

Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85)

Н. С. Татаурщикова

Широко применяемым в клинической практике классом лекарственных средств являются иммуномодулирующие препараты. Однако непонимание механизмов действия, низкая степень информированности по направленности воздействия на иммунопатологию представителей разных классов иммуномодуляторов порождает мифы и кривотолки о неэффективности, опасности, «подделках»... Сложившаяся ситуация в итоге приводит к беспорядочному необоснованному применению современных препаратов из группы иммуномодулирующих средств, которые становятся в лучшем случае абсолютно бесполезными, а в худшем случае могут формировать и ряд побочных явлений. Для выбора индивидуальной лечебной траектории при наличии показаний для использования иммуномодуляторов принципиально важно следовать принципам рациональной фармакотерапии:

- 1) достаточный уровень доказательств эффективности;
- 2) достаточный уровень доказательств безопасности;
- 3) понятные точки приложения действия препарата на иммунную систему;
- 4) удобство применения (комплаентность).

При правильном выборе иммуномодулирующая терапия демонстрирует высокую клиническую эффективность, действуя избирательно на дефект системы иммунитета, не меняя его нормальных показателей.

Иммуномодулятор ОМ-85. Общие положения

Системные механизмы, инициирующие системы врожденного и адаптивного иммунитета, обуславливают эффективность перорального стандартизованного лиофилизата лизатов 8 видов бактерий ОМ-85 (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) [1]. Механизм инициации начинается с доставки бактериальных антигенов (АГ) и ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (МАМП) к первичным мишеням, М-клеткам пейеровых бляшек кишечника, которые обеспечивают доставку АГ и паттернов и активируют дендритные клетки. Далее идет активация Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжеечных лимфатических узлах. Активация адаптивного иммунитета приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (IgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Этот феномен описан как солидарность слизистых. Пероральные бактериальные лизаты, помимо стимуляции мукозального IgA-опосредованного адаптивного иммунитета в дыхательных путях, повышают уровень системно циркулирующих антител разных изотипов к соответствующим бактериальным антигенам. После приема ОМ-85 формируется ответ гораздо более широкой направленности, и не только по отношению к патогенам, лизаты которых входят в состав этого иммуномодулятора. ОМ-85 в течение первых часов после перорального приема стимулирует врожденные звенья иммунного ответа — активность макрофагов, натуральных киллеров, синтез интерферонов альфа, бета и гамма [22, 23], действие которых направлено против любых патогенов вне зависимости от их таксономической принадлежности [1], в результате чего происходит эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета [2] и создается стойкая толерантность по отношению к разным вирусным и бактериальным инфекциям.

Высокий уровень и степень доказательности эффективности ОМ-85 в отношении числа и степени тяжести респираторных инфекций у взрослых и детей зафиксирован в множестве клинических испытаний и метаанализов [3–6]. В свете критериев рациональной фармакотерапии не вызывает сомнений высокая эффективность ОМ-85 как одного из наиболее хорошо изученных иммуномодуляторов. Целесообразность выбора этого препарата для лечения и профилактики респираторных инфекций, а также для предотвращения/снижения тяжести обострений хронических заболеваний легких определяется эффективным составом, раскрытыми и понятными молекулярными механизмами действия, неопровержимой доказательной базой и физиологичностью влияния на ход противоинфекционного иммунного ответа [3].

Однако, несмотря на многолетний и успешный опыт применения ОМ-85, существует ряд острых вопросов, будоражащих умы практического здравоохранения и формирующих противоположные мнения.

Целесообразно ли назначение бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций и может ли дополнительное назначение иммуностимулятора при ОРВИ «перестимулировать» иммунитет?

Ошибочная терминология «престимулировать», «поднять» достаточно широко используется в отношении назначения иммуномодулирующей терапии при разных нарушениях в системе иммунитета и пациентами, и врачами. Еще принято говорить об «сниженном иммунитете», совершенно не вдаваясь в подробности, что каждый раз идет

речь о различных дефектах в системе иммунитета и лишь понимание патологии может помочь в стратегии выбора эффективного иммуномодулятора.

Итак, почему действительно целесообразно использование ОМ-85 при острых респираторных инфекциях?

ОМ-85 в течение первых часов после приема стимулирует врожденный иммунитет, запуская ответную реакцию в отношении любых патогенов [1]. В подтверждение обоснованности применения ОМ-85 в терапии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) можно привести тот факт, что многие живые патогены способны уклоняться от иммунного ответа и даже подавлять иммунный ответ [24, 25].

Использование ОМ-85 в остром периоде инфекции верхних и нижних дыхательных путей актуально, когда необходима быстрая стимуляция противоинфекционной защиты. Целесообразность назначения ОМ-85 в первые часы ОРЗ обоснована еще и тем, что стартовые возможности адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 начнут работать на 4–5 сутки от начала приема, что будет совпадать со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций [3].

Действие бактериальных лизатов

Механизм действия ОМ-85, описанный в литературе, основан на стимуляции дендритных клеток через TLR2, TLR4 [7, 8], задача которых захватить и уничтожить патогены, а также представить их антигены лимфоцитам. Дендритные клетки после стимуляции продуцируют ИФН- α и ИФН- β , обладающие прямой виростатической активностью, и способствуют повышению секреции ИФН- γ и ИЛ-2 [10], тем самым стимулируя клеточные противовирусные реакции. Кроме того, ОМ-85 способствует выработке антител, нейтрализующих вирусы, в частности вирусы гриппа [11]. Описаны свойства ОМ-85 подавлять репликацию риновирусов в культуре бронхиальных эпителиальных клеток и увеличивать жизнеспособность зараженных клеток за счет снижения экспрессии инфицированными эпителиоцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые риновирус использует для проникновения в клетку [12].

Из описанных иммунологических воздействий чрезвычайно важным является воздействие ОМ-85 на систему мукозального иммунитета за счет увеличения концентрации IgA, IgG, ИФН- γ и hBD-1 (антимикробный пептид в эпителиальных тканях, играющий важную роль в формировании резистентности к вирусам, бактериям на поверхности слизистых оболочек) и снижения содержания ИЛ-4 и NF- κ B в сыворотке крови [13].

Таким образом, данные как доклинических, так и клинических исследований демонстрируют способность бактериального лизата ОМ-85 повышать сопротивляемость организма респираторным вирусам.

Как часто можно назначать ОМ-85 в течение одного года как с целью профилактики, так и в комплексном лечении ОРЗ?

По вопросу длительности и кратности применения иммуномодулирующей терапии в ходе многочисленных дискуссий в профессиональном сообществе сложилось уверенное мнение, отдающее решение этого вопроса на откуп лечащему врачу, однако с учетом позиций инструкции к препарату. Эффективность применения в профилактической схеме доказана многочисленными клиническими исследованиями. По данным исследований, применение ОМ-85 курсом 3 месяца приводит к повышению уровня IgA в слюне и сохраняется как минимум в течение 100 дней, повышенный уровень IgG и IgM в крови сохраняется как минимум в течение 5 месяцев, что позволяет рекомендовать профилактический курс в среднем 1 раз в полгода [26]. Назначение препарата в комплексной терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) возможно на любой стадии заболевания и направлено на снижение продолжительности заболевания, тяжести симптомов и риска присоединения бактериальной инфекции. Минимальный курс приема составляет 10 дней. Затем можно продолжить применение ОМ-85 профилактическим курсом.

Чрезвычайно важным является следующее утверждение, имеющее отношение и к ОМ-85: после неоднократного применения иммуномодулятора его эффективность увеличивается, а не снижается (из принципов использования иммуномодулирующей терапии).

Цель включения ОМ-85 в схему терапии ОРЗ у ребенка и категория пациентов, у которой оправдано такое назначение

Особую актуальность иммуномодулирующая терапия ОМ-85 приобретает в группе иммунокомпрометированных пациентов в силу имеющихся у этого контингента нарушений в работе мукозального иммунитета, слабости «барьеров» и колонизации слизистых респираторного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

К основным целям назначения ОМ-85 относятся восстановление нарушенных параметров иммунитета слизистых, снижение фармаконагрузки на пациента, сокращение сроков заболевания, снижение риска осложнений ОРИ. Ожидаемые результаты — ускоренное клиническое выздоровление, эффективная элиминация возбудителя

инфекции, предотвращение рецидивов и осложнений инфекции, сохраненное качество жизни у иммунокомпрометированного пациента и его семьи.

Может ли применение иммуномодуляторов у детей-аллергиков привести к обострению/отяжелению аллергического заболевания?

Согласно последним данным литературы, количество лиц, страдающих аллергопатологией, в разных регионах составляет от 15% до 40% населения. В среднем каждый третий житель планеты страдает тем или иным видом аллергии. Поэтому чрезвычайно важным является аспект безопасности назначения бактериальных лизатов в этой группе пациентов. В литературе описана способность системных бактериальных лизатов повышать не только специфический иммунный ответ, но и активизировать неспецифическую защиту, что позволяет их успешно применять в группе детей с аллергопатологией. Профилактическое назначение бактериальных лизатов снижает процент осложнений у «сложных» пациентов с аллергией, достоверно способствует клиническому улучшению основного заболевания, уменьшается потребность в базовой фармаконагрузке. При этом наблюдается увеличение уровня ИФН- γ , снижение общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови. Установлено, что у детей с аллергией достоверно увеличивается соотношение Th1/Th2, что является важным фактом, позволяющим контролировать аллергическое воспаление [14, 15].

Какой способ получения бактериальных лизатов — механический или химический (Бронхо-мунал®) — позволяет получить препарат с большей эффективностью и переносимостью?

Лизаты бактерий получают путем механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией и смешиванием в заданных пропорциях. Химический лизис подразумевает денатурацию клеточной стенки. Механический способ заключается в разрушении клеточной стенки при помощи высокого давления или ультразвукового воздействия без химических веществ, что, по мнению ряда авторов, лучше сохраняет иммуногенность бактериальных лизатов [16]. Однако убедительных данных, свидетельствующих о преимуществах бактериального лизата, полученного химическим или механическим способом, нет. Наоборот, высокая доказательная база категории А у препаратов ОМ-85 (Бронхо-мунал®, Бронхо-Ваксом®) подтверждает высокую иммуногенность препарата и его эффективную работу как с врожденной системой иммунитета, так и с адаптивным иммунитетом [1–13].

Нужен ли иммуномодулятор при ОРЗ или достаточно назначать противовирусные средства в случае вирусной инфекции и противобактериальные препараты при бактериальной инфекции?

Особенностями этиопатогенетической структуры ОРЗ на современном этапе является участие вирусно-бактериальной ассоциации в формировании патологии. В качестве возбудителей ОРЗ сегодня рассматривается до 200 патогенов [17, 18], поэтому крайне затруднительным является выбор эффективного противовирусного препарата и к тому же далеко не всегда в лечении ОРЗ используются антибактериальные средства. Основной удар патогенов при ОРЗ наносится именно по системе иммунитета слизистых, и от ее состоятельности зависит сам факт развития респираторной патологии. Учитывая заинтересованность мукозального иммунитета и слабость барьерных структур, которая развивается при ОРЗ, крайне важным для выздоровления пациента является восстановление нарушенных барьерных функций системы иммунитета слизистых. Единственным классом лекарственных средств, которые способны восстановить нарушенные функции иммунной системы, являются иммуномодуляторы, и одним из эффективных лекарственных средств, принимающих участие в коррекции патологии мукозального иммунитета, являются бактериальные лизаты. Следует отметить, что применение противовирусных средств в терапии ОРЗ эффективно при своевременном назначении. Но, к сожалению, целесообразность назначения этой группы препаратов ограничена 24–48 часами с момента инфицирования [27].

О полипрагмазии

При построении индивидуальной лечебной траектории пациента с ОРЗ необходимо использовать ряд терапевтических воздействий, укладывающихся в современную стратегию терапии ОРЗ. Наряду с симптоматической, патогенетической, этиотропной терапией, необходимой и эффективной составляющей комплексного лечения является иммуномодулирующая терапия, позволяющая при своевременном подходе существенно снизить общую фармаконагрузку на пациента с ОРЗ, уменьшить продолжительность эпизода ОРЗ, предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни пациента [17–21]. Доказано, что ОМ-85 способствует сокращению назначения антибиотиков, что можно рассматривать как серьезный аргумент ОМ-85 в отношении снижения медикаментозной нагрузки [28]. Бактериальные лизаты, имеющие высокую доказательную базу (к ним относится ОМ-85), являются одной из групп иммуномодулирующих препаратов, прочно занимающих лидирующие позиции в терапии ОРЗ.

Разница в показаниях между бактериальными лизатами и пероральными вакцинами

Если говорить о вакцинации, то прежде всего хотелось бы отметить ее основные задачи: нацеленность на формирование специфического иммунного ответа против конкретных возбудителей заболевания, наряду с

профилактическим эффектом. Использование вакцинации невозможно с целью терапевтического или лечебного действия в разгар заболевания. Возвращаясь к огромному спектру возбудителей ОРЗ, очевидно невозможным является создание специфичного ответа против всех возбудителей. Несмотря на высочайшую эффективность метода вакцинопрофилактики, против большинства респираторных патогенов вакцин не создано. В основе такой ситуации лежит характерная для респираторных патогенов высокая вариабельность, наряду с непродолжительностью и нестойкостью специфического иммунитета. Поскольку цель вакцинации — профилактика, то для получения более предсказуемого профилактического эффекта вакцинация не рекомендуется при острых заболеваниях. В отличие от вакцин, назначение ОМ-85 в комплексном лечении имеет именно лечебное назначение, с целью уменьшения продолжительности заболевания, снижения риска возникновения бактериальных осложнений. Учитывая механизм действия ОМ-85, его влияние на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, возможность и эффективность использования не только с целью профилактики, но и в остром периоде и в периоде выздоровления, можно утверждать, что ОМ-85 является иммуностимулирующим средством, имеющим прямые показания для применения в комплексной терапии ОРЗ.

Выводы

ОМ-85 является наиболее изученным средством среди препаратов группы иммуномодуляторов, применяемым уже на протяжении более 30 лет. Это позволяет ожидать от ОМ-85 предсказуемые эффективность и безопасность. ОМ-85 повышает иммунитет как против вирусов, так и против бактерий, что оправдывает целесообразность применения препарата как в схемах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций, так и в схемах лечения ОРЗ.

Литература

1. *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.
2. *Калюжин О. В.* Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // *Российский аллергологический журнал*. 2015. № 4. С. 45–51.
3. *Калюжин О. В.* ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства // *Лечащий Врач*. 2018, № 3.
4. *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.
5. *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/s12519-010-0001x.
6. *Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa-Rosales F. J., Flenady V., Sienra-Mongon 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.
7. *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.
8. *Parola C., Salogni L., Vaira X. et al.* Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK Dependent Pathway // *PLoS ONE*. 2013; 8 (12): e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
9. *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.
10. *Huber M., Mossmann H., Bessler W. G.* Th-1 orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV // *Eur. J. Med. Res*. 2005; 10 (5): 209–217.
11. *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.
12. *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.
13. *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.
14. *Зайцева О. Н.* Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? // *Педиатрия*. 2015. Т. 94, 32, с. 185–192.
15. *Гусева Е. Д., Файзулина Р. М.* Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом // *Вестник оториноларингологии*. 2012, № 6, с. 33–35.
16. *Рязанцев С. В., Коноплев О. И., Сапова К. И.* Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов // *РМЖ*. 2015, № 23, с. 1387–1390.
17. *Калюжин О. В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 144 с.
18. *Татаурщикова Н. С.* Острое респираторное заболевание у больного аллергией, ключевые участники и проблемы: как быть и что делать // *Фарматека*. 2016, № 18, с. 23–29.

19. *Татаурщикова Н. С., Сепиашвили Р. И.* Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. М., 2012. С. 40.
20. *Сепиашвили Р. И.* Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // *Аллергология и иммунология*. 2002. Т. 3, № 3, с. 325–331.
21. *Хайтов Р. М., Пинегин Б. В.* Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // *Российский аллергологический журнал*. 2005. № 4. С. 30–43.
22. *Kearney S. C., Dziekiewicz M., Feleszko W.* Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015. Т. 114. № 5. С. 364–369.
23. *Esposito S. et al.* Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018. Т. 18. № 3. С. 198–209.
24. *Avondt K. V. et al.* Bacterial Immune Evasion through Manipulation of Host Inhibitory Immune Signaling // *PLoS Pathog.* 2015, Mar; 11 (3).
25. *Valle J., Latasa C., Gil C., Toledo-Arana A., Solano C., Penadés J. R. 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.
26. *Mauël J.* Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies // *Respiration*. 1994; 61. Suppl 1: 8–15.
27. *Баранов А. А., Лобзин Ю. В.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит), 2015.
28. *Gutiérrez-Tarango M. D. et al.* Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest*. 2001; 119, 1: 742–748.

RU1809883743

Н. С. Татаурщикова, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Контактная информация: tataurshchikova_ns@pfur.ru

Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ 85)/ Н. С. Татаурщикова

Для цитирования: *Лечащий врач* № 9/2018; Номера страниц в выпуске: 78-81

Теги: антитела, врожденный иммунитет, стимуляция, патогены
