



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»

РОЛЬ ТРЕНУВАННЯ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В ПРОФІЛАКТИЦІ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

На початку липня в м. Порту (Португалія) відбувся 2-й конгрес Міжнародного товариства дитячих респіраторних захворювань INSPiRED-2024. Програма заходу включала різноманітні тематичні наукові сесії, які охопили основні проблеми цієї медичної галузі на сьогодні. У конгресі брала участь і делегація з України. Під час заходу яскраво пролунала думка, що протягом останнього часу (приблизно від початку постковідної епохи) віруси, які циркулюють у людській популяції, докорінно змінилися, причому і кількісно, і якісно.

ВПЛИВ ПРОТИПАНДЕМІЧНИХ ОБМЕЖУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНУ СИТУАЦІЮ

З метою мінімізації захворюваності та смертності від коронавірусної хвороби (COVID-19) було запроваджено суворі обмежувальні заходи, зокрема закриття кордонів, перехід на навчання онлайн, організація роботи в дистанційному форматі, заборона масових зібрань. Окрім того, обов'язковими були носіння масок у громадських місцях і застосування дезінфекційних агентів, велася активна пропаганда частого й ретельного миття рук. Ці заходи сприяли помітному зниженню циркуляції різноманітних патогенів, особливо респіраторних вірусів. Хоча обмежувальні заходи й сповільнили пандемію, давши змогу сформулювати дієві протоколи лікування, вони мали не лише додатковий позитивний ефект – ненавмисне зниження частоти загальних респіраторних інфекцій у період поширення

COVID-19, а й несприятливий вплив у вигляді так званого імунного боргу, тобто ослаблення або низького колективного імунітету до COVID-19, грипу та респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ), що може спровокувати їх тридемію (Leung C., Lam T., 2022). Зокрема, в грудні 2023 р. Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила про майже 10 тис. смертей від COVID-19, переважно в Європі та США. Також спостерігалось збільшення кількості госпіталізацій на 42%, у тому числі госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії на 62%, порівняно з листопадом того самого року. Діти переважно хворіли на інфекції, спричинені РСВ, який може провокувати бронхіоліт. Це призвело до різкого зростання кількості госпіталізацій немовлят віком до року. Загалом у наш час спостерігається різке зростання ролі РСВ у дітей у виникненні бронхіолітів – із 39 до 45%, візінгу – з 2 до 19%, бронхіальної астми – з 1,4 до 10%. Відзначається зростання захворюваності на РСВ-інфекції у вікових групах 2-4 роки та 5-18 років.

ПРОБЛЕМА ЗАХВОРЮВАНОСТІ ДІТЕЙ НА ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІ РСВ

До пандемії, зумовленої SARS-CoV-2, щорічні епідемії РСВ-інфекцій здебільшого відбувалися за послідовними часовими закономірностями з року в рік у кожній країні. Починаючи з березня 2020 р. сезонна активність РСВ знизилася до дуже низького рівня внаслідок нефармацевтичних утрочань (локдаун, закриття кордонів, соціальне дистанціювання, носіння масок тощо). Після пом'якшення цих заходів активність РСВ була неоднорідною в різних країнах: деякі повідомили про швидке повернення РСВ, а інші зазнали відстрочених епідемій. Характеристики цих відновлених епідемій були несподіваними та включали позасезонність, велику кількість випадків і численні спалахи всередині країни (Thindwa D. et al., 2024).

РСВ є сезонним патогеном, відповідальним за найвищий відсоток вірусних бронхіолітів у дітей. Наразі вакцини від РСВ немає, а терапевтичні методи зменшення тяжкості РСВ-бронхіоліту обмежені. У зв'язку з цим розроблення ефективних терапевтичних стратегій для захисту немовлят від тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів протягом періоду високого ризику залишається надзвичайно важливою незадоволеною потребою в педіатрії. Цю проблему ускладнює низка чинників, які взаємодіють між собою, зокрема широкий спектр залучених патогенів, недостатнє охоплення їх наявними вакцинами, обмеження здатності дитячої імунної системи ефективно реагувати на звичайні вакцини, спрямовані на Т- або В-клітинну пам'ять. Іще більше ускладнює проблему те, що вроджений імунітет, залежний від розвитку інтерферонів (ІФН), протягом цього періоду також визнається важливим чинником ризику тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів, оскільки найтяжчі прояви таких захворювань у немовлят пов'язані з гіперекспресією ІФН-відповіді в дихальних шляхах.

Ця сприйнятливість до респіраторних інфекцій у ранньому віці має й безпосередні, й опосередковані наслідки: епізодичні тяжкі інфекції нижніх дихальних шляхів у немовлят здатні підвищувати ризик подальшого розвитку бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

ТРЕНУВАННЯ ІМУНІТЕТУ – ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Нова концепція тренування імунітету (ТІ) відкриває потенційний шлях до розв'язання цієї проблеми. ТІ передбачає стимуляцію довготривалої розширеної функції вродженого імунітету після контрольованого впливу мікробних стимулів, що проявляється в підвищеній стійкості до патогенів, не пов'язаних

з початковим стимулом. Періоди новонародженості та дитинства являють собою фази життя, під час яких імунна система особливо чутлива до впливу ТІ.

Тренування вродженого імунітету та толерантності передбачає здатність клітин уродженого імунітету виявляти неспецифічні адаптивні характеристики після перенесення певних інфекцій. Це схоже на формування імунологічної пам'яті та включає епігенетичні й генні програмні зміни, які сприяють «переналаштуванню» імунної системи (Netea M.G. et al., 2020; Antunes K.H. et al., 2022). ТІ різко відрізняється від вакцинації, що розроблена для створення специфічного імунологічного захисту від певного збудника (Covián C. et al., 2021).

Для ТІ застосовується стандартизований ліофілізат ОМ-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (7 мг – для дорослих, 3,5 мг – для дітей), представлений в Україні препаратом Бронхо-Ваксом (Om Pharma, Швейцарія), є оригінальним препаратом ОМ-85. Декілька клінічних досліджень ОМ-85 повідомляли про захист від ранніх інфекцій нижніх дихальних шляхів, що стало поштовхом до проведення нових рандомізованих контрольованих досліджень за підтримки Національних інститутів здоров'я США й Австралійської національної ради охорони здоров'я та медичних досліджень.

ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОМ-85

Дані, отримані на експериментальних моделях тварин, свідчать про те, що лікування ОМ-85 може діяти через вплив на імунорегуляторні популяції мієлоїдних/лімфоїдних клітин, які калібрують уроджену імунну відповідь на мікробні подразники. N.M. Troy та співавт. (2022) продемонстрували, що у немовлят, які отримували ОМ-85, відзначався довший період часу до першого епізоду тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів порівняно з плацебо. Крім того, спостерігалися зниження сукупної частоти таких інфекцій і менша кількість днів симптоматичних інфекцій.

Доклінічні дані демонструють протівірусні властивості ОМ-85 стосовно РСВ, вірусу грипу H1N1 і коронавірусів (Roth M. et al., 2017; Pasquali C. et al., 2014; Bessler W.G. et al., 2010; Antunes K.H. et al., 2022; Fang L. et al., 2021; Pivniouk V. et al., 2021; Salzmann M. et al., 2021). За даними досліджень *in vitro*, ОМ-85 стимулює вироблення ІФН 1-го типу, тобто ІФН- α та - β (Parola C. et al., 2013; Dang A.T. et al., 2017). Провідними функціями основних протівірусних ІФН

ТАБЛИЦЯ. Результати застосування ОМ-85 у різних популяціях пацієнтів

Автори	Популяція дослідження	Режим лікування	Тривалість дослідження	Ключові результати
Heintz et al., 1989	284 дорослі пацієнти з хронічним синуситом віком ≥ 16 років	7 мг або плацебо 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців	6 місяців	↓ оцінки тяжкості симптомів, ↓ реінфекцій на приблизно 50%
Li et al., 2004	90 дорослих пацієнтів із хронічним бронхітом і ХОЗЛ віком 55-82 роки	7 мг або плацебо 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців	1 рік	↓ тяжкості та тривалості загострень, ↓ вживання антибіотиків
Zeng et al., 2019	150 осіб похилого віку зі стабільним перебігом ХОЗЛ	Порівняння стандартної терапії та стандартної терапії з додаванням ОМ-85	1 рік	↓ частоти загострень, ↑ частки пацієнтів без загострень (порівняно з групою контролю), ↓ оцінки тяжкості симптомів
Razi et al., 2010	75 дітей з рецидивним візінгом віком 1-6 років	3,5 мг або плацебо 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців	1 рік	↓ частоти та тривалості нападів візінгу
Lu et al., 2015	60 дітей з астмою віком 5-15 років	3,5 або 7 мг 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців (курс повторювали двічі протягом 9 місяців) у поєднанні з інгаляційними кортикостероїдами порівняно з монотерапією інгаляційними кортикостероїдами	1 рік	↓ частоти нападів астми, ↓ частоти респіраторних інфекцій, ↓ тривалості кашлю та візінгу, ↓ застосування антибіотиків

(1-го та 3-го типів) є стимуляція противірусного захисту в інфікованих і сусідніх клітинах для обмеження інфекції, модуляція вроджених імунних реакцій при регулюванні надмірного запалення й активація адаптивної імунної системи для полегшення антигеноспецифічних Т- і В-клітинних відповідей (Ivashkiv L.V. et al., 2014).

Окрім того, ОМ-85 посилює рух війок епітелію дихальних шляхів, щоб покращити очищення від слизу та мікроорганізмів. Обробка клітин бронхіального епітелію пацієнтів з вірусними інфекціями й астмою чи ХОЗЛ ОМ-85 забезпечувала зменшення вірус-індукованої загибелі клітин і реплікації вірусу, а також посилення секреції протимікробних пептидів і власної противірусної активності. ОМ-85 також сприяв збереженню цілісності епітеліального бар'єра (Triantafyllou V. et al., 2019; Roth M. et al., 2017; Pivniouk V. et al., 2022).

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю осіб віком від 1 до 82 років імунна відповідь після 3 місяців застосування ОМ-85 спостерігалася протягом близько 9 місяців. Узагальнені результати цих досліджень представлено в таблиці (Heintz B. et al., 1989; Li J. et al., 2004; Zeng D. et al., 2019; Razi C.H. et al., 2010; Lu Y. et al., 2015).

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ОМ-85

Після профілактичного лікування ОМ-85 підвищується вміст протимікробних антитіл, а також рівень тренуваних ефекторних клітин уродженого імунітету, включаючи дендритні клітини, макрофаги, Т-регуляторні та НК-клітини. Посилена попередня активація й дозрівання ефекторних клітин уродженого імунітету

забезпечує сильну противірусну активність навіть до інфікування патогенами (Dang A.T. et al., 2017; Parola C. et al., 2013; Pasquali C. et al., 2014; Wybran J. et al., 1990; Lu Y. et al., 2015).

ОМ-85 формує широку та повну, адаптовану до патогенів імунну відповідь. Отриманий стан готовності забезпечує ранній захист, адаптований проти респіраторних інфекцій, і швидку імунологічну відповідь незалежно від етіології збудника (Dang A.T. et al., 2017; Parola C. et al., 2013; Pasquali C. et al., 2014; Wybran J. et al., 1990; Zhong H. et al., 2017; Huber M. et al., 2005). Це відрізняє ОМ-85 від вакцин, які виробляють дуже специфічну та цілеспрямовану імунну відповідь (Covián C. et al., 2021).

ОМ-85 контролює імунітет хазяїна на рівні транскрипції (мРНК), запобігаючи респіраторним інфекціям і послаблюючи ключові чинники прозапальних реакцій без шкоди для ліквідації патогенів (Lu Y. et al., 2015; Navarro S. et al., 2011; Ballarini S. et al., 2022; Pivniouk V. et al., 2022; Scott N.M. et al., 2017). Модуляція відбувається без обмежень, пов'язаних з ІФН 1-го типу, які є центральними для першої лінії протимікробного захисту (Scott N.M. et al., 2017; Troy N.M. et al., 2022).

Тренування вродженого імунітету за допомогою ОМ-85 ініціює багатофакторну імунну відповідь, модулюючи імунітет організму-хазяїна. Це сприяє гомеостазу нерегульованої імунної системи, запобігає рецидивам вірусних і бактеріальних інфекцій, створює клінічні переваги при різних респіраторних станах (Scott N.M. et al., 2017; Parola C. et al., 2013; Rossi G.A. et al., 2019).

Профілактичне лікування ОМ-85 (рис.) можна розпочинати в будь-який час, але пацієнтам групи

САМЕ ЗАРАЗ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ, ЧАС ПІДГОТУВАТИ СВОЮ ІМУННУ СИСТЕМУ



БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг



БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг



Місяць 1

10 днів

■ Лікування ■ Пауза

1

капсула щодня натщесерце протягом 10 днів поспіль на місяць

Місяць 2

10 днів

Місяць 3

10 днів

3 місяці поспіль

НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

- дванадцять рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень:¹
 - 10 досліджень у дітей
 - 2 дослідження у дорослих
- три Кохранівських дослідження із «А-якістю» доказів

1. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих. Режим доступу <https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinusitis-adult/index.html>

Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення МОЗ України Бронхо-Ваксом Дорослі UA/18521/01/01, Бронхо-Ваксом Діти UA/18520/01/01. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на респіраторну систему, Код АТХ R07A X. **Склад:** 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 7 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 3,5 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. **Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу.** **Показання.** Попередження рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози. Дорослі та підлітки віком від 12 років.** Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Дорослі приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Діти віком від 6 місяців до 12 років.** Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Діти приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Примітка.** Якщо дитині важко проковтнути капсулу, то її можна відкрити та висипати її вміст у достатню кількість води, фруктового соку або молока/суміші. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пацієнтам рекомендується випити весь отриманий розчин протягом кількох хвилин після приготування, безпосередньо перед прийомом розчин необхідно добре перемішати. **Діти віком до 6 місяців.** Дані клінічних випробувань щодо застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців обмежені.* Застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців як запобіжний захід не рекомендується. **Упаковка.** По 10 капсул у білестері; по 1 або 3 білестери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** * За рецептом. **Виробник/заявник.** OM Фарма СА / OM Pharma SA, 22 rue du Буа-дю-Лан, 1217 Мейрен, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Дельта Медікел Промоушн АГ» вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. DMUA. BronVax.22.11.01.



Рис. Схема профілактичного застосування Бронхо-Ваксому в дітей і дорослих (краплі та саше є формами для дітей)

ризик у його варто призначати до періоду сезону респіраторних інфекцій (наприклад, рано восени або перед весною) (Esposito S. et al., 2014, 2022). За потреби профілактичне лікування можна повторювати. Важливо, що профілактичне лікування OM-85 може бути розпочато під час гострої фази респіраторних інфекцій у поєднанні з іншими методами лікування. Було показано, що прийом OM-85, розпочатий у гострій фазі інфекції, зменшує частоту подальших інфекцій у дітей і дорослих (Zagar S., Lofler-Badzek D., 1988; Gómez Barreto D. et al., 1988; Soler M. et al., 2007).

ВИСНОВКИ

Імунна система дітей, людей похилого віку або пацієнтів з імунною недостатністю, алергічною патологією (астма, алергічний риніт) не може ефективно боротися з інфекціями респіраторного тракту.

Ефективна імунна відповідь на інфекцію залежить від балансу вроджених і адаптивних імунних реакцій, на які впливають екологічні (в тому числі мікробне біорізноманіття) та генетичні чинники. Тренування вродженого імунітету відбувається через регуляцію вроджених імунних клітин і створює адекватну імунну відповідь стосовно збудників вірусних і бактеріальних інфекцій. Бронхо-Ваксом може імітувати природний мікробний вплив і стимулювати тренування вродженого імунітету, сприяючи посиленню попередньої активації та дозрівання ефекторних клітин уродженого імунітету; забезпечуючи швидку імунологічну відповідь незалежно від етіології збудника, що перешкоджає формуванню рецидивних інфекцій; модулюючи функцію імунної системи шляхом контролю імунітету організму-хазяїна на рівні транскрипції та послаблення прозапальної відповіді; відновлюючи імунний баланс на користь гомеостазу порушеної імунної системи.