

Применение иммуномодуляторов бактериального происхождения в лечении и профилактике инфекций дыхательных путей

О том, какое место занимают иммуномодуляторы бактериального происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций и каким препаратам этой группы следует отдавать предпочтение, шла речь в выступлении заведующей лабораторией клинической иммунологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктора медицинских наук Елены Михайловны Рекаловой. Ее доклад прозвучал на научно-практической конференции «ХОЗЛ: пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», состоявшейся 18 марта текущего года в г. Киеве.

Слизистая оболочка верхних дыхательных путей представляет собой первую линию защиты дыхательной системы и организма человека в целом от действия разнообразных патогенных факторов окружающей среды, включая инфекционные агенты, химические и физические раздражители и т.д. Особую роль в защите от патогенных микроорганизмов играет нормальная микрофлора слизистых оболочек верхних дыхательных путей, которая обеспечивает так называемый колонизационный иммунитет и препятствует закреплению на поверхности слизистых оболочек патогенных бактерий. Придаточные пазухи носа, полость среднего уха и нижние дыхательные пути (трахея, бронхи и легкие) у здоровых людей, как правило, стерильны, что является результатом эффективной работы мукоцилиарного аппарата и системы местного иммунитета.

Наиболее частыми бактериальными возбудителями респираторных инфекций являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Респираторные вирусы, в том числе гриппа, парагриппа, риновирусы и др., также могут поражать слизистую оболочку дыхательных путей, что приводит к уменьшению активности факторов местного иммунитета (лизозим, секреторный IgA) и общих неспецифических гуморальных факторов (система комплемента, пропердин и др.), а также к повреждению мукоцилиарного аппарата. В результате слизистая оболочка уже не может обеспечить стерильность нижних отделов дыхательных путей, и условно-патогенные микроорганизмы из носоглотки (например, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и др.) колонизируют бронхи и альвеолы, вызывая развитие острого бронхита, пневмонии или обострения хронического бронхолегочного процесса (ХОЗЛ, бронхиальная астма и т.д.).

При ХОЗЛ из-за персистирующего нарушения мукоцилиарного клиренса трахеобронхиальное дерево подвергается хронической колонизации такими респираторными патогенами, как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, которые выявляют в нижних дыхательных путях не только при обострении, но и в фазе ремиссии. Хронический инфекционно-воспалительный процесс в нижних дыхательных путях, в свою очередь, усугубляет повреждение реснитчатого эпителия, замыкая тем самым порочный круг патогенеза ХОЗЛ.

Каким же образом можно предотвратить колонизацию нижних дыхательных путей микроорганизмами и, соответственно, развитие респираторных инфекций? В настоящее время одним из наиболее эффективных методов профилактики бактериальных инфекций дыхательных путей является активная специфическая иммунизация, которую проводят с помощью традиционных вакцин для парентерального введения (антипневмококковая, антигемофильная) и так называемых мукозальных вакцин (иммуномодуляторов бактериального происхождения), которые, в свою очередь, разделяются на препараты системного и топического действия.

Среди иммуномодуляторов микробного происхождения в зависимости от состава можно выделить несколько групп: мембранные фракции; бактериальные рибосомы, стимулированные мембранными фракциями; бактериальные лизаты.

Первая группа представлена препаратами биостим и ликолипид. Биостим представляет

собой комплекс мембранных протеогликанов *Klebsiella pneumoniae*, он эффективен не только при клебсиеллезной инфекции, так как повышает активность и неспецифических факторов иммунной защиты. На украинском рынке этот препарат отсутствует. Ликолипид — это синтетический аналог универсального фрагмента бактериальных клеточных стенок — глюкозаминил-мурамил-дипептида. Этот препарат повышает активность фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов), Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез специфических антител и цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли, интерферонов и др.).

Иммуномодулятор второй группы — Рибомунил — содержит рибосомы четырех респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*) и протеогликаны мембранной части *K. pneumoniae*. Следует отметить, что рибосомы несут на себе антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, благодаря чему вырабатываются специфические к этим микроорганизмам антитела.

Препараты третьей группы — бактериальные лизаты (ИРС-19, Имудон, Бронхо-Мунал, Пирогенал) — изготавливают, как правило, из нескольких штаммов наиболее значимых бактериальных возбудителей респираторных инфекций, прежде всего *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* и некоторых других. Эти препараты не только обеспечивают формирование специфического иммунитета, но и повышают активность неспецифических факторов защиты. Сегодня на фармацевтическом рынке представлены очищенные бактериальные лизаты как для топического, так и системного применения.

К иммунологическим эффектам топических бактериальных лизатов относят увеличение количества иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, индукцию специфических секреторных антител класса IgA (sIgA), образование защитной пленки из sIgA на поверхности слизистой оболочки, повышение концентрации С3-компонента комплемента в назальном секрете и слюне, повышение активности макрофагов и др.

Однако у топических бактериальных лизатов имеются и некоторые недостатки, которые отсутствуют у системных препаратов этой группы. Так, лекарственное средство, нанесенное на слизистую оболочку носоглотки, достаточно быстро удаляется мукоцилиарным аппаратом, а при использовании таблеток для рассасывания смывается слюной. В результате непродолжительного времени экспозиции иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки носоглотки взаимодействуют лишь с незначительной частью антигенов. В то же время очищенные бактериальные лизаты для перорального применения, к которым относится Бронхо-Мунал, оказывают системное действие, приводя к усилению местного иммунитета посредством взаимодействия с иммунными клетками лимфоидных структур желудочно-кишечного тракта, иммунокомпетентных клеток крови и лимфоидного кольца.

Бронхо-Мунал является одним из наиболее изученных бактериальных лизатов с более чем 30-летней историей успешного применения у 40 млн пациентов из 60 стран мира. Его эффективность и безопасность подтверждены более чем в 30 рандомизированных контролируемых исследованиях.

Бронхо-Мунал содержит лизаты восьми наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей респираторных заболеваний, которые представлены в таблице. В отличие от большинства других препаратов бактериальных лизатов Бронхо-Мунал способен индуцировать в том числе антистафилококковый иммунный ответ.

Таблица. Состав препарата Бронхо-Мунал и наиболее часто встречающиеся бактериальные возбудители респираторных инфекций

Микроорганизмы, лизаты которых входят в состав препарата Бронхо-Мунал	Частота выделения микроорганизмов при различных заболеваниях дыхательных путей и среднего уха			
	Синусит	Отит	Тонзиллит	Бронхит
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	+	+	+++	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+++	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	+	+	++
<i>Klebsiella ozaenae</i>	+	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	++	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++

Бронхо-Мунал был специально разработан для перорального применения, поэтому он устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока и пищеварительным ферментам. Абсорбция препарата осуществляется в толстой кишке, где антигены захватываются макрофагами, которые, попадая в лимфоидные органы, например в пейеровы бляшки, представляют антиген В-лимфоцитам. Антиген-стимулированные и IgA-коммитированные В-лимфоциты мигрируют с током лимфы через грудной проток в кровь и с циркулирующей кровью в слизистые оболочки (в том числе дыхательных путей), где дифференцируются в плазмацинты, синтезируют и секретируют IgA. В дальнейшем IgA транспортируется на поверхность слизистых оболочек в виде секреторной формы sIgA, препятствуя адгезии инфекционных агентов.

Бронхо-Мунал усиливает антибактериальную защиту верхних и нижних дыхательных путей путем активации факторов как неспецифического (фагоциты, натуральные киллеры, лизоцим, интерферон и др.), так и специфического иммунитета (прежде всего активация В-лимфоцитов с повышением секреции специфических IgA, G, M). Бронхо-Мунал оказывает также не прямое противовирусное действие за счет стимуляции неспецифического клеточного и гуморального иммунитета. Отмечено, что на фоне применения Бронхо-Мунала может восстанавливаться баланс Th1- и Th2-хелперного ответа.

Все эти эффекты Бронхо-Мунала были продемонстрированы в экспериментальных клинических исследованиях. Например, в исследовании J.M. Puigdollers et al. (1980) с участием здоровых добровольцев было установлено, что уже после первого курса профилактического приема препарата Бронхо-Мунал существенно повышалась концентрация IgA в слюне. При этом у тех лиц, которые получили повторные курсы, высокий уровень IgA сохранялся в течение продолжительного времени (3 мес и более), в то время как у лиц, получивших только один курс, концентрация IgA в слюне снижалась быстрее. На фоне приема этого препарата достоверно повышались концентрации IgG и IgM в сыворотке крови.

В ряде исследований было показано, что профилактическое применение Бронхо-Мунала у больных ХОЗЛ существенно уменьшает частоту инфекционных обострений (на 24-41%), их тяжесть (на 41%) и продолжительность (на 46%), а также частоту (на 30%) и продолжительность (на 55%) госпитализаций (J. Li et al., 2004; J. Collet et al., 1997; B. Cvorisec et al., 1989; N. Debbas et al., 1990, и др.).

В настоящее время Бронхо-Мунал рекомендуют назначать:

— часто болеющим лицам в период отсутствия респираторных инфекций и обострений хронических бронхо-легочных заболеваний;

— при острых и хронических респираторных инфекциях — после проведения антибиотикотерапии (уменьшение частоты рецидивов) или на ее фоне (усиливает антибактериальный иммунный ответ, что потенцирует действие антибиотиков).

Имеющаяся сегодня доказательная база позволила определить оптимальную схему профилактического приема Бронхо-Мунала. Препарат следует принимать в течение 3 мес в первые 10 дней каждого месяца

(10+10+10), что обеспечивает наиболее выраженный и длительный протективный эффект. Пациентам с тяжелым бронхитом и ХОЗЛ рекомендуется более длительный прием Бронхо-Мунала — по схеме 30+10+10 (5 упаковок в год). Препарат очень просто дозировать — детям в возрасте от 6 мес до 12 лет назначают в дозе 3,5 мг, взрослым и детям старше 12 лет — 7 мг в сутки.

Следует отметить, что нежелательные лекарственные взаимодействия для Бронхо-Мунала не отмечены, в том числе он не взаимодействует с кортикостероидами и антигистаминными средствами, что очень важно в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями, особенно с бронхиальной астмой.

Бронхо-Мунал характеризуется высоким профилем безопасности, однако чтобы свести риск развития нежелательных реакций к минимуму, необходимо все же помнить о некоторых ограничениях в применении этого препарата:

— соблюдать 4-недельный интервал между его применением и введением живой вакцины (несмотря на отсутствие прямого взаимодействия между ними);

— не рекомендуется использовать у лиц с иммуносупрессией, в частности при СПИДе;

— не рекомендуется больным с аутоиммунными заболеваниями;

— детям назначают только с 6-месячного возраста, поскольку на протяжении первых месяцев жизни у них есть врожденная защита благодаря наличию в крови материнских антител.

Подводя итоги, следует отметить, что иммуномодуляторы микробного происхождения, в частности Бронхо-Мунал, являются безопасными и эффективными средствами для профилактики и лечения респираторных инфекций. Они усиливают защиту дыхательных путей от вирусно-бактериальных инфекций, обеспечивают иммунопрофилактику обострений хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, улучшают клиническое течение хронических заболеваний дыхательной системы.

Подготовил Вячеслав Клиимчук

