



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний

Н.П. Княжеская

Адрес для переписки: Надежда Павловна Княжеская, kniajeskaia@mail.ru

Пациентам с аллергическими заболеваниями респираторного тракта свойственны клинические и иммунологические особенности течения инфекционного и аллергического процесса. Это служит основанием для использования в лечении данной группы пациентов бактериальных лизатов, в частности Бронхо-Ваксома. Основное действие этого препарата заключается в стимуляции как неспецифической, так и специфической защиты организма от бактериальных патогенов, антигены которых входят в его состав, за счет увеличения концентрации специфических антител. Бронхо-Ваксом применяется более чем в 60 странах мира на протяжении почти 30 лет.

Как показали результаты исследований, применение Бронхо-Ваксома в комплексной терапии пациентов с аллергической патологией органов дыхания с целью профилактики и лечения интеркуррентных острых респираторных инфекций (ОРВИ) и связанных с ними обострений аллергической патологии способствовало уменьшению частоты и продолжительности ОРВИ в 1,5–2 раза, частоты обострений хронических инфекций носоглотки и респираторного тракта.

Кроме того, на фоне приема препарата снижалась потребность в назначении антибиотиков. Доказанным следствием применения препарата у пациентов с бронхиальной астмой является только уменьшение потребности в бронходилататорах.

При этом профиль безопасности Бронхо-Ваксома сопоставим с таковым плацебо.

Ключевые слова: аллергические заболевания, бактериальные лизаты, Бронхо-Ваксом

Актуальность

Бронхо-Ваксом относится к хорошо изученным в клинической практике препаратам с доказанной в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. Существует прямая связь между вирусно-бактериальной инфекцией и развитием аллергических заболеваний респираторного тракта.

Эволюцию атопических заболеваний изучали в Германии у 1314 детей на протяжении семи лет [1]. К группе высокого риска были отнесены 38% детей, имевших положительный семейный анамнез атопии или уровни общего иммуноглобулина (Ig) E в пуповинной крови выше 0,9 кЕ/л. К трем месяцам у 69% младенцев этой группы развился атопический дерматит, к пяти годам отмечалась повышенная чувствительность к аэроаллергенам. К пятилетнему возрасту у 50% детей, у которых наблюдались раннее развитие атопического дерматита и наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, имели место аллергическое заболевание верхних дыхательных путей или бронхиальная астма. К семи годам частота сенсибилизации к аэроаллергенам в группе высокого риска возросла до 77%.



Наиболее распространенным бактериальным агентом, вызывающим острые и обострение хронических заболеваний дыхательных путей у детей, является *Streptococcus pneumoniae* (28,5%) [2, 3].

Механизм действия препарата Бронхо-Ваксом

В последние годы препараты, содержащие лизаты бактерий, привлекают интерес многих специалистов. Основное применение таких средств связано прежде всего с профилактикой инфекций носоглотки и респираторного тракта. Препарат Бронхо-Ваксом включает лиофилизированные экстракты восьми возбудителей: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *K. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*. Бронхо-Ваксом оказывает активизирующее действие на иммунокомпетентные клетки лимфоидной ткани кишечника (пейеровы бляшки). Стимулированные антигенами лизата, В-лимфоциты мигрируют в респираторный тракт через кровеносные и лимфатические пути, где созревают в плазматические клетки, продуцирующие антитела соответствующей антигенной специфичности.

IgA фиксируется на слизистых оболочках, поддерживает их барьерную функцию, взаимодействует со специфическими антигенами бактерий. Не случайно при изучении механизма действия Бронхо-Ваксома особое внимание уделяется его влиянию на синтез и повышение уровня IgA в крови и слюне. Бронхо-Ваксом также вызывает активацию клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺ и CD3⁺CD16⁺-клетки), повышение функциональной активности макрофагов и выработку ряда цитокинов и медиаторов (интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 2, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) гамма, нейтрофил-активирующего фактора). Повышение уровня IgG усиливает межклеточные взаимодействия макрофагов, киллеров. Как следствие – гибель бактериальной инфекции и повышение активности иммунной системы. Бронхо-Ваксом

влияет на разные звенья иммунного ответа [4, 5]:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в том числе альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой оболочке дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток (natural killer – естественные киллеры);
- увеличивает выработку важнейших цитокинов: ИФН-гамма, ИЛ-1, 2, 6, 8, ФНО-альфа, нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E2, ИФН-альфа;
- улучшает взаимодействие иммунокомпетентных клеток, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- снижает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Бронхо-Ваксом и бронхиальная астма

Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности и возникновение обструктивных проявлений у детей. Бронхиальный эпителий может продуцировать и отвечать на сигналы иммунных клеток, которые вовлечены в инициацию и созревание врожденного и адаптивного иммунного ответа, включая воспалительный ответ к патогенам, Th₂-ответ, структурные изменения дыхательных путей и ангиогенез [6]. Доказано, что повреждение вирусами эпителия

слизистой оболочки бронхов приводит к повышению ее проницаемости для аллергенов и поллютантов, увеличению продукции IgE и обнажению сенсорных нервных волокон подслизистого слоя. В результате повышается бронхиальная гиперреактивность. Активация некоторыми вирусными антигенами CD8⁺ Т-клеток приводит к переключению их на фенотип Th₂-клеток с развитием эозинофильного воспаления при помощи секреции этими клетками ИЛ-5 с одновременным снижением синтеза ИФН-гамма, супрессии Th₁-иммунного ответа [6, 7]. Нередко в дебюте бронхиальной астмы у детей отмечаются повторные респираторные вирусные инфекции с развитием бронхообструктивного синдрома. При персистенции бактерий и вирусов (хламидии, микоплазмы, герпетическая группа вирусов) в респираторном тракте повышается бронхиальная гиперреактивность, изменяется реактивность самого организма и развиваются аллергические заболевания [8–10].

Таким образом, вирусная респираторная инфекция относится к числу факторов, усугубляющих течение респираторной аллергии (стимулирует формирование гиперреактивности слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей). Иммунный ответ под воздействием респираторных вирусов характеризуется прежде всего их депрессивным влиянием на макрофаги. При этом блокируются внутриклеточные бактерицидные процессы, что предопределяет предрасположенность к бактериальной инвазии [11–13]. Именно поэтому терапия пациентов с аллергическими заболеваниями должна быть направлена на обеспечение контроля всех симптомов респираторной инфекции с учетом переносимости лекарственных препаратов и исключением полипрагмазии.

Используемые 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. Не случайно

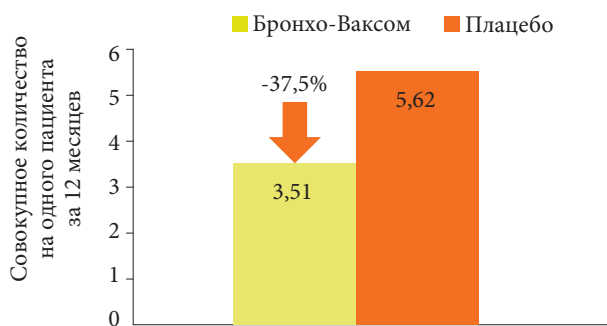


Рисунок. Эффективность Бронхо-Ваксома в снижении количества острых назофарингитов у детей с приступами обструкции в анамнезе

научный интерес к неспецифической профилактике инфекций дыхательных путей иммуномодуляторами, в том числе бактериальными лизатами, постоянно растет.

В 2010 г. было опубликовано исследование С.Н. Razi и соавт. о влиянии Бронхо-Ваксома на общее количество приступов обструкции, индуцированных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в течение 12 месяцев у детей [14]. Это было рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами, которое проводилось с августа 2007 г. по сентябрь 2008 г. В исследовании участвовали 75 детей в возрасте от года до шести лет с рецидивирующими приступами обструкции. Как показали результаты, количество приступов обструкции, вызванных ОРВИ, в группе пациентов, принимавших Бронхо-Ваксом, было на 37,9% ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Бронхо-Ваксом на 31,4% снижал число эпизодов острых ин-

фекций дыхательных путей у детей с эпизодами обструкции в анамнезе ($p < 0,001$) и на 37,5% количество острых назофарингитов у детей с приступами обструкции в анамнезе (см. рисунок).

В других клинических исследованиях у детей с частыми ОРВИ, принимавших Бронхо-Ваксом, снижалось число обострений бронхитов, бронхиальной астмы, ринитов, отитов и риносинуситов. Значительно уменьшалась потребность в назначении антибиотиков [2, 3, 15–18].

Бронхо-Ваксом и риносинусит

На фоне приема Бронхо-Ваксома детьми с хроническим риносинуситом снижается частота рецидивов и тяжесть симптомов, повышается уровень IgA в крови [19]. При добавлении Бронхо-Ваксома к стандартной терапии хронического синусита снижается количество обострений заболевания, выраженность основных симптомов, улучшается рентгенологическая картина пазух носа [20, 21]. Бронхо-Ваксом является иммуномодулятором, который рекомендован в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита, не сопровождающегося полипами (уровень доказательности А). Обратите внимание: применение Бронхо-Ваксома также снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств, особенно антибиотиков. Это позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибио-

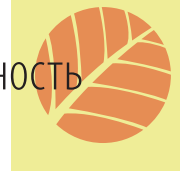
тикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение [21, 22]. Эффективность и безопасность использования препарата Бронхо-Ваксом у детей с аллергическими заболеваниями продемонстрированы, в частности, в исследованиях российских ученых [17–19, 23].

Заключение

Клинические и иммунологические особенности течения инфекционного процесса у пациентов с аллергическими заболеваниями служат основанием для использования иммуномодуляторов группы бактериальных лизатов. Основное действие, оказываемое этой группой препаратов, – стимуляция неспецифической и специфической защиты организма от бактериальных патогенов, антигены которых входят в состав препарата, за счет увеличения концентрации специфических антител [24]. Отметим, что применение Бронхо-Ваксома оправдано и с фармакоэкономической позиции. В ходе двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показано, что использование препарата у детей с частыми респираторными инфекциями позволяет уменьшить число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, а также затраты на приобретение лекарственных средств [25]. Назначение одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций. Важно проводить профилактические курсы как в осенний, так и весенний период. 🌸

Литература

1. Lau S., Nickel R., Niggemann B. et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS) // Paediatr. Respir. Rev. 2002. Vol. 3. № 3. P. 265–272.
2. 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. Vol. 119. № 6. P. 1742–1748.
3. 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 // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. № 6. P. 748–759.
4. Roth M., Keul R., Papakonstantinou E. et al. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts // Eur. Respir. Rev. 1996. Vol. 6. № 38. P. 171–175.
5. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies // Respiration. 1994. Vol. 61. Suppl. 1. P. 8–15.
6. Wright R.O., Tsaih S.W., Schwartz J. et al. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic // J. Pediatr. 2003. Vol. 142. № 1. P. 9–14.
7. Coyle A.J., Bertrand C., Tsuyuki S. et al. IL-4 differentiates naive CD8+ T cells to a 'Th2-like' phenotype: a link between



- viral infections and bronchial asthma // Ann. NY Acad. Sci. 1996. № 796. P. 97–103.
8. Гушчин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998.
 9. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
 10. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Герпетическая инфекция у детей с аллергическими заболеваниями // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 1. С. 18–21.
 11. Greenberg M.S., Friedman H., Cohen S.G. et al. A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients // J. Infect. Dis. 1987. Vol. 156. № 2. P. 280–287.
 12. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013.
 13. Mallia P., Contoli M., Caramori G. et al. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations // Curr. Pharm. Des. 2007. Vol. 13. № 1. P. 73–97.
 14. Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 4. P. 763–769.
 15. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H., BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study // Chest. 2002. Vol. 122. № 6. P. 2042–2049.
 16. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. и др. Клинико-иммунологическая эффективность Бронхо-Ваксома в комплексном восстановительном лечении детей с частыми повторными заболеваниями органов дыхания в детских дошкольных учреждениях // Consilium Medicum. Педиатрия. 2005. № 2. С. 14–17.
 17. Czerniawska-Mysik G., Adamek-Guzik T., Dyczek A., Kotlinowska T. Doubleblind clinical study with Broncho-Vaxom® in the treatment of recurrent acute bronchitis and bronchial asthma // Int. J. Immunotherapy. 1992. № 8. P. 153–159.
 18. 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. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006. Т. 85. № 1. С. 37–46.
 19. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2002. Т. 4. № 3. С. 7–14.
 20. Zagar S., Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial // ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1988. Vol. 50. № 6. P. 397–404.
 21. Кубылинская И.А. Фармакотерапия: применение Бронхо-Ваксома в профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов у детей // Конспект. 2006. № 15. С. 420.
 22. Heintz B., Schlechter 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. Vol. 27. № 11. P. 530–534.
 23. Kulig M., Bergmann R., Klettke U. et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 103. № 6. P. 1173–1179.
 24. Lusuardi M., Capelli A., Donner C.F. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis // Eur. Respir. Rev. 1996. № 6. P. 182–185.
 25. Зайков С.В. Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания // Украинський пульмонологічний журнал. 2009. № 3. С. 64–68.

Bacterial Lysates (Broncho-Vaxom) in Treatment and Prophylaxis of Respiratory Allergic Diseases

N.P. Knyazhetskaya

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Nadezhda Pavlovna Knyazhetskaya, kniajeskaia@mail.ru

Patients with allergic diseases of respiratory tract have clinical and immunological features for course of infectious and allergic processes. It underlies administration of bacterial lysates in such patients, in particular, Broncho-Vaxom. The main action of the drug includes stimulation both of non-specific and specific body defense system against antigens from bacterial pathogens by increasing concentration of specific antibacterial antibodies. Broncho-Vaxom has been used in more than 60 countries worldwide for almost 30 years. Administration of Broncho-Vaxom in a combination therapy for prophylaxis and treatment of intercurrent acute respiratory viral diseases (ARVI) as well as associated exacerbations of allergic pathologies demonstrated that in patients with allergic illnesses of respiratory tract it contributed to decreasing incidence rate and duration of ARVI by 1.5-2 fold, incidence of exacerbated chronic infections of nasopharynx and respiratory tract. Moreover, by applying Broncho-Vaxom it resulted in decreasing a need for administration of antibiotics. As a consequence, administration of Broncho-Vaxom in patients with bronchial asthma was proved to only reduce a need for using bronchodilators. At the same time, safety profile for Broncho-Vaxom was comparable with that of placebo.

Key words: allergic diseases, bacterial lysates, Broncho-Vaxom