

ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства

О. В. Калюжин

Стимуляторы противoinфекционной защиты достаточно широко используются практикующими врачами с целью неспецифической профилактики респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний дыхательных путей. В условиях дефицита эффективных противовирусных средств и экспансии антибиотикорезистентных форм патогенов возрастает востребованность иммуностимуляторов не только как инструмента предотвращения инфекций, но и как средств, повышающих эффективность комплексного лечения текущего эпизода респираторного заболевания. В этой связи увеличивается актуальность рационального выбора действенного и безопасного средства среди огромного числа зарегистрированных в России иммуностропных препаратов. Задача усложняется тем, что инструкции по медицинскому применению разных иммуностимуляторов во многом дублируют друг друга, а отечественные научные обзоры, учебные издания, клинические руководства и консенсусные документы зачастую содержат рекомендации по использованию различных по происхождению и эффективности препаратов. При этом порядок изложения и объем информации о каждом из иммуностимуляторов в сформулированных рекомендациях далеко не всегда зависят от степени доказательств их эффективности/безопасности и изученности молекулярных механизмов фармакологического действия.

Дискуссионность многих принципиальных вопросов иммунотерапии и иммунопрофилактики респираторных инфекций на фоне несбалансированного потока рекламы и научной/учебной информации порождает ошибки трех родов: 1) недооценка целесообразности применения иммуностропных средств вплоть до их полного игнорирования; 2) нерациональный выбор препаратов с недоказанной (недостаточно доказанной) эффективностью; 3) необоснованное применение иммуномодуляторов в ситуациях, не требующих иммунокоррекции.

Цель обзора — осветить доказательства и механизмы профилактической и терапевтической эффективности бактериального лизата ОМ-85 (Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом) как одного из наиболее изученных и апробированных иммуностимуляторов/иммуномодуляторов через призму основных критериев, которыми должен руководствоваться практикующий врач при выборе иммуностропных средств.

В настоящей статье термином «иммуномодуляторы» обозначены препараты, которые, обладая потенциалом разнонаправленного действия на выраженность иммунных реакций, при клиническом использовании в конечном итоге увеличивают эффективность противoinфекционной защиты. В рамках этого обзора, адресованного в первую очередь терапевтам, педиатрам, инфекционистам и оториноларингологам, иммуномодуляторы рассматриваются единым блоком с иммуностимуляторами.

Востребованность новой клинически ориентированной классификации иммуностимуляторов/иммуномодуляторов

Получившая наибольшее распространение и признание классификация иммуностимуляторов/иммуномодуляторов по происхождению [1] в ее разных модернизированных вариантах [2–4] четко и понятным образом систематизирует иммуностропные препараты, но не содержит прямых подсказок для лечащего врача в плане приоритетного выбора в конкретных клинических ситуациях. Например, вряд ли можно ожидать, что дифференциальным критерием выбора для терапевта или педиатра станет информация о том, что иммуностимулятор либо имеет природное растительное происхождение, либо является химически чистым синтетическим препаратом. В этом отношении классификация иммуностимуляторов по ключевым векторам и мишеням фармакологических эффектов (стимуляторы фагоцитоза, «тимомиметики», «индукторы интерферонов» и т. д.) также в недостаточной степени ориентирует лечащего врача. Сферы показаний к применению разных по механизмам/мишеням действия препаратов часто пересекаются либо вообще мало отличаются, а лабораторные особенности иммунных расстройств без учета конкретной клинической ситуации являются недостаточным основанием как для назначения, так и для выбора иммуномодулятора. Более того, многогранность взаимосвязей разных компонентов иммунной системы приводит к тому, что вне зависимости от исходных мишеней биологического действия иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность разных составляющих иммунитета [4].

Представляется целесообразным модернизировать существующие классификации иммуностимуляторов/иммуномодуляторов с ориентацией на клиническую практику.

В основе новой классификации логично использовать следующие критерии, облегчающие рациональный выбор стимулятора противoinфекционной защиты:

- 1) известность и технологическая воспроизводимость структуры и/или состава активных ингредиентов (критерий призван в первую очередь разграничить иммуностимуляторы с известными биологически активными молекулами или компонентами от препаратов без активных молекул, таких как гомеопатические и «релиз-активные» средства);
- 2) изученность механизмов фармакологических эффектов с градациями: предполагаемые механизмы → раскрытые клеточные механизмы → раскрытые молекулярные механизмы (детальная изученность механизмов действия существенно повышает значимость доказательств клинической эффективности и минимизирует риск введения в заблуждение практикующего врача данными, полученными в клинических испытаниях недостаточного качества и/или объема);
- 3) физиологичность действия (способность препарата не просто «удивлять»/«возмущать» иммунную систему, а воспроизводить или восстанавливать естественный ход закрепленных эволюцией защитных реакций организма) [5];
- 4) уровень доказательств клинической эффективности с обязательным разграничением доказательной базы для терапевтического и профилактического применения препаратов.

Такой подход к классификации иммуностимуляторов/иммуномодуляторов необходим для того, чтобы сфокусировать лечащего врача в первую очередь на препаратах, которые имеют: а) известную структуру/состав; б) раскрытые и понятные экспертам молекулярные механизмы действия; в) высокий уровень доказательств эффективности; г) восстанавливают или воспроизводят естественный противoinфекционный ответ.

Конечно, не исключается возможность применения препаратов с не полностью раскрытыми или лишь предполагаемыми механизмами действия, но только при наличии убедительных доказательств их клинической действенности и безопасности, а также при отсутствии либо недостаточной эффективности приемлемых в этой клинической ситуации иммуностимуляторов, обладающих более понятным влиянием на биохимические события, лежащие в основе иммунного ответа.

Бактериальные иммуномодуляторы: в фокусе — бактериальные лизаты

Через призму сформулированных выше критериев среди многочисленных иммунотропных препаратов явно выделяется группа бактериальных иммуномодуляторов, к которым относятся бактериальные лизаты, их фракции, синтетически воспроизведенные и/или очищенные природные компоненты бактериальных клеток и некоторые пробиотики. Все эти препараты обладают раскрытыми клеточными и в большинстве случаев молекулярными механизмами фармакологического действия, известной и воспроизводимой структурой или составом. Кроме того, бактериальные сигналы являются естественными и филогенетически древними стимулами для нашей иммунной системы, которая воспринимает их с помощью антиген- или паттернраспознающих рецепторов. Вместе с тем бактериальные препараты существенно отличаются по уровню доказательств их клинической эффективности, и лидерами в этом отношении сегодня являются лизаты бактерий [6].

История использования бактериальных лизатов как иммуностимуляторов начинается с конца XIX века, а первые исследования их эффективности для модуляции иммунного ответа в дыхательных путях датируются 1960-ми годами, когда была показана действенность лизатов возбудителей респираторных инфекций у больных с бронхиальной астмой [7–9]. В 1970-х годах опубликованы первые работы, доказывающие целесообразность применения бактериальных лизатов (как правило, поливалентных, то есть полученных путем разрушения нескольких видов/штаммов бактерий, поражающих дыхательные пути) для снижения частоты и тяжести респираторных инфекций [10]. В это же время были сформулированы и клинически апробированы подходы к топическому применению бактериальных лизатов для лечения воспалительных заболеваний непосредственно в зоне первичной доставки препарата в организм [11].

Иммуностимулятор, полученный в результате разрушения бактериальных клеток, содержит как большое число видо-, тип- и штаммоспецифических антигенов (АГ), так и ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (ММП), благодаря чему способен не только индуцировать/активировать адаптивный ответ против бактерий, АГ которых входят в состав препарата, но и потенцировать врожденные механизмы защиты от этих и множества других патогенов, принадлежащих самым разнообразным таксономическим группам. ММП обладают многогранным стимулирующим действием в отношении эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов врожденного иммунитета) и, кроме того, выполняют роль адъювантов, то есть усиливают адаптивный (АГ-специфический) ответ.

Для предотвращения и комплексного лечения инфекций дыхательных путей, полости рта и ЛОР-органов могут быть использованы лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний указанных локализаций, в различных лекарственных формах и с разными путями введения в организм. В этом отношении рассматриваемую группу иммуностимуляторов можно условно разделить на препараты с преимущественно системным иммуностимулирующим действием, основные фармакологические эффекты которых реализуются вдали от зоны первичной доставки бактериальных АГ и ММП, и топические бактериальные лизаты, действующие главным образом непосредственно в местах введения препарата. Не вызывает сомнений принципиальная состоятельность различных путей доставки в организм бактериальных лизатов для активации мукозального

иммунитета в респираторном тракте и обоснованность использования для этой цели разных лекарственных форм. В недавних публикациях уже освещались особенности лизатов бактерий в формах для сублингвального [12] и интраназального введения, а также для рассасывания во рту [13]. В свете вновь сформулированных критериев выбора, в первую очередь с учетом объема и качества доказательств эффективности, в настоящей статье фокус смещен на пероральные формы (для доставки в кишечник) бактериальных лизатов, а именно на OM-85 как, пожалуй, наиболее изученный стимулятор противoinфекционной защиты в дыхательных путях.

Ключевые механизмы иммуотропного действия OM-85, обеспечивающие профилактические и терапевтические эффекты этого иммуностимулятора

Фармакологическая активность перорального стандартизованного лиофилизата лизатов 8 видов бактерий OM-85 (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) обусловлена системными механизмами [14]. В реализации фармакологических эффектов этого препарата ключевое значение имеет доставка бактериальных АГ и МАМП к М-клеткам пейеровых бляшек кишечника. Именно эти клетки являются первыми клеточными мишенями пероральных лизатов. Далее М-клетки обеспечивают трансцеллюлярную доставку АГ и паттернов дендритным клеткам пейеровых бляшек, которые в свою очередь активируются и представляют бактериальные АГ для Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжеечных лимфатических узлах.

Следует отметить, что в первичном захвате микробных компонентов из просвета желудочно-кишечного тракта участвуют и другие клетки. Во-первых, дендритные клетки способны высовывать свои отростки между энтероцитами или непосредственно через трансцеллюлярные поры в М-клетках на поверхность эпителия и осуществлять так называемый «перископинг» и забор образцов из просвета кишечника. Во-вторых, энтероциты и бокаловидные клетки способны к апикальному эндоцитозу, эндосомальному транспорту и базальному экзоцитозу АГ и МАМП, доставляя таким образом микробные молекулы к иммунокомпетентным клеткам собственной пластинки слизистой оболочки [15].

В эксперименте и клинике доказано, что инициация адаптивного иммунного ответа в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишки, приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (IgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Это связано с миграцией АГ-примированных В-клеток и, возможно, нагруженных бактериальными АГ дендритных клеток из кишечника в дыхательные пути.

Вполне объяснима эволюционная целесообразность формирования механизмов этого феномена, известного как иммунная солидарность слизистых. Большое количество возбудителей респираторных инфекций проглатываются с мокротой или отделяемым носоглотки, что ввергает патогенов в нетипичную для них агрессивную среду (соляная кислота, пищеварительные ферменты, желчные кислоты), в результате чего они погибают. Такой вариант неспецифического уничтожения микробов внутри зараженного организма имеет неоспоримое преимущество над эвакуацией патогенов в результате кашля, чихания и отхаркивания в том, что не увеличивает вероятность инфицирования окружающих. Проглоченные и убитые патогены достигают в разной степени деградации пейеровых бляшек. Такие устойчиво повторяющиеся в течение длительной эволюции млекопитающих, в том числе человека, сигналы от возбудителей респираторных инфекций вне дыхательных путей не могли не отразиться на филогенезе миграционных путей созревающих В-клеток, примированных АГ респираторных патогенов в пейеровых бляшках кишечника и брыжеечных лимфатических узлах.

Пероральные бактериальные лизаты, помимо стимуляции мукозального IgA-опосредованного адаптивного иммунитета в дыхательных путях, повышают уровень системно циркулирующих антител разных изотипов к соответствующим бактериальным антигенам.

Подчеркнем, что терапевтические и профилактические защитные эффекты OM-85 по своей микробно-таксономической направленности выходят далеко за рамки тех патогенов, лизаты которых входят в состав этого иммуностимулятора. Липополисахариды, пептидогликаны, липопептиды, фрагменты бактериальной ДНК и другие МАМП в составе OM-85 стимулируют врожденные звенья иммунного ответа в отношении любых патогенов вне зависимости от их таксономической принадлежности [14].

При превентивном применении OM-85 можно рассчитывать на длительную (как минимум несколько месяцев) устойчивость к респираторным инфекциям не только за счет формирования адаптивной иммунной памяти к конкретному перечню патогенов, АГ которых входят в состав этого препарата, но и, как следствие, индукции состояния тренированного иммунитета — стойкой повышенной сопротивляемости разным вирусным и бактериальным инфекциям в результате эпигенетического репрограммирования клеток врожденной иммунной системы [16].

В отличие от адаптивных механизмов, индуцируемых OM-85, активация врожденного иммунитета происходит достаточно быстро: в течение первых часов после перорального приема этого иммуностимулятора. Это оправдывает терапевтическое применение OM-85 на фоне текущего эпизода инфекции дыхательных путей или ЛОР-органов, когда требуется быстрая стимуляция противoinфекционной защиты. Кроме того, раннее назначение

этого иммуностимулятора при острой или обострении хронической респираторной инфекции целесообразно в связи с тем, что начало адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 (4–5 сутки от начала приема) по времени будет совпадать со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций.

Циркулирующий среди практикующих врачей миф о нецелесообразности дополнительного введения бактериального лизата в острую фазу бактериальной респираторной инфекции или при хронической колонизации слизистых оболочек патогенными бактериями опровергался ранее [13]. При инвазии патогенов иммунная система человека действительно получает множество антигенных и других сигналов от возбудителей, которые активируют противoinфекционную защиту. Но это лишь одна сторона медали. Помимо стимуляции иммунного ответа, многие живые патогены, уклоняясь от механизмов защиты организма, посылают нам и иммуносупрессивные сигналы. Уже расшифрован целый ряд механизмов подавления бактериями противoinфекционного иммунитета. Раскрыты молекулярные события, за счет которых *S. aureus* индуцирует гибель нейтрофильных гранулоцитов [17]. Описаны медиаторы, используемые *S. pyogenes* для подавления слияния фагосом с лизосомами в макрофагах [18]. Доказана способность *S. aureus*, *M. catarrhalis* и некоторых других бактерий манипулировать естественными иммуносупрессивными сигналами макроорганизма за счет связывания рецепторов, содержащих ингибирующий мотив ITIM [19]. Кроме того, значительная доля патогенных бактерий существует в форме биопленок, где они частично скрыты от иммунной системы [20]. В совокупности эти факты говорят о целесообразности дополнительной стимуляции противoinфекционной защиты у пациентов, у которых слизистые оболочки респираторного тракта колонизированы условно-патогенными и патогенными бактериями.

Отдельно следует выделить противовирусные эффекты ОМ-85, являющиеся предметом дискуссии среди практикующих врачей. ОМ-85 через TLR2, TLR4 и, возможно, некоторые другие рецепторы стимулирует дендритные клетки, о чем свидетельствует повышение экспрессии маркеров созревания/активации и продукция ими цитокинов [21, 22]. В результате дендритные клетки, во-первых, лучше захватывают и уничтожают любые патогены, а также представляют их антигены лимфоцитам; во-вторых, продуцируют ИФН- α и ИФН- β [23], обладающие прямой виростатической активностью; в-третьих, направляют дифференцировку незрелых Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов 1-го типа, вырабатывающих ИФН- γ и ИЛ-2 [24], и тем самым стимулируют клеточные противовирусные реакции. Кроме того, ОМ-85 способствует поликлональной активации В-лимфоцитов и выработке антител, нейтрализующих вирусы, в частности вирусы гриппа [25].

В недавней работе продемонстрировано, что ОМ-85 подавляет репликацию риновирусов в культуре бронхиальных эпителиальных клеток и увеличивает жизнеспособность зараженных клеток. Расшифровывая молекулярные механизмы выявленного противовирусного эффекта, авторы обнаружили способность ОМ-85 снижать экспрессию инфицированными эпителиоцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые риновирус использует для проникновения в клетку. Кроме того, иммуностимулятор значительно увеличивал экспрессию β -дефензина и рецептора C1q-компонента комплемента, обеспечивающих более эффективный противoinфекционный ответ [26].

Доказательства профилактической эффективности ОМ-85

Эффективность ОМ-85 в предотвращении респираторных инфекций и снижении тяжести и длительности последующих обострений хронических заболеваний легких у детей и взрослых доказана в десятках рандомизированных клинических испытаний и подтверждена в серии систематических обзоров и метаанализов, в связи с чем не вызывает сомнений. В этой связи следует констатировать наивысший уровень доказательности (А) и степень (силу) вытекающих из них рекомендаций (Ia) по профилактическому применению этого иммуностимулятора.

Не вдаваясь в детали отдельных рандомизированных испытаний ОМ-85 как средства предотвращения респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких, которые были предметом неоднократного освещения в аналитических обзорах [14], отметим только основные выводы систематических обзоров/метаанализов.

В 2004 г. С. Steurer-Stey и соавт. в систематическом обзоре 13 рандомизированных клинических испытаний, включавших без малого две тысячи пациентов, подтвердили профилактическую эффективность пероральных бактериальных лизатов ОМ-85, LW-50020 и SL-04 в снижении тяжести и длительности последующих обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического бронхита. Способность бактериальных лизатов снижать частоту обострений в рамках данного систематического обзора подтвердить не удалось [27].

В 2005 г. М. D. Sprenkle и соавт. опубликовали данные еще одного систематического обзора 13 рандомизированных испытаний ОМ-85, включавших в сумме 2066 больных ХОБЛ и хроническим бронхитом. И в этом случае не удалось продемонстрировать снижение частоты обострений указанных хронических болезней, что можно объяснить высокой гетерогенностью исследований. Однако суммарные данные 3 из включенных в обзор клинических испытаний, выполненных на достаточно однородных группах больных ХОБЛ, указывали на выраженный тренд к снижению (17%) частоты обострений этого заболевания под влиянием иммуностимулятора. В 4 из 9 разнородных исследований на больных хроническим бронхитом была показана способность ОМ-85 снижать частоту обострений бронхита. Авторы в традиционной для систематических обзоров форме сделали заключение о необходимости

дальнейших рандомизированных контролируемых исследований эффективности ОМ-85 с включением большего числа испытуемых, страдающих хроническими заболеваниями легких [28].

В 2010 г. U. B. Schaad провел систематический обзор 8 рандомизированных контролируемых исследований эффективности ОМ-85 в предотвращении респираторных инфекций, которые суммарно включали 851 ребенка в возрасте 1–12 лет, перенесших в среднем около 6 эпизодов повторных респираторных инфекций в течение года, предшествующего клиническому испытанию. Показано, что ОМ-85 снижал на 26,2% частоту возникновения инфекций в течение как минимум 6 месяцев наблюдения у пациентов, имевших исходно 3 и более эпизодов респираторных инфекций в год, и подтверждена целесообразность применения этого иммуностимулятора для предотвращения респираторных инфекций у детей с высоким риском их развития [29].

B. E. Del-Rio-Navarro и соавт. в обновленной в 2012 г. версии [30] опубликованного ранее систематического обзора [6] показали, что среди 35 тщательно отобранных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований иммуностимуляторов как средств предотвращения респираторных инфекций у детей (4060 участников) наибольшего внимания заслуживают 25 работ, посвященных оценке эффективности препаратов бактериального происхождения. В 9 из них (всего 852 пациента) проанализировано влияние ОМ-85 на развитие повторных инфекций у детей и установлено почти 40-процентное снижение их частоты. Ключевым выводом этого систематического обзора явилось то, что иммуномодуляторы, в том числе ОМ-85, следует назначать детям с доказанной высокой восприимчивостью к респираторным инфекциям.

В последний (2018 г.) из доступных систематических обзоров и метаанализов на эту тему включены 53 рандомизированных клинических исследований эффективности ОМ-85 в профилактике повторных респираторных инфекций у детей (всего 4851 пациент). Установлено, что ОМ-85 снижает более чем в 2 раза частоту инфекций в сравнении с контрольной группой. Кроме того, доказаны существенное снижение потребности антибиотиков, сокращение продолжительности респираторных инфекций и таких их симптомов, как лихорадка, кашель и хрипы, увеличение уровней IgG, IgA или IgM в сыворотке крови, а также экспансия CD3⁺CD4⁺- и/или CD3⁺CD8⁺-популяций Т-лимфоцитов в периферической крови. У пациентов, получавших ОМ-85, несколько чаще наблюдались нежелательные явления, но они не были серьезными и не требовали изменения лечения [31].

Доказательства терапевтической эффективности ОМ-85

Прием бактериальных лизатов целесообразен не только на разных этапах профилактики (сезонной, экстренной внутриочаговой и экстренной постконтактной) инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, но и в комплексном лечении острой или хронической респираторной инфекции, что отражено в инструкции по медицинскому применению ОМ-85.

Можно привести положительные данные 3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний ОМ-85 в лечении разных форм риносинусита, а также одного открытого рандомизированного испытания у детей с бронхолитом, позволяющие оценить уровень доказательности как Ib, а степень рекомендаций по терапевтическому применению этого иммуностимулятора — как А.

В одной из этих работ оценивалась эффективность ОМ-85 в лечении подострого синусита и в последующем предупреждении инфекций дыхательных путей в течение 6 месяцев у 56 детей в возрасте от 18 месяцев до 9 лет. В этом исследовании под подострой формой (фазой) синусита понимали заболевание длительностью более 30 и менее 90 суток. Пациенты получали одну капсулу ОМ-85 (3,5 мг бактериальных лизатов) (n = 26) или плацебо (n = 30) ежедневно в течение 10 дней. Кроме того, обе группы принимали амоксициллин/клавуланат по 40/10 мг/кг в сутки в течение 21 дня. В следующие два месяца пациенты принимали одну капсулу ОМ-85 или плацебо 10 дней/месяц. ОМ-85 существенно сокращал период до наступления улучшения клинического состояния больных (5,56 ± 4,98 против 10 ± 8,49 суток) и ускорял их полное клиническое выздоровление (15,38 ± 8,91 против 20,28 ± 7,17 суток). На третий день терапии у пациентов основной группы выраженность симптомов синусита была в полтора раза меньше, чем в группе плацебо. Во время шестимесячного наблюдения у пациентов, получавших ОМ-85, было меньше респираторных инфекций (1,56 ± 0,3 против 2,22 ± 0,43 эпизода в пересчете на одного больного) и требовалось меньшее количество лекарств (1,47 ± 0,32 против 1,94 ± 0,42 курса в пересчете на одного больного). На этом основании авторы делают заключение, что ОМ-85 улучшает эффективность лечения подострого синусита и снижает частоту любых последующих респираторных инфекций [32].

В другой работе продемонстрирована эффективность ОМ-85 в лечении взрослых больных хроническим гнойным синуситом. Иммуностимулятор или плацебо вводили по одной капсуле ежедневно в течение 10 дней в месяц в течение 3 последовательных месяцев 284 пациентам в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования. Больных клинически обследовали при поступлении и через 1, 2, 3 и 6 месяцев после начала лечения. Рентгенологические исследования выполняли до и через 3 и 6 месяцев после старта терапии. Пациенты оценивали тяжесть своих симптомов по шкале от 0 до 4 условных единиц (у.е.): 0 = никаких симптомов, 1 = легкие симптомы, 2 = умеренные симптомы, 3 = тяжелые симптомы, 4 = очень тяжелые симптомы. Через 1 месяц лечения средняя оценка выраженности гнойных выделений из носа снизилась под влиянием ОМ-85 до 1,55 у.е., а в плацебо-группе — до 1,80 у.е. Средний показатель тяжести кашля у больных, принимавших ОМ-85, изменился за 3

месяца лечения с 2,34 до 0,85 у.е., тогда как у пациентов, получавших плацебо, — с 2,41 до 1,24 у.е. Через 6 месяцев после начала лечения под влиянием ОМ-85 субъективная оценка этого симптома уменьшилась до 0,61, а в плацебо-группе дальнейшего снижения этого показателя не наблюдалось (1,25). Кроме того, выявлены сходные закономерности регрессии головной боли и отхаркивания мокроты [33].

В третьем плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном испытании определяли эффективность ОМ-85 в лечении обострения хронического риносинусита у 51 ребенка в возрасте от 4 до 12 лет. Действенность иммуностимулятора оценивали по изменению: скорости купирования клинических симптомов (кашля, выделений из носа и нарушения носового дыхания); числа и продолжительности применения антибиотиков, секретолитиков и противокашлевых средств, а также количества и длительности эпизодов острых респираторных инфекций во время 6-месячного наблюдения; уровня IgA в сыворотке крови. У пациентов, принимавших ОМ-85, не только ускорялась регрессия текущих клинических проявлений риносинусита, но и снижались частота и продолжительность других инфекционных эпизодов, а также количество и продолжительность сопутствующего лечения по сравнению с группой плацебо. Клинические эффекты положительно коррелировали с увеличением концентрации IgA в сыворотке крови. Авторы делают вывод о терапевтической и профилактической эффективности ОМ-85 [34].

Целесообразность терапевтического применения ОМ-85 и некоторые иммунологические механизмы, лежащие в основе лечебного действия, определяли у 124 детей грудного и младшего возраста с бронхиолитом, которых случайным образом распределяли в 2 группы: 62 ребенка в возрасте $1,0 \pm 0,3$ года, получавшие стандартное лечение (контрольная группа), и 62 больных (возраст $1,2 \pm 0,5$ года), которые, кроме того, принимали ОМ-85. Терапевтический эффект сравнивали через 14 дней. ОМ-85 существенно увеличивал общую клиническую эффективность стандартного лечения, снижал долю пациентов без клинического улучшения более чем в 3 раза (с 16,1% до 4,8%), сокращал период выздоровления с $8,3 \pm 1,4$ до $5,6 \pm 1,2$ суток. Исходные уровни IgA, IgG, IgM, ИФН- γ , ИЛ-4, транскрипционного фактора NF- κ B и β -дефензина-1 (hBD-1) в сыворотке крови не отличались между группами. Стандартное лечение существенно не изменяло эти показатели, тогда как ОМ-85 повышал концентрации IgA, IgG, ИФН- γ и hBD-1 и снижал содержание ИЛ-4 и NF- κ B в сыворотке крови. Таким образом, бактериальный лизат улучшал эффективность лечения бронхиолита у детей грудного и младшего возраста [35]. Вызванные ОМ-85 иммунологические сдвиги можно трактовать как повышение эффективности антительного ответа и гуморального звена врожденного иммунитета, Th1-поляризации дифференцировки наивных Т-клеток и снижение выраженности воспаления.

Заключение

Сформулированные в настоящей работе критерии классификации иммунотропных препаратов адресованы в первую очередь практикующим врачам первичного звена здравоохранения и призваны упростить и оптимизировать выбор того или иного иммуностимулятора/иммуномодулятора в конкретной клинической ситуации. В свете этих критериев не вызывает сомнений высокая эффективность бактериальных лизатов в целом и ОМ-85 в частности как одного из наиболее изученных и апробированных иммуномодуляторов. Целесообразность выбора этого препарата для лечения и профилактики респираторных инфекций, а также для предотвращения/снижения тяжести обострений хронических заболеваний легких определяется рациональным составом, раскрытыми и понятными экспертам молекулярными механизмами действия, неопровержимой доказательной базой и физиологичностью влияния на ход противоинфекционного иммунного ответа.

Литература

1. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. 1996. Т. 74. № 8. С. 7–12.
2. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007.
3. Сепиашвили Р. И. Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16. № 1. С. 64–69.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: Фармарус Принт, 2005.
5. Калюжин О. В. Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции // Российский аллергологический журнал. 2013. № 3. С. 45–56.
6. Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (2): CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
7. Barr S. E., Brown H., Fuchs M. et al. A double-blind study of the effects of bacterial vaccine on infective asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1965; 36: 47–61.
8. Fontana V. J., Salanito A. S., Wolfe H. I., Moreno F. Hyposensitization with bacterial vaccine in infectious asthma. A double-blind study and a longitudinal study // JAMA. 1965; 193: 895–900.
9. Mueller H. L., Lanz M. Hyposensitization with bacterial vaccine in infectious asthma. A double-blind study and a longitudinal study // JAMA. 1969; 208: 1379–1383.

10. Rytel M. W., Ferstenfeld J. E., Rose H. D. et al. Efficacy of a «mixed bacterial vaccine» in prophylaxis of acute respiratory infections: possible role of interferon // American Journal of Epidemiology. 1974; 99: 347–359.
11. Lachard J., Jars G., Fourestier J. Clinical study of a new drug: Imudon, in the treatment of diseases of the oral mucosa and periodontium // Sem. Hop. Ther. 1975. Vol. 51 (3). P. 177–182 (French).
12. Калюжин О. В. Новый бактериальный лизат в терапии рецидивирующих респираторных инфекций: взгляд иммунолога // Русский медицинский журнал. 2015. № 5. С. 2–4.
13. Калюжин О. В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций // Практическая медицина. 2016. № 2–2 (94). С. 69–74.
14. 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 // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049–6958–8–33.
15. Mabbott N. A., Donaldson D. S., Ohno H., Williams I. R., Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium // Mucosal immunology. 2013; 6: 666–677. DOI: 10.1038/mi.2013.30.
16. Калюжин О. В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.
17. Nizet V. Bacteria and phagocytes: mortal enemies // J. Innate Immun. 2010; 2 (6): 505–507. DOI: 10.1159/000320473.
18. Hertzen E., Johansson L., Wallin R. et al. M1-protein dependent intracellular trafficking promotes persistence and replication of Streptococcus pyogenes in macrophages // J. Innate Immun. 2010; 2: 534–545.
19. Van Avondt K., van Sorge N. M., Meyaard L. Bacterial Immune Evasion through Manipulation of Host Inhibitory Immune Signaling // PLoS Pathogens. 2015; 11 (3): e1004644. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004644.
20. Valle J., Latasa C., Gil C. et al. Bap, a Biofilm Matrix Protein of Staphylococcus aureus Prevents Cellular Internalization through Binding to GP96 Host Receptor // PLoS Pathogens. 2012; 8 (8): e1002843. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002843.
21. Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK Dependent Pathway // PLoS ONE. 2013; 8 (12): e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
22. Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells // Immunol. Lett. 2001; 76 (1): 63–67.
23. Dang A. T., Pasquali C., Ludigs K., Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon-β production and inflammasome activity // Scientific Reports. 2017; 7: 43844. DOI: 10.1038/srep43844.
24. Huber M., Mossmann H., Bessler W. G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV // Eur. J. Med. Res. 2005; 10 (5): 209–217.
25. Pasquali C., Salami O., Taneja M. et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract // Frontiers in Medicine. 2014; 1: 41. DOI: 10.3389/fmed.2014.00041.
26. Roth M., Pasquali C., Stolz D., Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP // PLoS ONE. 2017; 12 (11): e0188010. DOI: 10.1371/journal.pone.0188010.
27. Steurer-Stey C., Bachmann L. M., Steurer J., Tramèr M. R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review // Chest. 2004; 126: 1645–1655. DOI: 10.1378/chest.126.5.1645.
28. Sprengle M. D., Niewoehner D. E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T. J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review // COPD. 2005; 2 (1): 167–175.
29. Schaad U. B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // World J. Pediatr. 2010; 6: 5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001-x.
30. Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa-Rosales F. J., Flenady V., Sienra-Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Evid. Based Child Health. 2012; 7: 629–717. DOI: 10.1002/ebch.1833.
31. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // Int. Immunopharmacol. 2018 Jan; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
32. Gómez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A., Faure A., Berber A. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children // Allergol. Immunopathol. (Madr). 1998; 26 (1): 17–22. [Article in Spanish].
33. Heintz B., Schlenter W. W., Kirsten R., Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis — a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989; 27 (11): 530–534.
34. Zagar S., Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1988; 50 (6): 397–404.
35. Liu Y. W., Dong S. H., Zhan G. Y., Tan H. Z., Peng Y. Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21 (14): 3332–3336.

О. В. Калюжин, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Контактная информация: kalyuzhin@list.ru

ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства/ О. В. Калюжин

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 77-82

Теги: иммуностропные препараты, иммуномодуляторы, противовирусное действие

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.