

# Бронхо-Ваксом в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта

**Н.П. Княжеская**

Проблема острых респираторных заболеваний чрезвычайно актуальна из-за возможности развития или обострения в дальнейшем хронических аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Наиболее часто с этой патологией сталкиваются педиатры, что обусловлено значительной распространенностью указанных заболеваний в дошкольном и школьном возрасте. Эпителий дыхательных путей является ключевым компонентом в респираторных нарушениях. Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов. Существует прямая корреляция между воспалительной реакцией верхних дыхательных путей и бронхиального дерева. Лизаты бактерий вызывают интерес у многих специалистов (аллергологов, пульмонологов, оториноларингологов и др.), связанный прежде всего с возможностью профилактики инфекций носоглотки и респираторного тракта. К таким препаратам относится Бронхо-Ваксом, применение которого способствует снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями, а также сокращению числа обострений хронических воспалительных и аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Важно подчеркнуть, что профиль безопасности у данного лекарственного средства сопоставим с таковым у плацебо.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, профилактика, бактериальные лизаты, Бронхо-Ваксом.

## Актуальность

Острые респираторные инфекции (ОРИ) и “простуды” (термин, под которым объединяют совокупность острых и обострений хронических вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей) занимают важное место в структуре заболеваемости в России. По статистике, в среднем за год взрослый болеет ОРИ не реже 2–3 раз, ребенок – до 6–10 раз [1, 2]. Наиболее тяжело эти инфекции протекают у пациентов с хроническими, в том числе аллергическими, заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Острые респираторные инфекции способны провоцировать персистирующее аллергическое воспаление, характерное для атопического процесса, приводя к усилению симптомов и способствуя более тяжелому течению основного заболевания (бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР), синусита и др.) [3–5]. С одной стороны, аллергическое воспаление является фактором, предрасполагающим к колонизации слизистой респираторного тракта бактериями, чем объясняется возрастание количества пациентов с хроническим бактериальным риносинуситом и сопутствующей аллергией [6]. С другой стороны, вирусная респираторная инфекция относится к числу факторов, усугубляющих течение респираторной аллергии. Повреждение эпителия вирусом способствует раздражению чувствительных нервных волокон, которые стимулируются, формируя гиперреактивность слизистой респираторной системы. Иммуный 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 [7].

**Надежда Павловна Княжеская** – доцент кафедры пульмонологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

## Вирусная инфекция и аллергические заболевания респираторного тракта

Определена роль респираторных вирусов в формировании синдрома гиперреактивности бронхов (ГРБ). Установлено, что риновирус является этиологическим фактором ГРБ и обострения БА у детей [8, 9]. Сочетание АР и респираторной вирусной инфекции значительно повышает риск формирования БА. Существует прямая связь между обострениями БА и ОРИ, отмечается корреляция между сезонным увеличением заболеваемости ОРИ и частотой госпитализаций по поводу обострения БА [10]. Наиболее четко эта взаимосвязь прослеживается у детей, но также характерна и для взрослых.

До 80% всех обострений БА имеют вирусную этиологию. Вместе с тем у детей и подростков, страдающих аллергическими заболеваниями, наблюдается склонность к частому возникновению ОРИ. При этом у больных с аллергической патологией спектр возбудителей острой респираторной вирусной инфекции более широкий и ассоциации вирусов более разнообразные, чем у детей без аллергии [9]. Вирусологические исследования показывают, что бронхиальную обструкцию способны вызывать различные вирусы: респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, вирусы парагриппа, коронавирусы, энтеровирусы и др. Чаще всего (до 80% всех случаев вирус-индуцированных обострений БА) у взрослых и детей старшего возраста причиной бронхиальной обструкции являются риновирусы – вирусы семейства Picornaviridae. Примерно в 15% случаев вирусные обострения БА вызывают вирусы гриппа, в 4% – энтеровирусы и в 2% – респираторно-синцитиальный вирус [11]. На течение БА и других аллергических заболеваний респираторного тракта могут влиять и вирусы группы герпеса, в частности цитомегаловирусная инфекция [12]. У детей, страдающих рецидивирующим бронхитом и рецидивирующим крупом, с высокой частотой выявляется персистирующая герпетическая инфекция, преимущественно в виде ассоциации

вирусов. Преобладающими у таких больных являются цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 6-го типа, а также вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы и коронавирусы [13].

Таким образом, микробная контаминация дыхательных путей нередко провоцирует и поддерживает обострения БА. При этом развивается бактериальное воспаление, усиливается секреция мокроты. Существует прямая корреляция между воспалительной реакцией верхних дыхательных путей и бронхиального дерева. В основе этого сочетания лежит единый IgE-зависимый (IgE – иммуноглобулин E) механизм воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей [14]. Респираторные вирусы, включая риновирус, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус, вирус гриппа и др., влияют на респираторный эпителий нижних дыхательных путей и провоцируют местную иммунологическую реакцию, а также протективный противовирусный ответ с продукцией интерферонов, хемотаксисом и активацией NK-клеток (NK – натуральные киллеры). Эпителий дыхательных путей является ключевым компонентом в респираторных нарушениях. Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, способствуют увеличению ее проницаемости для аллергенов, токсических веществ, а также повышению чувствительности рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает увеличение ГРБ и возникновение обструктивных проявлений. Бронхиальный эпителий может отвечать на сигналы иммунных клеток, которые вовлечены в инициацию и созревание врожденного и адаптивного иммунного ответа, включая воспалительный ответ на действие патогенов, ответ через Т-хелперы 2-го типа, структурные изменения дыхательных путей и ангиогенез.

В связи с изложенным терапия пациентов, имеющих аллергические заболевания, должна быть направлена на обеспечение контроля всех симптомов респираторной инфекции с учетом переносимости лекарственных препаратов и исключением полипрагмазии. Существующие методы лечения острых респираторных заболеваний предполагают воздействие на различные звенья патологического процесса. Применяемые 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. Поэтому неспецифическая профилактика инфекций дыхательных путей с помощью иммуномодуляторов вызывает всё возрастающий научный интерес.

Среди иммуномодулирующих препаратов особое внимание привлекают лизаты бактерий. Эти препараты могут быть системного (Бронхо-Ваксом, бронхо-мунал, рузам, рибомунил, ВП-4 и др.) или преимущественно топического (ИРС-19, имудон) действия. Бактериальные лизаты системного действия способны возмещать недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему. Наиболее хорошо изученным препаратом указанной группы является Бронхо-Ваксом, который представляет собой лиофилизированный лизат 8 бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans*.

### Механизм действия Бронхо-Ваксома

Препарат оказывает активирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки, расположенные в 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. При изучении механизма действия этого лекарственного средства выявлено его влияние на синтез и повышение уровня IgA в крови и слюне. Иммуноглобулин А фиксируется на слизистых, поддерживает их барьерную функцию, взаимодействует со специфическими антигенами бактерий. Бронхо-Ваксом также вызывает активацию клеточного иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), повышение функциональной активности макрофагов и выработку ряда цитокинов и медиаторов (интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), нейтрофилактивирующего фактора (NAF),  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФН)). Повышение уровня IgG способствует усилению межклеточных взаимодействий макрофагов, киллеров. Результатом является гибель бактериальной инфекции и повышение активности иммунной системы [15].

Бронхо-Ваксом оказывает следующие эффекты на разные звенья иммунного ответа:

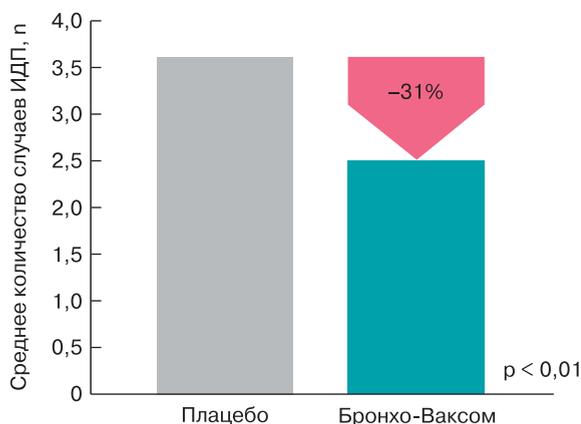
- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в том числе альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток;
- увеличивает выработку важнейших цитокинов:  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , NAF, простагландин  $E_2$ ,  $\alpha$ -ИФН;
- улучшает взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- снижает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Таким образом, препарат не только вызывает антигеноспецифический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы [15–18].

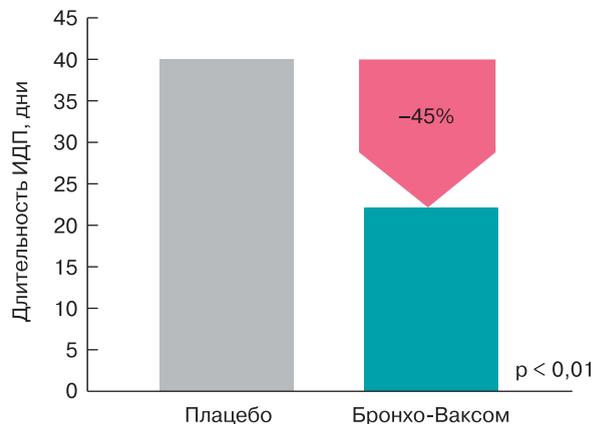
### Профилактика аллергических заболеваний респираторного тракта

Бронхо-Ваксом относится к хорошо изученным в клинике препаратам с доказанной в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. При этом большинство клинических исследований эффективности и безопасности препарата было проведено среди детей, страдающих частыми респираторными инфекциями. Как было отмечено выше, существует прямая связь между вирусно-бактериальной инфекцией и развитием аллергических заболеваний респираторного тракта. Эволюция atopических заболеваний изучалась в Германии у 1314 детей на протяжении 7 лет (исследование MAS – Multicentre Allergy Study) [19, 20]. К группе высокого риска было отнесено 38% детей, имеющих положительный семейный анамнез atopии или уровень общего IgE в пуповинной крови выше 0,9 кЕ/л. К 3-месячному возрасту у 69% детей этой группы развился atopический дерматит, к 5 годам отмечалась повышенная чувствительность к аэроаллергенам. К 5-летнему возрасту у 50% детей, у которых наблюдались раннее развитие atopического дерматита и

### При приеме Бронхо-Ваксома на 31% меньше случаев инфекций дыхательных путей у пациентов с БА



### Бронхо-Ваксом на 45% уменьшает длительность инфекций дыхательных путей у пациентов с БА



Эффективность применения Бронхо-Ваксома у пациентов с аллергопатологией (длительность наблюдения 6 мес).

наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, возникло аллергическое заболевание верхних дыхательных путей или БА. К 7 годам частота сенсибилизации к аэроаллергенам в группе высокого риска увеличилась до 77%. Наиболее распространенным бактериальным агентом, вызывающим острые и обострение хронических заболеваний дыхательных путей у детей, является *S. pneumoniae* (28,5%) [21].

### Бактериальные лизаты и БА

В 2010 г. была опубликована работа С.Н. Razi et al. о влиянии Бронхо-Ваксома (ОМ-85) на общее количество приступов обструкции, индуцированных ОРИ, в течение 12-месячного периода у детей [22]. Это было рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами, которое проводилось с августа 2007 г. по сентябрь 2008 г. В исследовании приняло участие 75 детей в возрасте от 1 до 6 лет с рецидивирующими приступами обструкции. Были получены следующие результаты:

- количество приступов обструкции, вызванных ОРИ, было на 37,9% ниже в группе Бронхо-Ваксома, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ );
- в группе Бронхо-Ваксома на 31,4% снизилось количество эпизодов острых инфекций дыхательных путей у детей с эпизодами обструкции в анамнезе ( $p < 0,001$ );
- Бронхо-Ваксом способствовал уменьшению на 37,5% количества острых назофарингитов у детей с приступами обструкции в анамнезе.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании U.V. Schaad et al. применение Бронхо-Ваксома способствовало сокращению на 10% и более частоты рецидивов у детей с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания [23]. В других клинических исследованиях у детей с частыми ОРИ, принимавших этот препарат, уменьшалось количество обострений бронхитов, БА, ринитов, отитов и риносинуситов, а также значительно снижалась потребность в назначении антибиотиков [24–26]. Эффективность и безопасность использования Бронхо-Ваксома у детей с аллергопатологией продемонстрированы и в ряде исследований российских ученых [27, 28]. Важно подчеркнуть, что применение препарата оправданно и с позиций фармакоэкономики. В нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях установлено, что при использо-

вании данного лекарственного средства у детей с частыми респираторными заболеваниями уменьшалось число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, снижались затраты на приобретение лекарственных препаратов [26, 29].

Эффективность применения Бронхо-Ваксома у пациентов с БА и хроническим бронхитом была подтверждена в многоцентровом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании G. Czerniawska-Mysik et al. [30]. В ходе исследования пациенты принимали Бронхо-Ваксом или плацебо, режим дозирования: 1 капсула/сут в течение 1 мес, перерыв 1 мес, затем 1 капсула/сут в течение 10 дней на протяжении 3 мес. Были получены следующие результаты:

- препарат оказался эффективным как для лечения, так и для профилактики инфекций дыхательных путей у пациентов с БА (рисунок);
- применение Бронхо-Ваксома способствовало достоверному снижению частоты назначения антибиотиков и  $\beta_2$ -агонистов;
- отмечено достоверное уменьшение симптомов обострения (одышка, кашель) в сравнении с показателями группы плацебо;
- 76,7% пациентов с хроническим бронхитом и БА оценили лечебный и профилактический эффект препарата как очень хороший;
- не было зарегистрировано нежелательных явлений и отмечена отличная переносимость препарата.

### Бактериальные лизаты и АР

Применение бактериальных лизатов существенно улучшает течение хронической патологии верхних дыхательных путей. У детей с хроническим риносинуситом отмечено снижение частоты рецидивов и тяжести симптомов на фоне приема Бронхо-Ваксома, в крови отмечалось повышение уровня IgA по сравнению с показателем группы плацебо [30]. При добавлении препарата к стандартной терапии хронического синусита уменьшается количество обострений заболевания, снижается выраженность основных симптомов, улучшается рентгенологическая картина пазух носа [31]. Бронхо-Ваксом является иммуностимулятором, который рекомендован в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита, не сопровождающегося полипами (уровень доказательности А).

Важно отметить, что применение Бронхо-Ваксома также способствует снижению потребности в дополнительном назначении других лекарственных средств, особенно антибиотиков, в том числе у пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта. Это позволяет избежать иммуносупрессивного действия антибиотиков, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибиотикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение пациентов. Одним из самых важных свойств Бронхо-Ваксома является его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности [22, 24, 30, 32, 33].

Необходимо принять во внимание, что назначение одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций. Важно проводить профилактические курсы в весенне-осенний период.

### Заключение

Клинические и иммунологические особенности течения инфекционного процесса у пациентов с аллергическими заболеваниями являются основанием для использования в лечении данной категории больных бактериальных лизатов.

Основное действие, оказываемое этой группой иммуномодуляторов, – стимуляция специфической защиты организма против бактериальных патогенов, антигены которых входят в состав препарата, за счет увеличения концентрации специфических антител [34].

Наиболее известным и хорошо изученным системным препаратом указанной группы является Бронхо-Ваксом, который применяется более чем в 60 странах мира на протяжении более 30 лет. По данным исследований, назначение этого препарата в комплексной терапии пациентов с аллергической патологией органов дыхания с целью профилактики и лечения интеркуррентных ОРВИ и связанных с ними обострений аллергической патологии способствовало уменьшению частоты и продолжительности ОРВИ в 1,5–2 раза, снижению частоты обострений хронических инфекций носоглотки и респираторного тракта. При его применении также отмечается снижение необходимости в назначении антибиотиков, удлинение периодов ремиссии БА и уменьшение частоты ее обострений в 1,5 раза. Доказанным следствием применения препарата у больных БА является не только уменьшение потребности в бронходилататорах, но и возможность существенного уменьшения объема базисной терапии при сохранении уровня контроля над заболеванием.

### Список литературы

1. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. // Вакцинация. 2008. № 5. С. 3.
2. Заболеваемость населения Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2007. № 1(166). С. 50.
3. Дрынов Г.И. и др. // Мед. помощь. 2002. № 6. С. 19.
4. Зайцева О.В. // Леч. врач. 2006. № 9. С. 92.
5. Самсыгина Г.А. и др. // Педиатрия. 2006. № 1. С. 24.
6. Крюков А.И. и др. Лечебно-диагностическая тактика при остром бактериальном синусите: Метод. рек. М., 2002.
7. Tran N.P. et al. // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. V. 3. № 3. P. 148.
8. Gern J.E. et al. // Pediatr. Clin. North Am. 2003. V. 50. № 3. P. 555.
9. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2002.
10. Mallia P. et al. // Curr. Pharm. Des. 2007. V. 13. № 1. P. 73.
11. Red Book: 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25rd. American Academy of Pediatrics, 2006.
12. Wu C.A. et al. // J. Immunol. 2001. V. 167. № 5. P. 2798.
13. Greenberg N.S. et al. // Infect. Dis. 2000. V. 156. № 2. P. 280.
14. Просекова Е.В. и др. // Аллергология. 2006. № 2. С. 33.
15. Roth M. et al. // Eur. Respir. Rev. 1996. V. 6. № 38. P. 171.
16. Emmerich B. et al. // Respiration. 1990. V. 57. № 2. P. 90.
17. Mauel J. // Respiration. 1994. V. 61. Suppl. 1. P. 8.
18. Mauel J. et al. // Int. J. Immunopharmac. 1989. V. 11. № 6. P. 637.
19. Kulig M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 103. № 6. P. 1173.
20. Lau S. et al. // Pediatr. Respir. Rev. 2002. V. 3. № 3. P. 265.
21. Klig J. // Curr. Opin. Pediatr. 2004. V. 16. № 1. P. 107.
22. Razi C.H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 126. № 4. P. 763.
23. Schaad U.B. et al. // Chest. 2002. V. 122. № 6. P. 2042.
24. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. // Chest. 2001. V. 119. № 6. P. 1742.
25. Jara-Perez J.V., Berber A. // Clin. Ther. 2000. V. 22. № 6. P. 748.
26. Zagar S. et al. // Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1988. V. 50. № 6. P. 397.
27. Мизерницкий Ю.Л. и др. // Consilium Medicum. Педиатрия. 2005. Т. 7. № 2. С. 14.
28. Кубылинская И.А. // Фармацевт. вестн. 2006. № 15. С. 26.
29. Pessey J. et al. // Pharmacoeconomics. 2003. V. 21. № 14. P. 1053.
30. Czerniawska-Mysik G. et al. // Int. J. Immunother. 1992. V. 8. P. 153.
31. Гарашенко Т.И. и др. // Consilium Medicum. Педиатрия. 2002. Т. 4. № 3. С. 7.
32. Heintz B. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. 1989. V. 27. № 11. P. 530.
33. Lusaardi M. et al. // Eur. Respir. Rev. 1996. V. 6. P. 182.
34. Зайков С.В. // Український пульмонологічний журн. 2009. № 3. С. 64. ●