронхитом (ХБ).

Высокий клинический эффект Бронхо-Ваксома был выявлен и у взрослых пациентов. Во многих плацебо-контролируемых исследованиях была показана его терапевтическая эффективность у 40,0–74,5% больных ХБ и ХОБЛ [26, 27]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором приняло участие 354 пациента пожилого возраста, было показано, что Бронхо-Ваксом на 40% уменьшил частоту острых бронхитов у взрослых больных с ХОБЛ и на 28% снизил общее количество инфекций нижних дыхательных путей

(рис. 1) [28]. Применение Бронхо-Ваксома в целях профилактики обострений заболевания в двойном слепом исследовании у 381 пациента с ХОБЛ обеспечило уменьшение на 30% риска госпитализации больных, на 55% длительности их госпитализации (рис. 2) и, следовательно, стоимости лечения пациентов [25]. Таким образом, применение бактериальных лизатов у взрослых и пожилых пациентов с ХБ и ХОБЛ, в частности препарата Бронхо-Ваксом, сокращает частоту развития и обострений ХБ и ХОБЛ, тем самым уменьшает риск быстрого прогрессирования воспалительного процесса в органах дыхания, снижает частоту реинфекции при частых ОРЗ, способствует нормализации функции иммунной системы, системно и местно воздействуя на специфический и неспецифический иммунитет. В исследовании Soler et al. Бронхо-Ваксом статистически значимо уменьшает количество обострений у пациентов с ХБ или ХОБЛ I и II степени, в особенности у бывших курильщиков (рис. 3), а также у пациентов с частыми обострениями (не менее двух в течение 6-месячного периода исследования, считая от обострения на момент набора в исследование) [30]. Важно отметить, что применение Бронхо-Ваксома также снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств, особенно антибиотиков (рис. 4), что позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних,

Рисунок 3. Среднее количество обострений ХОБЛ на 1 пациента (бывшие курильщики) за 6 месяцев [26]

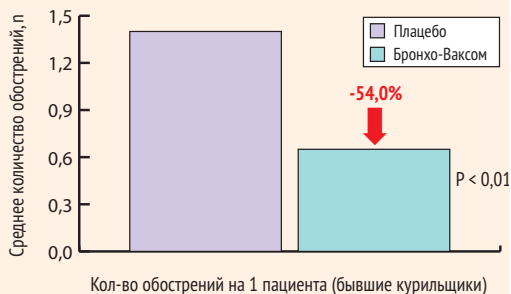
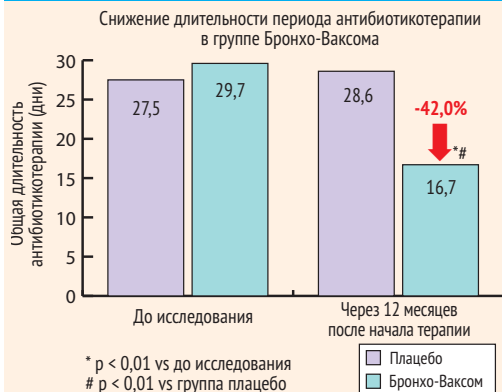


Рисунок 4. Средняя длительность периода терапии антибиотиками у пациентов с ХБ и ХОБЛ [30]



появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибиотикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение пациентов [26–29].

Одним из самых важных свойств Бронхо-Ваксома является его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности [30].

Необходимо отметить, что назначение одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций. Важно проводить профилактические курсы 2 раза в год в весенне-осенний период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение бактериальных лизатов (Бронхо-Ваксом) сокращает частоту реинфекции ОРИ, обострений заболеваний респираторной системы, сокращает частоту обострений хронических забо-

леваний ЛОР-органов (ринита, синусита, ларингита, отита), уменьшает риск быстрого прогрессирования воспалительного процесса в легких, снижает число обострений бронхиальной астмы, ХБ и ХОБЛ. Применение Бронхо-Ваксома снижает потребность в назначении антибиотиков, что позволяет избежать иммуносупрессивного действия антибиотиков, появления устойчивых штаммов и развития других осложнений антибиотикотерапии. Препарат хорошо переносится и практически не вызывает значимых побочных эффектов. Высокий профиль безопасности позволяет его назначать и детям с 6-месячного возраста, и пожилым пациентам. Клиническая эффективность Бронхо-Ваксома подтверждена многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями зарубежных и отечественных исследователей и имеет хорошую доказательную базу.



ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2007. №1 (166). С. 50–51.
2. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. // Вакцинация. 2008. №5. С. 3–5.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
4. Red Book: 2006. Report of the Committee on Infection Diseases. 25rd: American Academy of Pediatrics, 2006.
5. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций у часто болеющих детей (результаты многоцентрового исследования по программе ЧИБИС) // Педиатрия. 2006. №1. С. 24–27.
6. Jacobs R.F. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections // Pediatr. Infect. Dis. J. 2000. №19(9). P. 938–943.
7. Лучихин Л.А. ОРВИ-современные подходы к лечению и профилактике // Лечащий врач. 2002. №1–2. С. 12–16.
8. Фисенко В.П. Безопасность и токсичность мультисимптомных средств от простуды и гриппа в преддверии холодного сезона // Фармацевтический вестник. 24 сент. 2002 г. №28.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под общ. ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004. С. 104–110.
10. Debbas N., Derenne J.P. Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly // Lung. 1990. Vol. 168. P. 737–740.
11. Emmerich B. et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T-lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory Immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables // Respiration. 1990. Vol. 57. P. 90–99.
12. Keul R., Roth M., Papakonstantinou E. et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsive element // Thorax. 1996. №51 (2). P. 150–154.
13. Mauel J. Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV // Respiration. 1994. Vol. 61. P. 8–15.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.