



# Клинический эффект бактериальных лизатов в терапии респираторных и аллергических заболеваний

О.В. Себекина

Адрес для переписки: Оксана Владимировна Себекина, sebekina74@bk.ru

*Вторичная иммунная недостаточность характеризуется обратимыми нарушениями иммунной системы, ее адаптационных механизмов и других функций, снижающих иммунный ответ. У пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, часто и длительно болеющих детей имеют место клинические и иммунологические особенности инфекционного и аллергического процесса. Это послужило основанием для использования в лечении данной группы больных бактериальных лизатов, в частности ОМ-85. Бактериальные лизаты стимулируют как неспецифический, так и специфический иммунный ответ на воздействие бактериальных патогенов, антигены которых входят в состав ОМ-85. В статье приведен клинический случай применения ОМ-85 у пациентки с бронхиальной астмой.*

**Ключевые слова:** респираторные и аллергические заболевания, бактериальные лизаты, ОМ-85

Последние десятилетия отмечается рост заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета, торпидных к адекватной этиотропной терапии. Одна из причин развития подобной патологии – сочетание различных заболеваний, в частности вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, урогенитальных заболеваний, гнойно-септических хирургических заболеваний, с клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной

недостаточности (ВИН). ВИН характеризуется нарушениями работы иммунной системы, ее адаптационных механизмов и других функций, снижающих иммунный ответ. Как правило, эти нарушения обратимы.

ВИН не только осложняет течение заболеваний, в том числе аллергических, прежде всего бронхиальной астмы, аллергодерматозов, острых токсико-аллергических реакций, но и способствует генерализации инфекции, развитию осложнений, торпидности к традиционным методам лечения,

инвалидизации и увеличению летальности [1, 2]. Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков ВИН с различными заболеваниями потребовали разработки и определения принципов назначения иммуномодуляторов. Сегодня практикующие врачи, интерес которых к иммуномодулирующей терапии возрос, должны иметь четкие представления об иммунотропных препаратах и критериях их назначения в комплексной терапии соматических заболеваний.

## Определение и характеристика иммуномодуляторов микробного происхождения

Иммуномодуляторы – лекарственные средства с иммунотропной активностью, применение которых в терапевтических дозах способствует восстановлению функции иммунной системы. Иными словами, иммуномодуляторы приводят в норму измененные показатели и не влияют на нормальные показатели [3].

В настоящее время в России зарегистрировано множество препаратов, декларируемых как иммуномодуляторы, но далеко не все из них обладают доказательной базой. Между тем к выбору препарата следует подходить с позиции именно



доказательной медицины. Среди основных клинических критериев эффективности иммуномодулирующих препаратов можно выделить удлинение периода ремиссии, существенное снижение числа обострений, уменьшение потребности в антибактериальных и других химиотерапевтических препаратах, улучшение качества жизни [4]. Метаанализ Кохрейновского центра (Cochrane Collaboration) был посвящен оценке эффективности применения иммуномодулирующих препаратов микробного происхождения у детей в целях профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ). Результаты показали, что при использовании иммуномодулирующих препаратов частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) снижается в среднем на 40%.

Первыми из группы иммуномодуляторов микробного происхождения были применены бактериальные лизаты, приготовленные из различных штаммов бактерий (в частности, ОМ-85). Они играют роль поливалентной вакцины, увеличивая содержание специфических антител к микробам, входящим в состав препарата. О том, что клеточные органеллы, рибосомы, специализирующиеся на биосинтезе клеточных протеинов, наделены свойствами вакцины, было известно еще в 1950-е гг. [5]. Их высокий антигенный потенциал с выраженной иммуногенностью использовали при создании рибосомальных вакцин. Иммуномодулятор, полученный в результате разрушения бактериальных клеток, содержит большое число как антигенов (АГ), так и ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (МАМП). Такой иммуномодулятор способен не только индуцировать/активировать адаптивный ответ против бактерий, АГ которых входят в состав препарата, но и потенцировать врожденные механизмы защиты от этих и других патогенов, относящихся к разным таксономическим группам. МАМП характеризуются плейотропным стимулирующим действием в от-

ношении эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов врожденного иммунитета). Кроме того, они выполняют функцию 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 (пероральной, сублингвальной, интраназальной и для рассасывания во рту) [6]. Рассматриваемую группу иммуномодуляторов можно условно разделить на препараты с преимущественно системным иммуностимулирующим действием (ОМ-85), основные фармакологические эффекты которых реализуются вдали от зоны первичной доставки бактериальных АГ и МАМП, и топические бактериальные лизаты, действующие главным образом в местах введения.

Необходимо учитывать, что повышенная восприимчивость к инфекциям развивается только под воздействием дополнительных неиммунологических факторов, например социально-гигиенических, а также при наличии хронических очагов инфекции, соматических заболеваний [2]. Причины повышенной заболеваемости неосложненными респираторными инфекциями в большинстве случаев остаются неясными, поэтому решение о назначении иммуномодулирующих препаратов должно основываться на клинических показаниях. Дисбактериозы слизистых оболочек, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы также способствуют изменению иммунологической реактивности организма, в то время как неблагоприятное эпидемиологическое окружение и плохая экология усугубляют патологический процесс, приводя к формированию повышенной чувствительности

организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Повторные инфекции становятся причинами острых и хронических синуситов, тонзиллитов, отитов, способствуют развитию хронической бронхолегочной и аллергической патологии, вторичной иммуносупрессии. Несмотря на перечисленные особенности иммунной системы у больных с различными хроническими соматическими заболеваниями, страдающими частыми респираторными инфекциями, способность к антителообразованию на вакцинные антигены сохраняется. Известно, что интеркуррентные инфекции достоверно чаще развиваются у часто болеющих пациентов и пациентов с аллергическими заболеваниями (20,9%), чем у здоровых лиц [1]. Таким образом, действие иммуностимулирующих препаратов бактериального происхождения направлено на активацию моноцитарно-макрофагальной системы в отношении элиминации чужеродных в антигенном отношении субстанций.

#### **ОМ-85: механизм действия и клиническая эффективность**

К известным и хорошо изученным иммуномодуляторам бактериального происхождения относится препарат ОМ-85 – лиофилизированный лизат восьми видов бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaeana*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* [3]. Пероральный прием препарата приводит к контакту антигенов возбудителей с макрофагами, находящимися в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Запускается процесс «праймирования» лимфоцитов, заключающийся в их активации и пролиферации с последующей презентацией их лимфоцитам МАЛТ-системы (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань) в пейеровых бляшках. Праймированные лимфоциты покидают пейерову бляшку по лимфатическим сосудам и попадают

Таблица. Механизм действия бактериальных лизатов

Эффекты бактериальных лизатов	
Влияние на гуморальный иммунитет	
Синтез специфических антител (эффект вакцины) против <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>St. pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Умеренное повышение в сыворотке общих Ig A, G, M
Влияние на клеточный иммунитет	
Нормализация содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов	Повышение активности естественных киллеров
Возрастание индекса Th <sub>1</sub> /Th <sub>2</sub> (Т-хелперы 1-го и 2-го типов)	
Влияние на неспецифическую резистентность	
Повышение адгезии полинуклеарных нейтрофилов	Индукция секреции интерлейкинов 1, 6, 12, интерферонов альфа и гамма, колониестимулирующего фактора
Стимуляция миграции лейкоцитов	Повышение ферментативной активности макрофагов
Влияние на местный иммунитет	
Повышение уровней секреторных IgA и IgD	Увеличение в слизистых оболочках дыхательных путей популяций плазмоцитов, синтезирующих антитела против антигенов <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>St. pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

в брыжеечный лимфоузел, затем мигрируют в кровь, где происходит их дальнейшая дифференцировка. В результате появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей. Кроме того, миграция коммитированных В-лимфоцитов из пейеровых бляшек в другие лимфоидные органы (миндалины глоточного кольца, лимфоузлы бронхолегочного аппарата и урогенитального тракта) и их последующая дифференциация в плазмоциты приводят к продукции высокоаффинного секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А и развитию эффективной местной иммунной защиты против возбудителей. Секреторный IgA высокоустойчив к протеазам, что делает возможным его функционирование в секретах слизистых оболочек. Он характеризуется неспособностью связывать компоненты комплемента, что ведет к отсутствию повреждающего действия комплекса «антиген – антитело» на слизистые оболочки. Секреторный IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов и аллергенов на эпителии слизистых оболочек, тем самым

предотвращает их проникновение во внутреннюю среду организма. Антиадгезивные свойства секреторного IgA лежат в основе его антибактериальных, противовирусных и антиаллергенных свойств. Таким образом, пероральный прием ОМ-85 сопровождается продукцией антигенспецифического антительного ответа и повышением неспецифической резистентности в системе местного мукозального иммунитета [7]. Кроме того, ОМ-85 эффективен в отношении активации CD16+ -клеток, повышения функциональной активности макрофагов, выработки ряда цитокинов и медиаторов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-2, интерферон (ИФН) гамма). На фоне применения препарата одновременно отмечались увеличение продукции ИФН-альфа, снижение уровней ИЛ-4, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа. Повышение уровня IgG усиливало межклеточные взаимодействия макрофагов, натуральных киллеров (таблица). Эти сдвиги можно интерпретировать как переключенные иммунного ответа с Th<sub>2</sub>-типа на Th<sub>1</sub>-тип [8]. Включение иммуномодулирующих препаратов бактериального

происхождения в комплексную терапию соматических заболеваний, протекающих в сочетании с ВИН, позволило добиться высокого клинического эффекта при разных патологиях.

Одним из перспективных направлений терапии при аллергических заболеваниях, в том числе бронхиальной астме (БА), признано применение ОМ-85. Одним из наиболее значимых триггеров БА являются рецидивирующие респираторные инфекции. Они способствуют не только гиперпродукции IgE и развитию гиперреактивности бронхиального дерева, но и усилению сенсibilизации организма к неинфекционным аллергенам. При этом возбудитель респираторной инфекции становится причинно-значимым аллергеном [9]. БА – наиболее распространенное хроническое заболевание у взрослых и детей. У детей раннего возраста чаще встречается вирус-индуцированный фенотип астмы [4]. Респираторные вирусы (рино-, адено-, метапневмо-, респираторно-синцитиальный, гриппа, парагриппа и др.) у детей поражают эпителий дыхательных путей. Наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и обострений БА становятся вирусные инфекции [9]. Клиническая эффективность ОМ-85 обусловлена не только предупреждением ОРИ, нередко выступающих в качестве триггеров обострения, но и нормализацией соотношения Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>. ОМ-85 стимулирует синтез ИЛ-12 и ИФН-гамма и одновременно тормозит образование ИЛ-10. Это создает предпосылки для индукции Th<sub>1</sub>-типа иммунного ответа, что сопровождается угнетением продукции ИЛ-4, уменьшением синтеза IgE и хемотаксиса эозинофилов. В ряде случаев у пациентов с аллергической патологией формируются хронические очаги инфекции (хронический тонзиллит и пиелонефрит, синуситы), возникают дисбиотические изменения в составе микрофлоры кишечника. При иммунологическом обследовании



довании выявляются признаки ВИН при использовании рутинных методов. При углубленном лабораторном обследовании, например в гемограмме, обнаруживают снижение содержания форменных элементов периферической крови, селективный дефицит IgA и IgG2, недостаток секреторного IgA, дисиммуноглобулинемию, уменьшение абсолютного количества В-лимфоцитов, незначительное (менее чем на 20%) снижение различных параметров иммунограммы (CD3, CD4, CD16), нарушение процессов интерферонообразования и ферментных систем на уровне клетки (снижение активности миелопероксидазы и повышение активности щелочной фосфатазы), сниженный фагоцитоз, уменьшение синтеза лизоцима, функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, повышение уровня общего IgE [4].

Указанные клинические данные и результаты иммунологических исследований служат основанием для использования иммунотропных фармакологических средств в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями. Иммунотропная активность иммуномодуляторов позволяет применять их для восстановления функций иммунной системы и обеспечения должной иммунной защиты организма. Терапия иммуномодуляторами способствует устранению острых и хронических очагов инфекции и уменьшению проявлений аллергического процесса [10]. В то же время иммуномодулирующая терапия не является этиотропной по своей направленности. По данным С.Н. Razi и соавт., у детей с аллергическими заболеваниями при включении ОМ-85 в комплексную терапию отмечается снижение не только частоты эпизодов респираторных инфекций, но и проявлений бронхообструкции, что может быть полезным для профилактики обострений у пациентов с БА. Кроме того, ОМ-85 повышает функциональную активность альвеолярных макрофагов против инфекционных и опухолевых ан-

тигенов, НК-клеток, уменьшает выработку IgE. У детей с БА и частыми интеркуррентными острыми респираторными заболеваниями применение ОМ-85 способствует клиническому улучшению в 68% случаев. Более чем в два раза сокращается заболеваемость ОРИ с явлениями бронхообструкции в течение года. Уменьшаются количество тяжелых приступов удушья и годовая потребность ребенка в бронходилататорах. При этом наблюдаются увеличение уровня ИФН-гамма, снижение общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови [11].

### **Эффективность системных бактериальных лизатов в профилактике инфекций респираторного тракта**

Как известно, ОРИ могут быть причиной хронических заболеваний ЛОР-органов и бронхолегочного аппарата, а также провоцировать частые и длительные обострения имеющейся патологии. Тактика ведения больных с такими заболеваниями сложна, поскольку частое и длительное применение антибиотиков формирует резистентные штаммы возбудителей инфекции дыхательных путей, что в свою очередь снижает клиническую эффективность последующей антибиотикотерапии, приводит к развитию грибковых осложнений, дисбактериоза. В последние годы для лечения и профилактики респираторных заболеваний часто используют бактериальные лизаты. Эффективность системных бактериальных иммуномодуляторов в профилактике ОРИ у часто болеющих детей доказана во многих исследованиях. Благодаря стимулированию специфического и неспецифического иммунного ответа применение ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями способствует снижению частоты острых респираторных заболеваний (ОРЗ), уменьшает вероятность бактериальных осложнений [8, 12]. В исследовании М.Д. Sprenkle и соавт. у часто и длительно болеющих детей при назначении ОМ-85

в два-три раза уменьшалась частота ОРЗ, фарингитов, бронхитов [13]. По данным метаанализа, проведенного В. Del-Rio-Navarro и соавт., прием бактериальных иммуностимуляторов приводит к сокращению числа острых инфекций дыхательных путей и их осложнений у часто болеющих детей [14].

Кроме того, бактериальные иммуномодуляторы используются для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей – ангины, тонзиллита, фарингита, ларингита, синусита и отита [15]. Колонизация носоглотки микробами определяет патогенез инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов. Чаще встречаются грамположительные бактерии (*St. pneumoniae* – 7–35% случаев, *St. pyogenes* – 5–11%) и грамотрицательные (*H. influenzae* – 5–20% случаев, *K. pneumoniae* – 5%) [5]. Анализ этиологической структуры бактериальных инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов позволяет сделать вывод, что данные пневмотропные возбудители наиболее значимы.

В ряде исследований продемонстрировано снижение количества обострений хронического фарингита и среднего отита в два раза при использовании ОМ-85 [8, 12]. На фоне его применения в целях профилактики рецидивов хронического бронхита снижаются частота и тяжесть рецидивов, уменьшаются случаи госпитализации в 1,43 раза, ее продолжительность – в 1,8 раза. У детей с хроническим риносинуситом снижаются частота рецидивов и тяжесть симптомов [13]. ОМ-85 назначают во время ОРИ или при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов одновременно с антибиотиками, что потенцирует действие последних. Они могут быть полезны в лечении инфекции, резистентной к антибактериальным препаратам, особенно при высевании из зева и носоглотки двух и более бактериальных возбудителей [15, 16]. Микробная контаминация дыхательных путей нередко провоци-



рует и поддерживает обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При этом развивается бактериальное воспаление, усиливается секреция мокроты, ухудшается легочная функция. Один из функциональных и безопасных подходов к профилактике рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений ХОБЛ – активация адаптивного и врожденного иммунного ответа, что может быть достигнуто при использовании бактериальных механических лизатов, например ОМ-85. Препарат отличается высоким профилем безопасности. О. Zagólski и соавт. [17], сравнивая воздействие бактериальных лизатов и аутовакцин на потенциально патогенные микроорганизмы носоглотки, показали, что в случае колонизации дыхательного тракта *H. influenzae* бактериальные лизаты более эффективны, чем аутовакцины ( $p < 0,01$ ). У пожилых пациентов с ХОБЛ применение бактериальных лизатов приводит к эффективному иммунному ответу [18], ассоциированному с сокращением числа обострений [19].

Таким образом, ОМ-85 можно отнести к иммуномодулирующим препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью как у взрослых, так и у детей [20–22]. Согласно метаанализу, достоверных различий в отношении побочных эффектов между группой иммуномодуляторов микробного происхождения и группой плацебо не зафиксировано. Отмечается хорошая переносимость бактериальных лизатов [14].

ОМ-85 имеет простой и удобный режим дозирования, выпускается в дозах 7 и 3,5 мг. Детям с шести месяцев до 12 лет препарат назначают в капсулах по 3,5 мг, при необходимости капсулу можно открыть и ее содержимое растворить в соке или воде.

Повторные курсы иммуностропной терапии препаратами бактериального происхождения обычно проводят не чаще одного-двух раз в год, в весенне-осенний период. Эффект одного курса сохраняется в течение шести месяцев.

### Клинический случай

Пациентка А. (38 лет) впервые в августе 2015 г. обратилась к специалисту по поводу эпизодических приступов удушья, приступообразного сухого кашля, заложенности носа с отделяемым желтого цвета, общей слабости, быстрой утомляемости, частых простудных заболеваний. Из анамнеза: последние 15 лет имеют место чихание, ринорея, режущий кашель при контакте с домашней пылью, в период цветения растений (июнь – июль). Приступы удушья впервые отмечались пять лет назад, в период цветения. Затем в течение года участились. В 2010 г. диагностирована бронхиальная астма, атопическая форма легкого течения. Назначена терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (будесонид 200 мкг/доза по два вдоха два раза в день), Вентолин – ситуационно. Рекомендации ЛОР-врача: мометазона фуруат 50 мкг/доза по две инсуффляции утром до одного месяца курсами. В течение последних двух лет беспокоят частые ОРИ – до пяти-шести раз в год, осложняющиеся острым синуситом, тонзиллитом или бронхитом. За последний год применялось до пяти курсов лечения антибактериальными препаратами разных групп, назначаемыми как врачом, так и самостоятельно. С конца мая 2015 г. – ежедневные приступы затрудненного дыхания, постоянная заложенность носа, потливость, кратковременная субфебрильная температура тела. Лечение получала в поликлинике по месту жительства (будесонид/формотерол 4,5/160 мкг/доза по одному вдоху два раза в день, Амоксиклав 1000 мг три раза в день перорально семь дней, ингаляции Беродуала через небулайзер, спрей в нос мометазона фуруат по схеме два месяца). На фоне терапии: приступы удушья редкие (до одного раза в две недели, купируемые в основном самостоятельно), сохранялись сухой кашель утром, заложенность носа, быстрая утомляемость, потливость.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки чистые, нормальной окраски. Отеков нет. Рост – 172 см, вес – 81 кг. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон. Дыхание жесткое, выслушиваются хрипы на форсированном выдохе. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Тоны сердца: ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 в минуту. Артериальное давление (АД) – 95/75 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, область пальпации безболезненная. Стул однократный, оформленный. Симптом «поколачивания» отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

*Результаты обследования от 14 августа 2015 г.*

Общий анализ крови: гемоглобин 144,0 г/л (норма 120–140), гематокрит 43,2% (36–42), эритроциты  $4,49 \times 10^{12}/л$  (3,90–4,70), средний объем эритроцита 96,2 фл (80–100), средний уровень гемоглобина 32,1 пг (27–31), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 333,0 г/л (320–380), коэффициент анизотропии эритроцитов 13,0% (0–14,5), цветовой показатель (ЦП) 0,96 Ед (0,85–1,05), тромбоциты  $185,0 \times 10^9/л$  (180–320), средний объем тромбоцита 8,2 фл (7,6–10,8), лейкоциты  $3,40 \times 10^9/л$  (4–9), лимфоциты 18,4% (19–37), нейтрофилы  $5,1 \times 10^9/л$  (2,00–7,5), моноциты  $0,70 \times 10^9/л$  (0,3–1,1), эозинофилы 11% (1,00–5,00), базофилы  $0,08 \times 10^9/л$  (0,08), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 15 мм/ч (2–15).

Общий анализ мочи: цвет желтый (янтарно-желтый/соломенно-желтый), прозрачная, рН слабо-кислая 6,5 (5,0–7,0), плотность 1018 г/л (1004–1030), белок 0,1 г/л, глюкоза 0 ммоль/л (0–1,7), кетоны – нет (отрицательно), эритроциты 0 кл/мкл (0–26), эпителий плоский 3 кл/мкл (0–39), эпителий переходный 0 кл/мкл (0–6), цилиндры 0 кл/мкл (0–2), цилиндры патологические 0 кл/мкл (0–1),



лейкоциты 1 кл/мкл (0–35), слизь 26 кл/мкл (0–79), дрожжеподобные клетки 0 кл/мкл (0–0,02), бактерии 0 кл/мкл (0–60), кристаллы 0 кл/мкл (0–3).

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,36 ммоль/л (4,10–6,10), общий белок 76,3 г/л (66–83), билирубин общий 18,6 мкмоль/л (5–21), аспаратаминотрансфераза 20,0 Ед/л (0–38), аланинаминотрансфераза 16,4 Ед/л (0–38).

Иммунологические показатели крови: IgE общий 32,5 МЕ/мл (0,0–130,0), IgA 83,5 мг/дл (70–350), IgM 104,6 мг/дл (50–250), IgG 876 мг/дл (750–1800). CD3+ 62,9% (55–88), CD3+CD8+ 31% (19–37), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8+ 1,3 (1–2,5), CD19+ 7,4% (5–19), ИФН-гамма 8 Ед/мл, НСТ (нитросиний тетразолий)-тест 6% (6–12). Электрокардиограмма: ритм синусовый с ЧСС 82 в минуту. Электрическая ось сердца (ЭОС) – вертикальное направление.

Спирометрия (с пробой сальбутамолом 200 мкг): жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 92,7%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 89,6%, индекс Тиффно 89,0%, МОС<sub>25</sub> (мгновенная объемная скорость после выдоха) 84,6%, МОС<sub>50</sub> 87,3%, МОС<sub>75</sub> 85,1%. После ингаляции сальбутамола: ЖЕЛ 95,7%, ОФВ<sub>1</sub> 90,6%, индекс Тиффно 89,4%, МОС<sub>25</sub> 87,4%, МОС<sub>50</sub> 90,3%, МОС<sub>75</sub> 89,2%.

Рентгенография придаточных пазух носа: утолщение стенок носовых пазух. Проведены кожные скарификационные тесты с основными ингаляционными аллергенами: тест-контроль отрицательный, гистамин 8×8 мм, домашняя пыль 12×14 мм, библиотечная пыль 23×13 мм, *Dermatophagoides pteronyssinus* 14×13 мм, перо подушки 10×11 мм, шерсть кошки 3×4 мм, смесь деревьев 2×1 мм, смесь злаковых трав 15×14 мм, смесь сорных трав 2×2 мм.

Пациентке выставлен диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующее течение средней степени, контролируемая. Назначена терапия: будесонид/формотерол 4,5/160 мкг/доза по одному вдоху два раза в сутки,

мометазона фураат по две инсуффляции в каждый носовой ход один раз в сутки три месяца, ОМ-85 7 мг по стандартной схеме с 17 по 26 августа, с 16 по 25 сентября, с 16 по 26 октября 2015 г. по одной таблетке в сутки. Через пять месяцев курс ОМ-85 7 мг по указанной схеме повторен (с 21 по 30 марта, с 20 по 29 апреля, с 20 по 29 мая 2016 г.).

*Повторные осмотр и обследование через девять месяцев – 31 мая 2016 г.*

Значительное улучшение состояния пациентки (в период пыления растений редкие симптомы БА, сохранялись приступообразный кашель и заложенность носа в июне – июле, за период наблюдения два эпизода ОРИ, слабости нет, эпизодическая утомляемость).

Общий анализ крови: гемоглобин 140 г/л (120–140), гематокрит 42,0% (36–42), эритроциты  $4,31 \times 10^{12}/л$  (3,9–4,7), средний объем эритроцита 97,0 фл (80–100), среднее содержание гемоглобина 32,0 пг (27–31), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 344,0 г/л (300–380), коэффициент анизотропии эритроцитов 12,3% (0–14,5), ЦП 0,97 Ед (0,85–1,05), тромбоциты  $193 \times 10^9/л$  (180–320), средний объем тромбоцита 9,6 фл (7,4–10,4), лейкоциты  $4,1 \times 10^9/л$  (4–9), лимфоциты  $1,9 \times 10^9/л$  (1,2–3,0), лимфоциты 21,4% (19–37), моноциты 3,50% (3–11), нейтрофилы  $7,1 \times 10^9/л$  (2,00–7,5), моноциты  $0,60 \times 10^9/л$  (0,3–1,1), эозинофилы 8% (1,00–5,00), СОЭ 8 мм/ч (2–15). Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Иммунологические показатели: IgE общий 438 МЕ/мл (0,0–130,0), IgA 114,9 мг/дл (70–350), IgM 102,6 мг/дл (50–250), IgG 921 мг/дл (750–1800). CD3+ 61,4% (55–88), CD3+CD8+ 28% (19–37), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8+ 1,5 (1–2,5), CD19+ 7,9% (5–19), ИФН-гамма 16 Ед/мл, НСТ-тест 7 (6–12).

Спирометрия (с пробой сальбутамолом 200 мкг): ЖЕЛ 91,5%, ОФВ<sub>1</sub> 90,3%, индекс Тиффно 89,7%,

МОС<sub>25</sub> 85,2%, МОС<sub>50</sub> 86,8%, МОС<sub>75</sub> 87,1%. После ингаляции сальбутамола: ЖЕЛ 93,0%, ОФВ<sub>1</sub> 91,1%, индекс Тиффно 88,4%, МОС<sub>25</sub> 87,4%, МОС<sub>50</sub> 91,3%, МОС<sub>75</sub> 90,2%.

Диагноз тот же, базисное лечение БА, ринита продолжено. В декабре 2016 г. начат первый курс аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) с пылью злаковых трав.

Как видим, на фоне лечения ОМ-85 (два курса в течение года) улучшилось общее самочувствие (уменьшились слабость, утомляемость, частота симптомов БА, восстановилась физическая работоспособность пациентки). Эффективность препарата проявилась и в снижении частоты и длительности течения острых респираторных инфекций. Через девять месяцев в контрольных анализах крови в динамике регистрировалось незначительное снижение уровней IgM, IgE при повышении уровней IgA и IgG в сыворотке, повышение уровня ИФН-гамма. Кроме того, у пациентки отмечалось снижение численности клеточных популяций с маркерами CD3, являющихся показателями активности Th<sub>2</sub>-иммунного ответа. С учетом положительной динамики течения заболевания и достижения контроля БА пациентке начат первый курс АСИТ.

## Заключение

Бактериальные лизаты – иммуномодуляторы с доказанной эффективностью. Их применение обоснованно даже при аллергических заболеваниях, когда целями иммунотерапии являются снижение выраженности воспалительной реакции и улучшение клинической картины основного заболевания, а при наличии хронического очага инфекции – его ликвидация. Включение иммуномодуляторов микробного происхождения в комплексную терапию респираторных инфекций позволяет обеспечить локализацию очагов инфекции, снизить риск развития осложнений, а также потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах. 🌟



## Литература

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. 2003. Т. 24. № 4. С. 196–202.
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007.
3. Колосова Н.Г. Эффективность бактериальных лизатов в профилактике респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. 2016. № 9. С. 8–12.
4. Мицкевич С.Э., Федоров И.А. Анализ эффективности применения рибомунилы у детей с персистирующей бронхиальной астмой // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 3. С. 142–148.
5. Клевицова М.Н. Рибомунил в клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2008. № 2. С. 60–64.
6. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
7. Богомильский М.Р. Значение бактериальной иммунокоррекции в лечении болезней уха, горла и носа у детей // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 10. С. 43–46.
8. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // World J. Pediatr. 2010. Vol. 6. № 1. P. 5–12.
9. Косенкова Т.В., Маринич В.В. Эффективность использования бактериальных лизатов системного и местного действия в комплексной терапии детей, страдающих бронхиальной астмой // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2002. № 2. С. 96–98.
10. Лусс Л.В., Мартынов-Радушинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 40–45.
11. Razi C.H., Harmançi K., Abacı 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.
12. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // Pneumonol. Alergol. Pol. 2008. Vol. 76. № 5. P. 353–359.
13. Sprengle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R. et al. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review // COPD. 2005. Vol. 2. № 1. P. 167–175.
14. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sierra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. № 4. CD004974.
15. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Чувирова А.Г. Бактериальные лизаты. Новые препараты // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 24. С. 1764–1767.
16. Караулов А.В., Сокурченко С.И. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний. М., 1999.
17. Zagólski O., Stręk P., Kasprowicz A., Bialecka A. Effectiveness of polyvalent bacterial lysate and autovaccines against upper respiratory tract bacterial colonization by potential pathogens: a randomized study // Med. Sci. Monit. 2015. Vol. 21. P. 2997–3002.
18. Lanzilli G., Traggiai E., Braido F. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells // Immunol. Lett. 2013. Vol. 149. № 1–2. P. 62–67.
19. Ricci R., Palmero C., Bazurro G. et al. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes // Pulm. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 27. № 1. P. 109–113.
20. Воронина Е.В., Андропова Т.М. Ода врожденному иммунитету // Аллергология и иммунология. 2014. Т. 15. № 2. С. 109–113.
21. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 3. С. 26–34.
22. Малахова С.И., Кириллов Е.С. Коррекция нарушений секреторного иммунитета топическим иммуномодулятором у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями // Детские инфекции. 2011. Т. 10. № 3. С. 51–55.

## Clinical Effect of Bacterial Lysates in Therapy of Respiratory and Allergic Disorders

O.V. Sebekina

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Oksana Vladimirovna Sebekina, sebekina74@bk.ru

Secondary immunodeficiency is characterized by reversible changes in immune system as well as its adaptation mechanisms and other functions lowering immune response. Infectious and allergic processes in patients with allergic disorders of respiratory tract as well as in sickly and long-suffering children are characterized with clinical and immunological features. It underlay administration of bacterial lysates, particularly OM-85, in such patients. Bacterial lysates stimulate both non-specific and specific immune response against bacterial antigens contained in OM-85. Here, a clinical case of using OM-85 in female patient bronchial asthma is presented.

**Key words:** respiratory and allergic diseases, bacterial lysates, OM-85