

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА с помощью поливалентного бактериального лизата, полученного методом механического лизиса: клинический и фармакоэкономический анализ

R. COGO, A. RAMPONI, G. SCIVOLETTO, R. RIPPOLI, Италия

Обострение хронического обструктивного бронхита (ХОБ), вызванное респираторными инфекциями, является сегодня одним из наиболее актуальных респираторных заболеваний в Италии. Вся трагичность ситуации описывает ряд цифр: более 7 млн визитов пациентов в год, 130 000 госпитализаций, 1 330 000 дней в стационаре и абсолютная смертность — около 18 000 смертей в год (данные ISTAT за 1993–1996 гг.) [1].

При знакомстве с этими данными и их клинической и социально-экономической значимостью становится очевидной необходимость реализации всех возможных стратегий по борьбе с данной патологией, прежде всего по ее профилактике.

Первый уровень профилактики, безусловно, заключается в улучшении гигиенических условий жизни подобных пациентов: соответствующие рекомендации хорошо известны и включают прекращение табакокурения, ограничение времени проживания в районах с высоким уровнем загрязнения воздуха и т.д.

Все вышеперечисленные рекомендации, безусловно, полезны. Но второй уровень профилактики также должен выполняться, тем более что он одобрен Советом Европейского Союза [2]. Он включает программы вакцинации, которые направлены на уменьшение частоты эпизодов инфекции и необходимости в антибиотикотерапии.

Среди программ вакцинации, доступных сегодня, особое внимание, помимо противогриппозных вакцин, уделяется бактериальным лизатам. Последние выпускаются в виде новой формы — бактериальных лизатов, получаемых с помощью механического лизиса (поливалентный бактериальный лизат, полученный механическим способом (PMBL)), применяются сублингвально и используются для эффективной профилактической терапии в экспериментальных и клинических условиях.

Среди новых публикаций мы бы хотели обратить внимание на две интересные статьи, опубликованные исследовательской группой из IRCCS Gaslini (детская клиника, г. Генуя) под руководством профессора G. Melioli. Первая [3] была представлена в апреле 2001 г. на конгрессе «От хронического бронхита к астме: диа-

гностические подходы и взаимодействие специалистов», который проводился в Риме под эгидой Итальянской ассоциации ХОБЛ; вторая обсуждалась в виде реферата в рамках конгресса Европейского респираторного общества в 2002 г. в Стокгольме (Рефераты, ERS, 2002, Стокгольм). Фактически в обеих работах описываются конечные точки одной и той же исследовательской программы, включавшей 41 пациента, страдающего от рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Цель исследования заключалась в том, чтобы определить, будет ли наблюдаться увеличение титра антител в слюне в ответ на введение нового поливалентного механического бактериального лизата (PMBL). В результате было обнаружено увеличение титра IgA, IgG и IgM в слюне в среднем на 100 % примерно у 70 % пациентов.

Во второй публикации обсуждается способность PMBL усиливать прямую опсонизацию патогенной бактерии (*S.aureus*) у пациентов с респираторными инфекциями дыхательных путей. Протокол исследования включал забор образцов слюны у пациентов до и после лечения PMBL, к которым добавляли лабораторные штаммы *S.aureus* и гранулоциты из крови здоровых людей. Спустя 24 ч подсчитывали количество колоний бактерий, которые присутствовали на чашках Петри. В тех чашках, в которых находилась слюна, забранная у пациентов после лечения PMBL (в слюне был повышен титр антител), количество живых бактерий было меньше, чем в чашках, в которых слюна была забрана до лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение PMBL увеличивает титр специфических антител против компонентов клеточных стенок значимых патогенных бактерий. Это ведет к усилению опсонизации бактерий и, как следствие, к их более эффективному фагоцитозу гранулоцитами.

Полученные данные имеют большое значение, поскольку «эффективный и специфический иммунный ответ должен гарантировать быстрое разрушение инфицирующего агента до начала развития симптомов, обеспечивая полную и эффективную профилактику. Одновременно это ведет к снижению частоты эпизодов лихорадки, количества используемых антибиотиков и селекции новых антибио-

корезистентных штаммов бактерий» [1]. Такие данные согласуются с результатами работы Европейской комиссии и публикациями, подобными таковым Collet и соавт. (2001 г.), которые подтверждают важность антибактериальной, иммунопрофилактической терапии у пациентов, страдающих от хронического бронхита.

Для подтверждения вышеприведенной информации мы процитируем еще одну работу — «Оценка эффективности и переносимости новой иммуностимулирующей вакцины, полученной с помощью механического лизиса, в предотвращении инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей», которая была представлена S. Rossi и R. Tazza в июне 2002 г. на Национальном конгрессе итальянского отделения Американской коллегии врачей — специалистов по заболеваниям органов дыхания.

В это наблюдательное клиническое исследование было включено 69 пациентов с наличием рецидивирующих инфекций дыхательных путей в течение последних 12 месяцев. В ходе исследования были сформированы две группы: пациенты, которые применяли бактериальный лизат, полученный механическим или химическим способом, и контрольная группа. Цель исследования — оценить эффективность бактериальных лизатов в отношении снижения количества и серьезности эпизодов бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. Полученные данные свидетельствуют о снижении как количества эпизодов инфекций, так и их тяжести с учетом длительности самих эпизодов, длительности антибиотикотерапии и симптомов диспноэ. Полученные результаты справедливы и в отношении сравнения двух видов лечения с контрольной группой, и для прямого сравнения лизата, полученного механическим путем, с лизатом, полученным традиционным химическим способом.

Большая эффективность PMBL, принимаемого сублингвально, связана со снижением риска денатурации антигенных структур клеточных стенок бактерий по сравнению с обычными химическими лизатами, а также с тем, что антигены не проходят через желудочно-кишечный тракт и потому не разрушаются.

В дополнение к преимуществам, обнаруженным в отношении лизатов, полученных механическим способом, нам

было интересно оценить клиническую и фармакоэкономическую эффективность профилактического лечения с помощью недавно разработанного PMBL (Исмиген® / Респиброн®)* у пожилых пациентов, госпитализированных в дом престарелых, у которых в течение 12 месяцев до исследования было по крайней мере одно инфекционное обострение хронического бронхита.

Обострение хронического бронхита, спровоцированное инфекцией, характеризуется лихорадкой и продуктивным кашлем, часто с гнойной мокротой [1]. Пациенты, страдающие хроническим бронхитом, более чувствительны к бактериальным и вирусным инфекциям вследствие иммунодефицита, вызванного, в частности, изменением соотношения CD4-/CD8-лимфоцитов в пользу последних. Как известно, соотношение CD4/CD8 характеризует киллерную/супрессорную активность В-лимфоцитов соответственно [6]. Сдвиг отношения в сторону CD8 приводит к снижению способности моноцитов мигрировать в ответ на хемотаксические стимулы и фагоцитировать антиген, а также к более низкой местной продукции IgA [7–11].

Цель и методы исследования

Настоящее открытое наблюдательное исследование было выполнено с целью клинической и фармакоэкономической оценки эффективности профилактического лечения PMBL (Респиброн®) обострений хронического бронхита. Препарат принимался сублингвально. В исследование были включены пожилые люди в возрасте более 75 лет, госпитализированные в дом престарелых в провинции Милан. У пожилых обострения могут возникать вследствие большого количества причин, тесно связанных с возрастом и сопутствующими дегенеративными заболеваниями (сахарный диабет, заболевания сердца и т.д.). Кроме того, поскольку все пациенты находятся в одном и том же месте и в одних и тех же условиях, это дает нам повод думать о надежности полученных результатов, несмотря на относительно малое количество пациентов, включенных в исследование.

В соответствии с дизайном исследования пациенты принимали PMBL циклически с сентября по ноябрь 2002 г. Период наблюдения за эффектами PMBL у пациентов длился с сентября 2002 г. по февраль 2003 г.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 75 лет, медицинский анамнез ХОБ, по крайней мере одно обострение заболевания > 8 баллов (рис. 1) в течение 12 месяцев, предшествующих настоящему исследованию. Критерии исключения: наличие тяжелых сопутствующих нейро- и кардиоваскуляр-

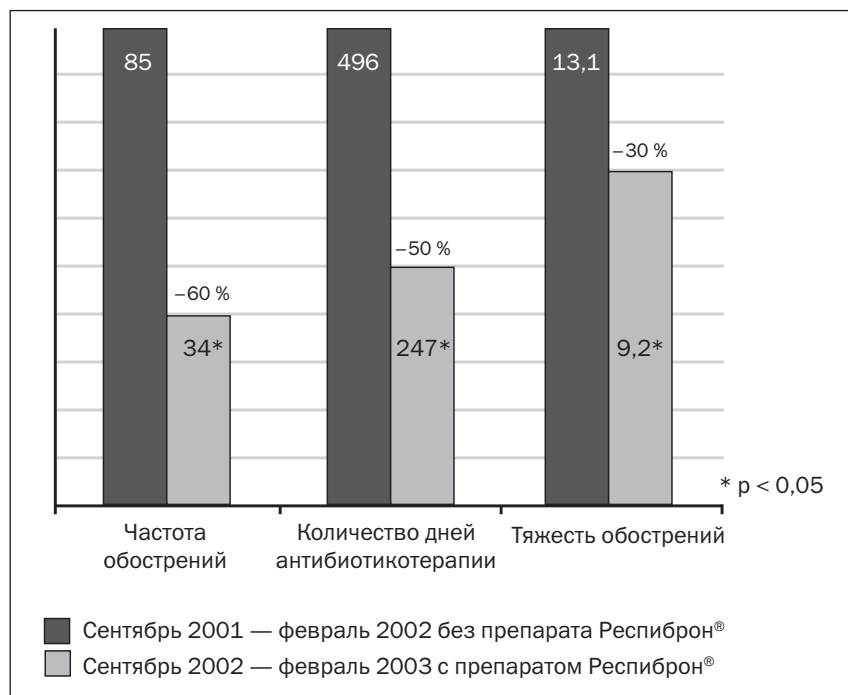


Рисунок 1. Сравнение периода лечения и контрольного периода у 57 пациентов

ных заболеваний, почечной или печеночной недостаточности, выраженных нарушений иммунитета, прием в прошлом в качестве профилактической терапии бактериальных лизатов или других лекарственных средств, которые могут прямо влиять на иммунную систему (в исследование включали пациентов, которым была введена профилактическая вакцина против вируса гриппа в течение 18 месяцев до настоящего исследования).

В качестве первичной конечной точки исследования оценивали влияние профилактической терапии PMBL на количество и тяжесть (определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы и по длительности антибиотикотерапии) обострений ХОБ, наблюдавшихся с сентября 2002 г. по февраль 2003 г., по сравнению с контрольным периодом — тем же самым периодом времени в предыдущий год, когда PMBL не принимался.

В качестве вторичной конечной точки исследования оценивали экономическую нагрузку профилактической терапии PMBL + любой антибиотикотерапии во время нашего исследования по сравнению с экономической нагрузкой только лишь антибиотикотерапии за аналогичный период времени предыдущего года.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты были вакцинированы от вируса гриппа и в сезон проведения исследования, и в предыдущий сезон.

Материалы и методы

В начале (T0) и в конце (TF) исследования всех пациентов подвергали полному

медицинскому обследованию, во время которого изучали личную информацию (основные демографические показатели) и основные детали медицинского анамнеза с особым акцентом на наличии эпизодов инфекции в течение предыдущего года (этот факт должен был быть отражен во внутренней клинической документации для пациентов, уже долгое время находящихся в доме престарелых, либо в медицинских свидетельствах для недавно госпитализированных пациентов). Было выполнено целевое обследование грудной клетки и общее медицинское обследование, а также собрана информация о проводимой сопутствующей терапии. Был выполнен ряд лабораторных исследований крови, включая определение гемохрома, показателей печеночной и почечной функции, глюкозы, сывороточных IgA, IgM и IgG. Клиническую оценку всех обострений непосредственно во время исследования и в контрольном периоде выполняли с помощью визуальной аналоговой шкалы GIS (Шкала тяжести заболевания) (табл. 1).

Длительность антибиотикотерапии оценивали по количеству дней на основании клинической документации. При расчете стоимости лечения ориентировались на цены, указанные на коммерческой упаковке назначенных препаратов.

Профилактическую терапию проводили с помощью препарата Респиброн® — антибактериальной вакцины, полученной с помощью механического лизиса 8 различных видов бактерий без использования химических лизирующих веществ.

Качественный состав препарата Респиброн®:

— *Streptococcus pneumoniae*;

* В странах Западной Европы Респиброн® представлен под торговой маркой Исмиген® (Zambon, Швейцария / Италия)

Таблица 1. Визуальная аналоговая шкала GIS

Лихорадка:	
— нет	0
— 37–37,5 °C	1
— 37,5–38 °C	2
— > 38 °C	3
Кашель:	
— нет	0
— легкий	1
— умеренный	2
— тяжелый	3
Диспноэ:	
— нет	0
— легкое	1
— умеренное	2
— тяжелое	3
Мокрота (качество):	
— нет	0
— слизистая	1
— слизисто-гнойная	2
— гнойная	3
Мокрота (количество):	
— нет	0
— 2–5 мл	1
— 5–10 мл	2
— > 10 мл	3
Цианоз:	
— нет	0
— есть	1
Объективное исследование грудной клетки:	
— норма	0
— свистящее дыхание	1
— одышка	2
— одышка + свистящее дыхание	3

— *Haemophilus influenzae*;
— *Moraxella catarrhalis*;
— *Staphylococcus aureus*;
— *Streptococcus pyogenes*;
— *Streptococcus viridans*;
— *Klebsiella pneumoniae*;
— *Klebsiella ozaenae*.

Протокол исследования предусматривал субингивальное применение препарата Респиброн® в дозе 1 таблетка в день в течение 10 дней подряд в месяц на протяжении 3 месяцев.

Демографические данные и медицинский анамнез представлены с помощью описательной статистики в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Данные сравнивали с помощью критерия Стьюдента — Ньюмана — Кейлса при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Частота и тяжесть эпизодов обострения: сравнение периода лечения и контрольного периода

	Сентябрь 2001 — февраль 2002 Контрольный период (без PMBL)	Сентябрь 2002 — февраль 2003 Период лечения с PMBL
Количество пациентов	57	57
Количество эпизодов бронхиальной инфекции	85	34 $p < 0,05$
Диапазон значений в расчете на пациента	0–3	0–2
Среднее значение в расчете на пациента	1,49	0,59
Количество дней антибиотикотерапии	496	247 $p < 0,05$
Диапазон значений в расчете на пациента	0–32	0–20
Среднее значение в расчете на пациента	8,7	4,3
Тяжесть обострений (среднее значение по шкале GIS; сравнение контрольного периода и периода лечения)	13,1 ± 3,4	9,2 ± 2,1 $p < 0,05$

Таблица 3. Изменение содержания сывороточных иммуноглобулинов

Сывороточные иммуноглобулины	T0	TF
IgA	335,9	367,1
IgG	1255,6	1435,4 ($p < 0,05$)
IgM	128,7	142,5

Примечания: T0 — начало исследования; TF — 3 месяца + период наблюдения.

Результаты

В исследование были включены 57 пациентов (25 мужчин, 32 женщины, средний возраст 85,90 ± 5,67 года) — на момент проведения исследования в доме престарелых было именно столько пациентов, соответствующих критериям включения.

Во время исследования (лечение + период наблюдения, сентябрь 2002 г. — февраль 2003 г.) у пациентов в общей сложности было зарегистрировано 34 обострения (максимум 2 эпизода, минимум 0 эпизодов в расчете на 1 пациента). За аналогичный период предыдущего года (контрольный период) было зарегистрировано 85 обострений (максимум 3 эпизода, минимум 2 эпизода в расчете на 1 пациента). Зарегистрированные различия по частоте обострений между периодом исследования и контрольным периодом достигали статистической значимости ($p < 0,05$) (табл. 2). Что касается тяжести обострений, то индекс по шкале GIS, зарегистрированный в контрольный период с сентября 2001 г. по февраль 2002 г. на уровне 13,1 ± 3,4 балла, снизился во время периода лечения с сентября 2002 г. по февраль 2003 г. до 9,1 ± 2,1 балла ($p < 0,05$).

В то же время абсолютное количество дней антибиотикотерапии снизилось с 496 во время контрольного периода до 247 во время лечения PMBL

(Респиброн®) (табл. 2, рис. 1). Соответствующие максимальные значения составили 32 и 20 дней лечения ($p < 0,05$).

Что касается лабораторных показателей, то во время периода лечения по сравнению с контрольным периодом было повышено содержание всех иммуноглобулинов (табл. 3).

В заключение, говоря о вторичной конечной точке исследования, необходимо отметить, что средняя стоимость антибиотикотерапии в период с сентября 2001 г. по февраль 2002 г. составила 3459,60 евро, в то время как за период с сентября 2002 г. по февраль 2003 г. — 1499,40 евро (–57 %). Об этом результате особенно важно помнить при лечении пациентов с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, поскольку он согласуется с рекомендациями Совета Европейского Союза по предотвращению ненужного использования антибиотиков и селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий. Если даже к полученной сумме прибавить стоимость профилактического курса лечения препаратом Респиброн® (1295,04 евро), которое было выполнено в рамках нашего исследования, то общая стоимость лечения составит 2794,44 евро. Это все равно меньше (–20 %), чем стоимость лечения за контрольный период предыдущего года (значительная экономия для системы здравоохранения) (табл. 4, рис. 2).

Обсуждение

Вышеприведенные данные были получены в указанном исследовании и по всем эффектам и целям согласуются с аналогичными результатами, доступными в другой литературе. Следовательно, они подтверждают гипотезу, в соответствии с которой сублингвальное введение PMBL — продукта, содержащего поверхностные антигены бактерий и полученного с помощью механического разрушения патогенов, но не с помощью химического лизиса, может приводить к формированию специфического ответа антител на поверхностные структуры патогенных бактерий. Этот факт свидетельствует о бесспорных преимуществах как с клинической точки зрения — снижение частоты и тяжести обострений ХОБ у пожилых пациентов, так и с социально-экономической — снижение стоимости лечения данной патологии, которая в последние годы в индустриализованных странах достигла высоких цифр [12, 13]. Необходимо отметить, что наше исследование было ограничено оценкой лишь одной из фармацевтических составляющих стоимости лечения, без учета дополнительных затрат, связанных с медикаментозной поддержкой таких «трудных» (в силу возраста) пациентов. Однако, мы считаем, что с учетом накопленных данных — снижения частоты, длительности и тяжести обострений ХОБ — более комплексная фармакоэкономическая оценка даст те же самые результаты, что и выполненная нами более простая оценка.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что прием PMBL может иметь полезное профилактическое значение при ХОБ [6]. Вместе с другими профилактическими подходами — от поведенческих стратегий до вакцинации против вируса гриппа [14] — прием PMBL позволяет усилить сопротивляемость организма при бактериальной суперинфекции, способной вызывать серьезные и даже опасные эпизоды инфекции, особенно у ослабленных пациентов.

Литература

1. Blasi F. Vaccinoprofilassi delle infezioni respiratorie: efficacia di un lisato batterico per via meccanica // Giorn. It. Mal. Tor. — 2002. — 56. — 85-99.
2. Raccomandazioni del Consiglio delle Comunità Europee, sull'uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana // Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee. — 2002. — 5, 2. — L34: 13-6.
3. Melioli G. Opsonizzazione: mangiare o essere mangiato // Giorn. It. Mal. Tor. — 2002. — 56. — 245-8.
4. Collet J.P., Ducruet T., Haider S., Shapiro S., Robinson A., Renzi P.M., Contandriopoulos A.P., Ernst P. Economic impact of using immunostimulating agent

Таблица 4. Затраты на лекарственные средства

Сентябрь 2001 г. — февраль 2002 г.	Стоимость лечения антибиотиками 3459,60 евро	Стоимость лечения Исмигеном® 0	Всего 3459,60 евро
Сентябрь 2002 г. — февраль 2003 г.	Стоимость лечения антибиотиками 1499,40 евро	Стоимость лечения Исмигеном® 1295,04 евро	Всего 2794,44 евро
	Экономия на лечении антибиотиками во время периода исследования -57 %		Общая экономия при лечении Исмигеном® -20 %

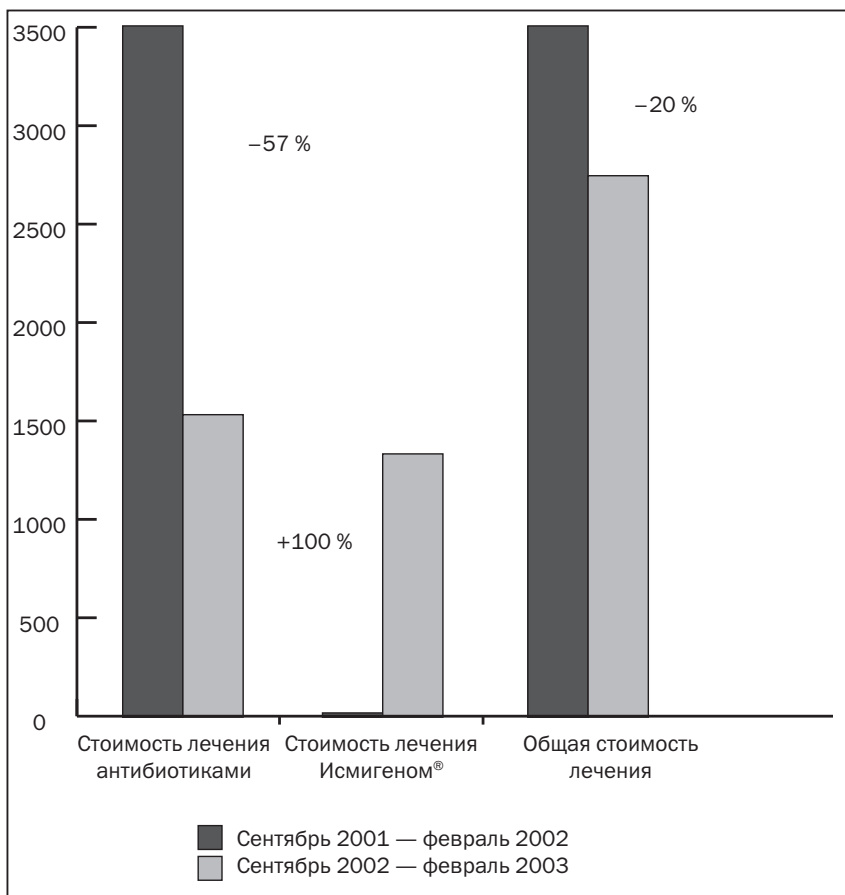


Рисунок 2. Стоимость лечения

to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Can. Respir. J. — 2001. — 8. — 27-33.

5. Rossi S., Tazza R. Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di un nuovo vaccino immunostimolante (Ismigen®), ottenuto per lisi meccanica, nella prevenzione delle patologie infettive delle basse vie respiratorie. American College of Chest Physicians, Italian Chapter 2002.
6. Lydyard P., Grossi C. Cells involved in the immune response // Immunology / Eds. I. Roit, J. Brostoff, D. Male. — NY, USA: Gowen Medical Publishing, 1990.

7. König W. Role of the immune system in the recovery from infection // Respiration. — 1993. — 60. — 16-24.
8. Clot J. Immunité anti-infectieuse. Mécanismes, facteurs, spécifiques et non spécifiques // Rev. Prat. (Paris). — 1994. — 44. — 2505-12.

9. Bresdreska A. Local immunization. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1927.
10. Tomasi T.B., Bienenstock J. Secretory immunoglobulins // Adv. Immunol. — 1968. — 9. — 1-96.

11. National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1981 // Vital and Health Statistic series, 10 (141). — Washington: US Government Printing Office, 1982.
12. Bundesamt für Statistik. Statistisches Jahrbuch der Schweiz, 1993.

13. Global Initiative for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) — NHLBI, OMS. Workshop report // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — 163. — 1256-75.
14. Casone A. Vaccini e vaccinazioni antinfettive. Istituto Superiore della Sanità / Accademia Nazionale di Medicina. — 2002.

Перевод к.м.н. А.В. САВУСТЬЯНЕНКО
Оригинал статьи опубликован
в АСТА BIO MEDICA 2003; 74; 81-87 □