



Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

БАКТЕРІАЛЬНІ ЛІЗАТИ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: ДОЦІЛЬНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ

Протягом останніх десятиліть реєструється невпинне зростання поширеності різноманітних алергічних захворювань (АЗ) – атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР), бронхіальної астми (БА), що пов'язують з урбанізацією, індустріалізацією, глобальним економічним зростанням і підвищенням схильності до алергії [6]. Усе це призвело до збільшення поширеності алергічних розладів: у 2019 р. у світі зареєстровано 262 млн (95% довірчий інтервал (ДІ) 224-309 млн) випадків БА та 171 млн (95% ДІ 165-178 млн) випадків АД; показники поширеності БА й АД, стандартизовані за віком, становлять, відповідно, 3416 (95% ДІ 2899-4066) і 2277 (95% ДІ 2192-2369) на 100 тис. населення [8].

Типовим ланцюгом прогресування АЗ вважають «атопічний марш», згідно з яким АД та харчова алергія, котрі виникли в дитячому віці, поступово прогресують до АР і БА в пізнішому дитячому або дорослому віці [2]. Саме тому останніми роками приділяється велика увага розробленню не тільки ефективних, але й максимально безпечних способів лікування та профілактики АЗ. Одним із таких способів вважають застосування бактеріальних лізатів [1-5, 7].

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ АЗ: КОРОТКІ ВІДОМОСТІ

Нині такі АЗ, як АР, БА, АД, вважають системними захворюваннями, виникнення котрих спричинено порушеннями імунної системи. Патогенез АЗ досить складний і ґрунтується на поєднаному впливі декількох чинників: особливостей внутрішньоутробного розвитку, умов навколишнього середовища, генетичних та епігенетичних чинників, імунного статусу (рис. 1).

Патогенез АЗ має значну гетерогенність залежно від певного захворювання, причому фенотип та ендотип пацієнта визначають, відповідно, появу видимих ознак патології й асоційованих молекулярних змін. Завдяки стрімкому розвитку імунології, молекулярної біології встановлено, що виникнення АЗ опосередковують різні біологічно активні речовини: імуноглобулін Е (IgE), гістамін, прозапальні інтерлейкіни (ІЛ), тимічний стромальний лімфоетин (TSLP) тощо, все це супроводжується порушенням балансу між Th1/Th2 та прогресуванням імунологічних змін, появою клінічних ознак захворювання [9]. Після стимуляції алергенами епітеліальні клітини синтезують велику кількість прозапальних цитокінів (ІЛ-25, ІЛ-33, TSLP та ін.), які чинять значний вплив на лімфоцити й дендритні клітини [9]. Наївні CD4⁺-клітини впливають на Th2-клітини шляхом секреції ІЛ-5, що призводить до активації плазматичних клітин, які синтезують IgE. IgE взаємодіє з рецепторами на небезпечних клітинах; під час повторного потрапляння алергену в організм останній безпосередньо з'єднується

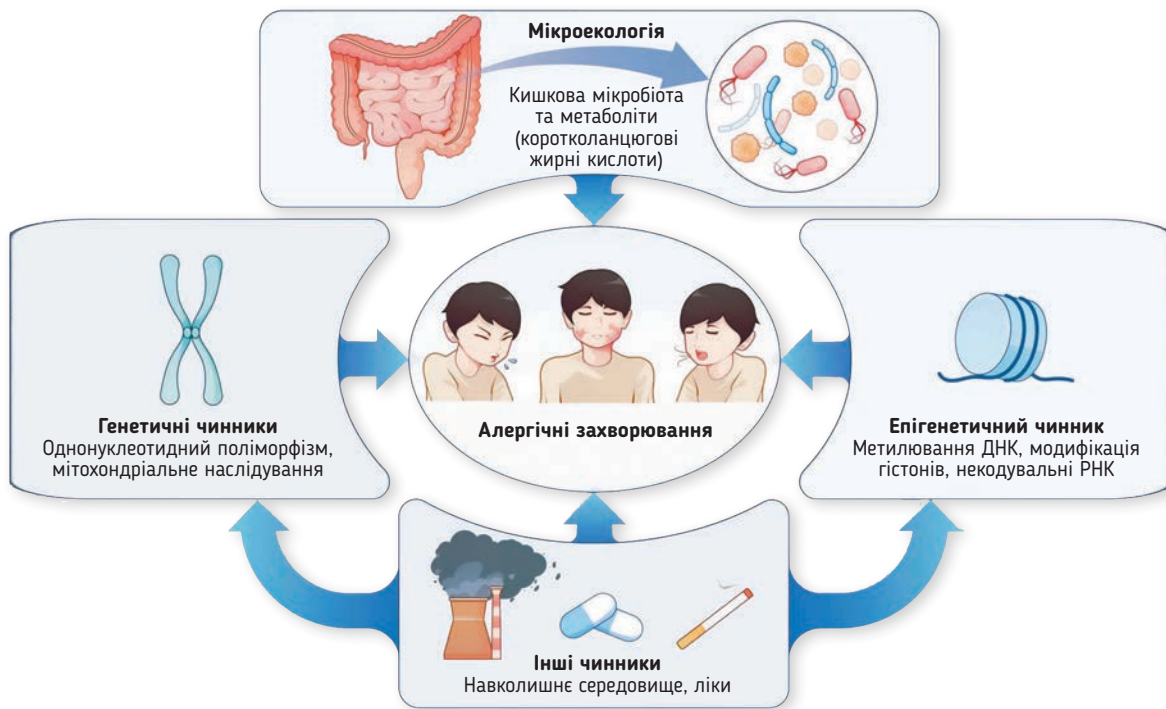


Рис. 1. Різноманітні чинники провокують виникнення АЗ.
До зовнішніх відносять зміни кишкового мікробіому та їхніх метаболітів, вплив ліків, забруднення повітря; генетичні й епігенетичні зміни розглядають як вплив внутрішніх чинників [9]

з IgE на поверхні опасистих клітин і провокує вивільнення різноманітних біологічно активних речовин, що спричиняють виникнення клінічних симптомів АЗ [9].

БАКТЕРІАЛЬНІ ЛІЗАТИ: ЩО, КОЛИ, НАВІЩО?

Бактеріальні лізати являють собою інактивовані бактеріальні екстракти патогенних респіраторних бактерій, які пройшли специфічну хімічну (полівалентний хімічний бактеріальний лізат – polyvalent chemical bacterial lysate, PCBL) або механічну (полівалентний механічний бактеріальний лізат – polyvalent mechanical bacterial lysate, PMBL) обробку. Нині накопичено велику доказову базу даних, яка підтверджує доцільність застосування бактеріальних лізатів при АЗ у зв'язку з їхніми ефективністю та безпечністю.

Найпоширенішим PCBL, який активно використовують у клінічній практиці, є препарат під умовною назвою OM-85, відомий також під торговою назвою Бронхо-Ваксом. Цей лікарський засіб у вигляді капсул, що містять 3,5 та 7 мг ліофілізату OM-85, презентує на українському ринку компанія Delta Medical. Бронхо-Ваксом містить 21 штам із 8 бактерій (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*), які здатні нормалізувати імунологічну відповідь [10]. Згідно з

наявними уявленнями механізм дії бактеріальних лізатів, у тому числі OM-85 (Бронхо-Ваксом), полягає в модуляції імунної відповіді шляхом активації дендритних клітин через Toll-подібні рецептори (TLR) 2/6 і TLR9, відновлення балансу Th1/Th2 (рис. 2).

Зрілі дендритні клітини синтезують цитокіни, які стимулюють Th1-лімфоцити, макрофаги та натуральні клітини-кілери, а також сприяють диференціації CD4⁺-лімфоцитів на Th1- і Treg-підтипи, активації В-клітини з наступною секрецією IgA й IgG1 [2]. Окрім того, бактеріальні лізати протидіють синтезу прозапальних цитокінів і посилюють синтез інтерферону-γ (ІФН-γ), який має протівірусну, імуномодулювальну, антифібротичну активність [2]. Отже, бактеріальні лізати, зокрема OM-85, забезпечують відновлення імунного балансу при АЗ та покращення клінічного стану хворих.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ OM-85 ПРИ АЗ: ДОКАЗОВА БАЗА

Доцільність використання OM-85 за різноманітних АЗ підтверджено в клінічних дослідженнях, систематичних оглядах і метааналізах.

Експериментальні та клінічні дослідження

За даними нещодавно опублікованого плацебо-контрольованого дослідження, застосування Бронхо-Ваксому сприяє покращенню перебігу АР завдяки зменшенню виразності свербіжу, ринореї,

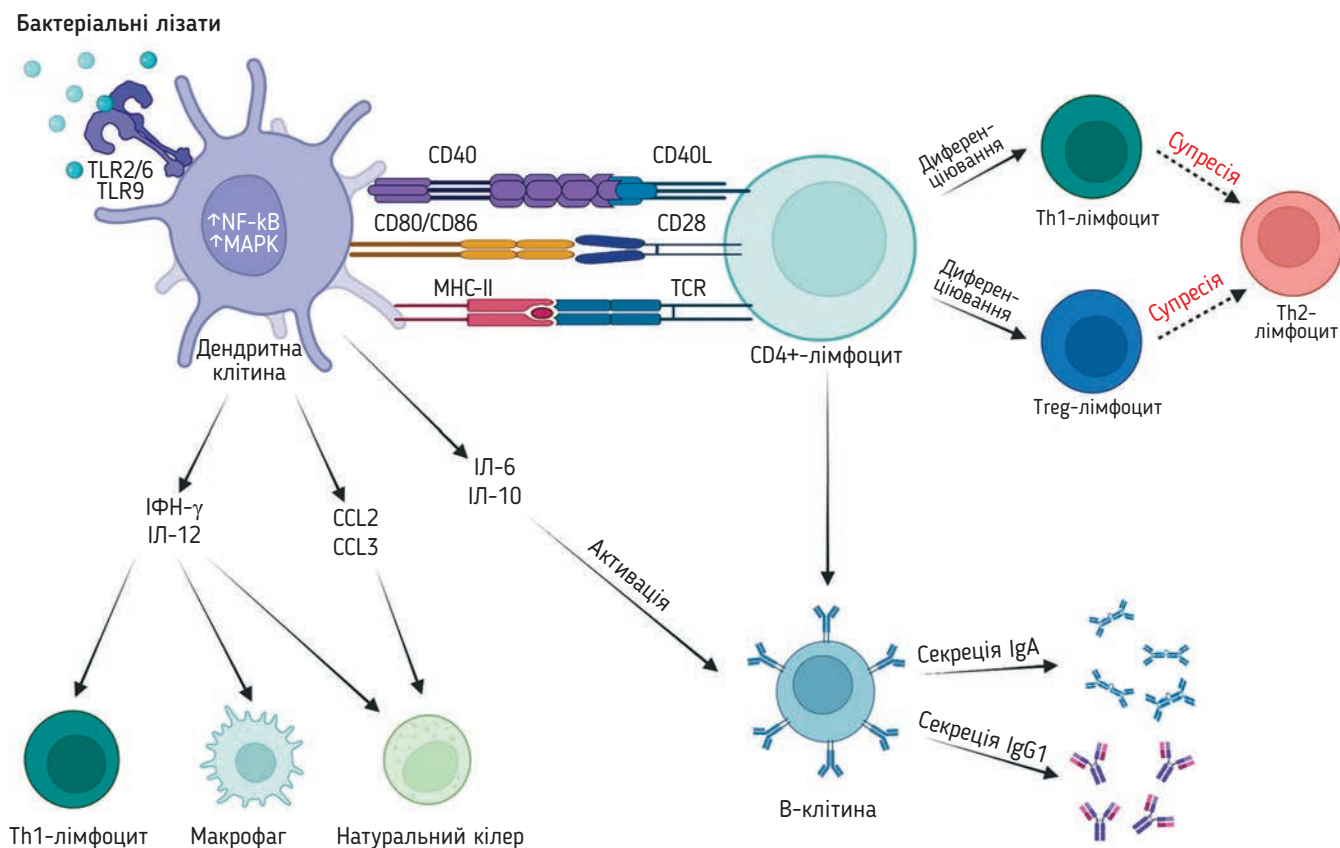


Рис. 2. Імуномодулювальний вплив бактеріальних лізатів [2]

Примітки: CCL2 та CCL3 – хемокіни, важливі для хемоатракції моноцитів і натуральних клітин-кілерів; MAPK – протеїнкіназа, що активується мітогенами; MHC-II – головний комплекс гістосумісності II; NF-kB – нуклеарний фактор kB; TCR – рецептор T-клітин.

чання [5]. Лікування Бронхо-Ваксомом асоціювалося зі зменшенням рівнів прозапальних ІЛ-3, ІЛ-13 і зростанням протизапального ІФН-γ, зниженням індексу ІЛ-4/ІФН-γ та зменшенням умісту еозинофілів у назальному секреті, а також відновленням балансу Th1/Th2 [5].

У відкритому проспективному дослідженні, в якому взяли участь хворі на БА, АР, хронічне обструктивне захворювання легень (n=84), пацієнтам додатково до стандартної терапії вказаних захворювань призначали ОМ-85 (по 1 капсулі 1 раз на день протягом 10 послідовних діб, 3 місяці поспіль із 20-денною перервою між курсами) з наступним 6-місячним періодом спостереження. Вчені довели, що застосування ОМ-85 сприяло зниженню захворюваності на респіраторні вірусні інфекції на 45% порівняно з попереднім роком (p<0,05), а також забезпечувало зменшення загального числа загострень респіраторної патології на 36% [3]. Зазначені дані супроводжувалися вірогідним зростанням рівня секреторного ІgА [3].

Дані іншого нещодавно опублікованого експериментального випробування свідчать, що інгаляційне застосування ОМ-85 покращує перебіг БА в мишей шляхом залучення декількох імунних шляхів, впливаючи на ІЛ-33, лімфоїдні клітини

вродженого імунітету [7]. При цьому вчені зауважили, що при інгаляційному введенні ОМ-85 потрібно застосовувати вірогідно нижчу кумулятивну дозу препарату, яка у 27-46 разів менша за таку при пероральному застосуванні [7]. Такий високий рівень ефективності автори дослідження пояснили прямим впливом ОМ-85 на слизову оболонку дихальних шляхів, що забезпечує швидке досягнення контролю над виникненням і перебігом БА. Висловлюється припущення, що наступним шляхом розвитку бактеріальних лізатів, зокрема ОМ-85, стане їх інгаляційне застосування [7].

Систематичні огляди

К. Janeczek і співавт. у систематичному огляді, присвяченому дослідженню перспектив застосування бактеріальних лізатів при АР, констатували, що додавання цих засобів до стандартної терапії сезонного або цілорічного АР асоційовано зі зменшенням виразності назальних симптомів і вірогідно скорочує потребу в протиалергічних препаратах як у дітей, так і в дорослих [1]. У цій роботі підкреслюється, що перші ефекти застосування бактеріальних лізатів розвиваються не раніше ніж через 2-6 тижнів після початку прийому та зберігаються

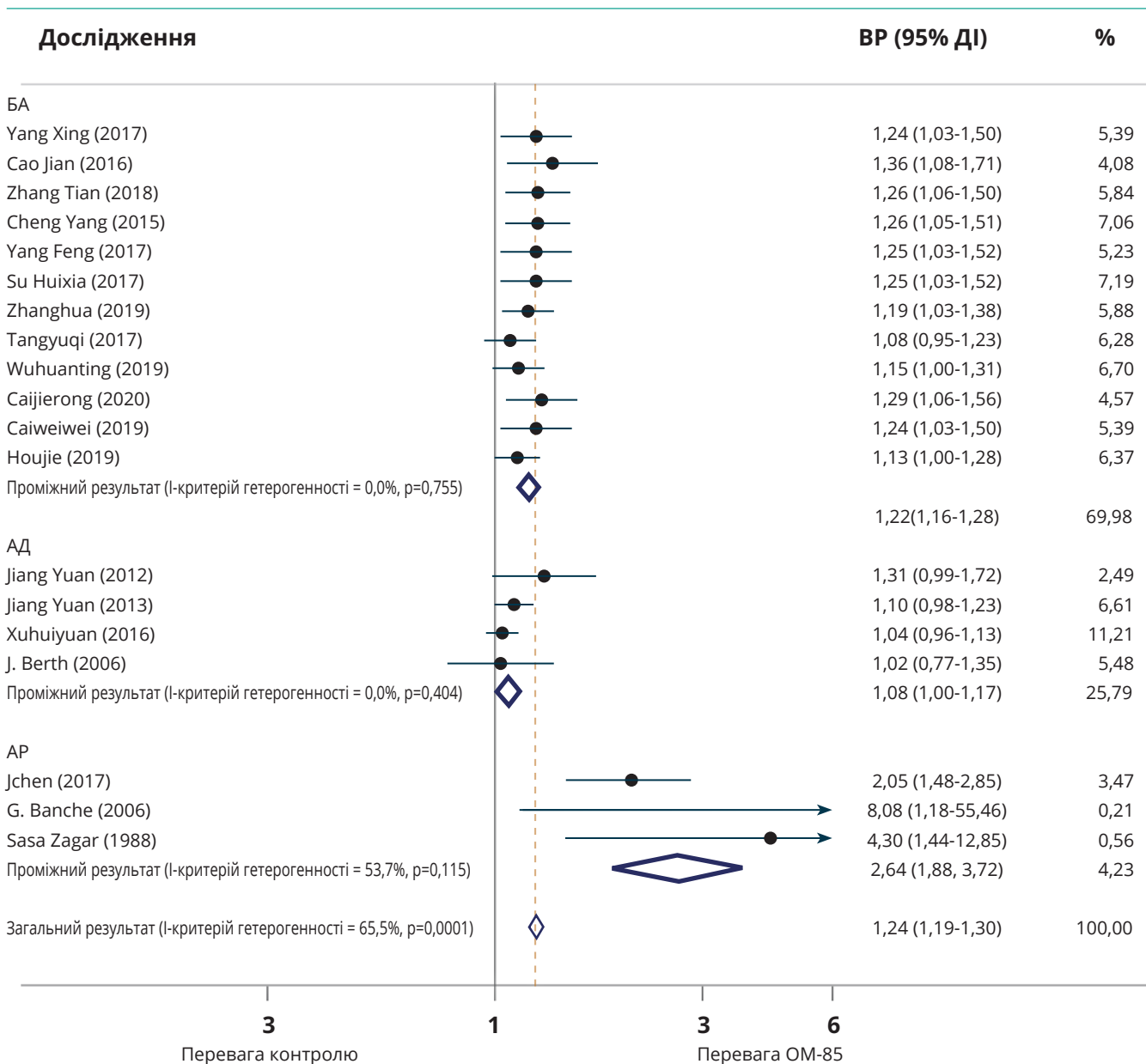


Рис. 3. Покращення перебігу АЗ на тлі застосування ОМ-85 [4]

щонайменше 3 місяці після закінчення лікування [1].

В іншому систематичному огляді, в якому вивчалася ефективність ОМ-85 у лікуванні АЗ на підставі аналізу даних 19 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1728) також отримано цікаві дані [4]. Під час його проведення пацієнтів з АР, БА й АД відносили до основної групи, призначаючи їм ОМ-85 (n=881), або до контрольної групи, рекомендуючи контрольний препарат / плацебо (n=841). Отримані результати дали дослідникам змогу стверджувати, що застосування ОМ-85 сприяє зменшенню виразності симптомів алергії на 24% порівняно з контролем і забезпечує кращий контроль над клінічними ознаками БА (покращення на 22%; відносний ризик (ВР) 1,22; 95% ДІ 1,14-1,26), аніж застосування контрольних засобів [4].

Ефект використання ОМ-85 при АД становив 1,08 (95% ДІ 1,0-1,17), що автори розцінили як невелике, статистично незначуще покращання (рис. 3).

Лікування пацієнтів ОМ-85 забезпечувало покращення імунного статусу: в основній групі зафіксували значне підвищення рівнів CD3+ (стандартизована середня різниця (ССР) 1,47; 95% ДІ 1,2-1,74), CD4+ (ССР 1,57; 95% ДІ 1,33-1,81), CD4/CD8 (середня різниця 0,91; 95% ДІ 0,67-1,15) і Th1-клітин (ССР 0,48; 95% ДІ 0,22-0,74) з одночасним зниженням чисельності популяції CD8+ (ССР -0,71; 95% ДІ від -0,95 до -0,47) і Th2-клітин (ССР -0,61; 95% ДІ від -0,88 до -0,35) [4]. Застосування ОМ-85 також супроводжувалося зростанням умісту таких протизапальних біологічних речовин, як ІФН-γ (ССР 1,0; 95% ДІ 0,81-1,19), ІЛ-2 (ССР 1,07; 95% ДІ 0,73-1,4), ІЛ-12

(ССР 2,4; 95% ДІ 2,04-2,76), і зменшенням умісту прозапальних цитокінів ІЛ-4 (ССР -0,87; 95% ДІ від -1,07 до -0,68), ІЛ-5 (ССР -2,63; 95% ДІ від -3,14 до -2,13). Автори зафіксували позитивний вплив ОМ-85 і на рівень секреторних імуноглобулінів: уміст ІgА (ССР 1,67; 95% ДІ 1,33-2,01) й ІgG (ССР 1,00; 95% ДІ 0,69-1,31) вірогідно зростає. Ще один значний висновок цього систематичного огляду стосувався покращення функціонального стану легень: терапія ОМ-85 сприяла поліпшенню об'єму форсованого видиху за 1 хвилину (ССР 0,53; 95% ДІ 0,32-0,74) [4].

Крім високої ефективності, С. Лі та співавт. підкреслили безпеку препарату: частота виникнення побічних ефектів у групі ОМ-85 вірогідно не відрізнялася від такої в контрольній групі (ВР 1,27; 95% ДІ 0,51-3,09) [4]. В іншому систематичному

огляді також відзначено високий профіль безпеки ОМ-85 [1].



У представленому огляді даних доказової медицини продемонстровано зменшення виразності патологічних ознак різноманітних АЗ (АД, АР, БА) на тлі застосування бактеріального лізату ОМ-85 (Бронхо-Ваксом). Призначення ОМ-85 (Бронхо-Ваксому) при АЗ можна вважати патогенетично обґрунтованим завдяки відновленню балансу Th1/Th2, зниженню рівнів прозапальних цитокінів, підвищенню вмісту протизапальних цитокінів і секреторних імуноглобулінів. Терапія ОМ-85 (Бронхо-Ваксомом) добре переноситься та має високий профіль безпеки.

Література

1. Janeczek K., Kaczyńska A., Emeryk A., et al. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 839-850. doi: 10.2147/JAA.S360828.
2. Kaczynska A., Klosinska M., Janeczek K., et al. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Front. Immunol.* 2022; 13: 907149. doi: 10.3389/fimmu.2022.907149.
3. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung*. 2016; 194 (4): 687-97. doi: 10.1007/s00408-016-9880-5.
4. Li C., Zhou H., Zhang W., et al. Bacterial lysate treatment in allergic disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (8): 1813-1823. doi: 10.1111/pai.13572.
5. Meng Q., Li P., Li Y., et al. Broncho-Vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology*. 2019; 57 (6): 451-459. doi: 10.4193/Rhin19.161.
6. Nanda A., Mustafa S.S., Castillo M., et al. Air pollution effects in allergies and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2022; 42 (4): 801-815. doi: 10.1016/j.iac.2022.06.004.
7. Pivniouk V., Gimenes-Junior J.A., Ezech P., et al. Airway administration of OM-85, a bacterial lysate, blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (3): 943-956. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.013.
8. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023; 78 (8): 2232-2254. doi: 10.1111/all.15807.
9. Wang J., Zhou Y., Zhang H., et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8: 138. doi: 10.1038/s41392-023-01344-4.
10. Інструкція до препарату Бронхо-Ваксом [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/info/168780/68079>.