

Ефективність застосування лікарського препарату на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 у лікуванні та профілактиці рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів у дітей

Г.Р. Муратов^{1,2}, Т.І. Лядова³, М.М. Попов³, Т.В. Фролова², О.В. Волобуєва³,
О.М. Савво^{1,3}, Ю.В. Карпушенко², К.Ю. Пащенко^{1,3}

¹КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, Україна

Анотація. Мета дослідження: вивчення ефективності застосування лікарського препарату на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 у профілактиці рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів у дітей. Отримані дані вказують на те, що включення в комплексне лікування дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів препарату на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 дозволяє в короткі терміни досягти стабільного ефекту відновлення імунореактивності дітей і знизити частоту рецидивів захворювань.

Ключові слова: діти, що часто хворіють, рецидивуючі інфекції дихальних шляхів, імунітет, профілактика.

Вступ

Упродовж багатьох десятиліть захворювання органів дихання у дітей залишаються в центрі уваги педіатрів та сімейних лікарів, оскільки становлять важливу медико-соціальну проблему в усьому світі. Вони посідають 4-те місце у структурі основних причин смертності населення і ще частіше є причиною зниження працездатності та інвалідності. Згідно з даними статистики, захворювання дихальних шляхів є причиною понад 10 млн випадків госпіталізації і смерті дітей віком до 5 років. Це основна причина смерті дітей у країнах низької та середньої заможності, її кількість сягає 4 млн [1, 16]. Основними етіологічними чинниками вважають інфекції, алергени, спадковість, прогресуючі несприятливі екологічні умови — підвищені темпи забруднення повітря, обсяги використання хімічних речовин на виробництві, в сільському господарстві та побуті.

З початку 1980-х років структура респіраторної патології у дітей прогресивно змінюється на користь меншої кількості тяжких форм і збільшення числа пацієнтів із затяжним та рецидивуючим перебігом бронхолегеневої патології, що призвело до появи терміну «діти, які часто хворіють» (ДЧХ) [2, 6, 7]. За даними різних авторів, ДЧХ становлять 20–65% дитячої популяції. Найчастіше в категорію ДЧХ включають дітей шкільного віку та з алергічними захворюваннями [2–8].

Поява нових мутацій існуючих інфекцій на фоні вищезазначених тригерів призвела до зміни перебігу клінічних проявів та ускладнення діагностичних та лікувальних тактик. Незважаючи на великий арсенал існуючих засобів, традиційне лікування, на жаль, не завжди виявляється ефективним. Тому профілактика респіраторних захворювань набуває все більше актуальності. Застосування лікарських засобів, здатних підвищувати неспецифічну імунологічну резистентність організму, привертає увагу і викликає інтерес науковців та практичних лікарів. За даними літератури, використання мультивалентних

бактеріальних вакцин доведено забезпечує зниження частоти респіраторних захворювань у дітей шкільного віку [9–16]. Їх ефект, з одного боку, пов'язаний з неспецифічною стимулювальною дією на різні функції системи вродженого імунітету, а саме посиленням функцій клітин, що беруть участь у першій лінії захисту організму від інфекцій, з іншого — вакцини сприяють індукції адаптивного імунітету проти антигенів.

У цьому дослідженні вивчали лікарський засіб, активним інгредієнтом якого є бактеріальний екстракт ОМ-85, що містить ліофілізовані фракції 21 інактивованого бактеріального штаму, що належать до 8 різних найпоширеніших та етіологічно значущих для респіраторної патології дитячого віку видів: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Мета: вивчення ефективності застосування лікарського препарату на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 у лікуванні та профілактиці рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів у дітей.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 110 дітей віком 12–14 років, яких розподілили наступним чином: основну групу становили 45 дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів, які перебували під наглядом дитячих імунологів Регіонального центру дитячої імунології м. Харків. Група порівняння включала 35 дітей із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів, які отримували лише курс традиційної терапії. Контрольну групу становили здорові діти (30 осіб).

У процесі лікування діти основної групи додатково до традиційної терапії та згідно зі схемою після закінчення основного курсу приймали стандартизований ліофілізат ОМ-85 по 1 капсулі натще протягом 10 послідовних днів впродовж 3 міс.



Усім обстеженим виконано імунологічне обстеження, що включало визначення вмісту sIgA, IgA, IgG і лізоциму в ротовому секреті, в сироватці крові основних класів імуноглобулінів, IgE, циркулюючого імунного комплексу (ЦІК), комплементу, афінності IgG-антитіл до загальної антигенної детермінанти (ЗАД) мікробів, основних класів імунорегуляторних цитокінів, популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові, рівня проліферативної активності Т-лімфоцитів на мітоген фітогемаглютиніну (ФГА).

Катамнестичне спостереження та контроль імунологічних показників виконані через 1 рік після закінчення основного курсу терапії.

Дослідження проведено з дотриманням прав людини відповідно до діючого в Україні законодавства, відповідає міжнародним етичним вимогам. Результати опрацьовано методами непараметричної статистики програмами «Microsoft Excel» та IBM SPSS Statistics.

Результати та їх обговорення

До початку лікування імунний статус пацієнтів характеризувався зниженням показників місцевого та гуморального імунітету (табл. 1), підвищенням концентрації про- та протизапальних цитокінів, імунорегуляторних комплексів.

Встановлено, що у дітей основної групи вже наприкінці 1-го місяця після закінчення основного курсу терапії відзначається повне поновлення як гуморальної ланки імунітету, так і цитокінового статусу. Вже на 1-й день закінчення основного курсу терапії в ротовому секреті віро-

гідно підвищувався вміст sIgA, mIgA, IgG та лізоциму, які не лише сягали нормативних значень, але й залишалися на цьому рівні впродовж 3 міс. У дітей з групи порівняння подібних змін у показниках місцевого імунітету не виявлено — впродовж всього терміну моніторингу отримані значення не сягали норми (див. табл. 1).

За результатами лікування, як показано на табл. 2, у дітей основної групи вірогідно підвищувався рівень IgA в сироватці крові і сягав нормальних значень вже на 1-й день після закінчення курсу лікування. Також до кінця 3-го місяця після терапії відмічено зниження рівня первинно підвищеного загального IgE (див. табл. 2).

При цьому суттєвих змін показників IgM, IgG, ЦІК та комплементу в сироватці крові не відмічено. До того ж слід зазначити, що до початку лікування ці показники відповідали нормативним значенням.

Також під впливом терапії зі стандартизованим ліофілізатом OM-85 відмічено динамічне підвищення афінності IgG-антитіл до ЗАД мікробів, що сягає вірогідних значень вже на 1-й день після закінчення курсу лікування, а за 3 міс афінність антитіл відповідала вже значенням норми (табл. 3).

Узагальнюючи результати оцінки імунного статусу у пацієнтів з групи порівняння, які отримували лише традиційне лікування, слід зазначити, що суттєвих змін у показниках основних класів сироваткових імуноглобулінів, IgE, ЦІК, системи комплементу та афінності IgG-антитіл не зафіксовано (див. табл. 2, 3).

Таблиця 1 Вміст імуноглобулінів та лізоциму у дітей у ротовому секреті

Показник		До лікування	Після лікування		Норма
			1 день	3 міс	
sIgA, г/л	Основна група	0,13±0,01*	0,22±0,02***	0,26±0,02***	0,26±0,02
	Порівняльна група	0,13±0,01*	0,17±0,02**	0,18±0,02**	
mIgA, г/л	Основна група	0,12±0,01*	0,16±0,02***	0,17±0,02***	0,17±0,02
	Порівняльна група	0,12±0,01*	0,13±0,01*	0,13±0,01*	
IgG, г/л	Основна група	0,053±0,007*	0,070±0,008**	0,071±0,009**	0,071±0,009
	Порівняльна група	0,053±0,007*	0,056±0,007*	0,055±0,007*	
Лізоцим, мг/л	Основна група	18,7±1,9*	35,6±1,9***	36,3±1,9***	36,4±1,8
	Порівняльна група	18,7±1,9*	29,9±1,9*	29,7±1,9*	

*p<0,05 порівняно з нормою (показники групи контролю), **p<0,05 порівняно з показниками до лікування, ***p<0,05 між показниками основної та порівняльної груп.

Таблиця 2 Вміст основних класів імуноглобулінів, ЦІК, комплементу в сироватці крові ДЧХ до та після лікування

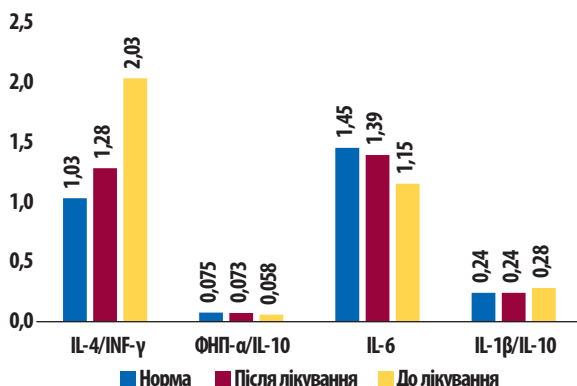
Показник		До лікування	Після лікування		Норма
			1 день	3 міс	
IgA, г/л	Основна група	1,08±0,11*	1,38±0,15***	1,37±0,15***	1,38±0,15
	Група порівняння	1,09±0,11*	1,11±0,11*	1,11±0,11*	
IgM, г/л	Основна група	1,19±0,11	1,30±0,12	1,28±0,11	1,29±0,11
	Група порівняння	1,20±0,11	1,23±0,11	1,24±0,11	
IgG, г/л	Основна група	10,84±0,54	1,36±0,56	11,48±0,55	11,54±0,54
	Група порівняння	10,83±0,54	11,03±0,56	11,10±0,55	
IgE, г/л	Основна група	85,7±9,6*	76,6±6,9*	61,0±6,5**	61,7±6,5
	Група порівняння	85,5±9,6*	81,3±8,7*	77,3±7,3*	
ЦІК, г/л	Основна група	1,32±0,12	1,34±0,12	1,33±0,12	1,36±0,12
	Група порівняння	1,31±0,12	1,33±0,12	1,33±0,12	
Комплемент CH50	Основна група	61,50±4,50	61,58±4,50	61,49±4,50	61,46±4,5
	Група порівняння	61,47±4,50	61,51±4,50	61,50±4,50	

*p<0,05 порівняно з нормою (показники контрольної групи), **p<0,05 порівняно з показниками до лікування, ***p<0,05 між показниками основної та порівняльної груп.

Таблиця 3 Афінність IgG-антитіл (відн. од.) до ЗАД мікробів у дітей до та після лікування

	До лікування	Після лікування		Норма
		1 день	3 міс	
Основна група	519,8±71,3*	801,3±83,6** ***	>1000** ***	>1000
Група порівняння	520,1±71,3*	560,3±71,8*	624,4±71,7*	

* $p < 0,05$ порівняно з нормою (показники контрольної групи), ** $p < 0,05$ порівняно з показниками до початку лікування, *** $p < 0,05$ між показниками основної та порівняльної груп.

Рисунок Динаміка імунорегуляторних показників в основній групі

Дослідження цитокінового статусу дітей основної групи свідчить про зниження та нормалізацію рівня про- та протизапальних маркерів (інтерлейкін (IL)-1β, IL-4, IL-10) вже на 1-й день після закінчення основного курсу терапії стандартизованим ліофілізатом ОМ-85 (табл. 4), а також нормалізацію імунорегуляторних показників (IL-1β/IL-10, IL-6/IL-10, фактор некрозу пухлини-α/IL-10, IL-4/інтерферон (ІНФ)-γ) (рисунок).

У подальшому впродовж всього терміну моніторингу відзначалася нормалізація всіх зазначених цитокінів.

У групі порівняння вірогідних змін концентрації цитокінів та їх співвідношення за весь період спостереження не виявлено (див. табл. 4).

Показники клітинної ланки імунітету дітей основної групи під впливом комплексної терапії свідчать про вірогідне підвищення концентрації Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+), їх бластотрансформуючої активності, нормалізацію вмісту Th2 (IL-4) та балансу Th1/Th2 та Th2/Treg (табл. 5). Після закінчення курсу основної терапії та в динаміці (через 1 та 3 міс) популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів крові цих дітей відповідав показникам здорових дітей (контрольної групи).

При цьому традиційна терапія, яка не включала стандартизованого ліофілізату ОМ-85, подібного ефекту не показала. У дітей порівняльної групи, як показано на табл. 5, знижені показники так і не досягли нормативних значень, навіть через 1 рік після проведеного лікування.

Натомість обстеження пацієнтів основної групи за рік після проведеного курсу терапії препаратом, що містить стандартизований ліофілізат ОМ-85, свідчить про стійке збереження показників імунного статусу в межах вікової норми. У пацієнтів визначали нормальний вміст лімфоцитів та їх популяційний та субпопуляційний склад, високу проліферативну спроможність клітин під впливом мітогенного стимулу, нормальний вміст у сироватці крові основних класів імуноглобулінів, включаючи IgE, та фізіологічно збалансований рівень про- та протизапальних цитокінів.

Таким чином, препарат на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 чинить комплексну імуномодуючу дію, стимулюючи різні функції системи вродженого імунітету (перш за все протиінфекційний захист) та сприяє індукції адаптивного імунітету.

Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність застосування препарату на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 в комплексному лікуванні рецидивуючих респіраторних захворювань у дітей шкільного віку. Він дозволяє за короткий термін досягти стабільного ефекту з відновлення імунологічної реактивності, а тривалість цього ефекту, доведена 1-річним катamnестичним спостереженням, також дозволяє застосовувати цей препарат із профілактичною метою.

Традиційна терапія, згідно з отриманими даними, не компенсує та не відновлює імунологічної реактивності до нормальних фізіологічних значень та слабо впливає на імунні процеси. У результаті створюються умови для персистенції

Таблиця 4 Вміст цитокінів в сироватці крові ДЧХ до та після лікування

Показник, нг/мл		До лікування	Після лікування		Норма
			1 день	3 міс	
IL-1β	Основна група	2,9±0,30*	2,0±0,20** ***	1,9±0,20** ***	1,9±0,20
	Група порівняння	2,9±0,30*	2,6±0,28*	2,7±0,30*	
IL-2	Основна група	1,8±0,20	2,0±0,20	1,9±0,20	1,9±0,20
	Група порівняння	1,8±0,20	1,9±0,20	1,8±0,20	
IL-4	Основна група	18,1±1,23*	12,3±1,18** ***	10,4±1,12* ***	10,1±1,11
	Група порівняння	18,2±1,22*	15,9±1,20*	16,1±1,21*	
IL-6	Основна група	11,9±1,15	11,4±1,15	11,6±1,15	11,5±1,14
	Група порівняння	11,9±1,15	11,7±1,15	11,6±1,15	
IL-10	Основна група	10,3±1,01*	8,2±0,83**	8,0±0,81** ***	7,9±0,80
	Група порівняння	10,4±1,01*	10,0±1,01*	9,9±1,0*	
Фактор некрозу пухлини-α	Основна група	0,6±0,06	0,6±0,06	0,6±0,06	0,6±0,06
	Група порівняння	0,6±0,06	0,6±0,06	0,6±0,06	
ІНФ-γ	Основна група	8,9±0,83	9,6±1,10	9,8±1,12	9,8±1,12
	Група порівняння	8,9±0,83	9,1±1,01	9,2±1,02	

* $p < 0,05$ порівняно з нормою (контрольна група), ** $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування, *** $p < 0,05$ між показниками основної та порівняльної груп.

Таблиця 5 Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові у ДЧХ

Показник	До лікування		Через 1 день після лікування		Через 3 міс після лікування		Норма
	Основна група	Порівняльна група	Основна група	Порівняльна група	Основна група	Порівняльна група	
Лімфоцити, %	29,7±1,50	29,729,7±1,50	32,2±1,69	30,9±1,69	32,1±1,70	30,7±1,71	32,1±1,72
CD3+, %	58,8±3,44*	58,9±3,45*	66,7±3,44***	59,0±3,45	65,9±3,43***	58,9±3,44	65,7±3,42
CD4+, %	36,3±1,93	36,3±1,94	41,9±1,97***	36,8±1,93	40,7±1,96***	36,4±1,93	39,1±2,01
CD8+, %	23,5±1,61	23,7±1,61	24,8±1,62	23,7±1,61	24,8±1,62	23,6±1,61	24,9±1,52
CD19+, %	23,9±1,32	23,8±1,33	24,1±1,33	2,40±1,33	21,8±1,24	22,6±1,26	21,3±1,09
CD16+, %	11,9±1,13	11,8±1,14	12,1±1,16	12,0±1,16	12,1±1,13	12,0±1,16	12,0±1,13
БТЛ с ФГА, %	43,4±6,32*	43,5±6,32*	62,7±8,12***	44,5±6,12*	60,9±8,07***	44,1±6,13*	59,7±8,04
БТЛ спонт., %	8,9±0,89	9,0±0,90	9,4±0,91	9,0±0,91	8,5±0,86	9,0±0,91	11,1±1,17
Th1-клітини, %	9,2±0,94	9,2±0,93	10,9±1,11	9,6±0,92	11,0±1,12	9,3±0,91	11,1±1,17
Th2-клітини, %	16,4±1,68*	16,4±1,68*	12,5±1,36***	16,0±1,61*	12,4±1,33***	16,3±1,62*	12,1±1,33
Treg, %	9,2±0,93	9,1±0,92	10,8±1,03	9,4±0,95	10,9±1,03	9,3±0,95	10,9±1,04
Th1/Th2	0,56±0,06*	0,56±0,06*	0,87±0,04**	0,60±0,06*	0,88±0,09***	0,57±0,06*	0,91±0,09
Th1/Treg	1,00±0,10	1,00±0,10	1,00±0,10	1,02±0,11	1,00±0,10	1,00±0,10	1,01±0,11
Th2/Treg	1,78±0,18*	1,78±0,18*	1,15±0,16***	1,70±0,18*	1,13±0,12***	1,75±0,18	1,11±0,12

* $p < 0,05$ порівняно з нормою (контрольна група), ** $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування, *** $p < 0,05$ між показниками основної та порівняльної груп.

інфекційних агентів, підвищеної чутливості до нових антигенів та рецидиву існуючих хронічних захворювань.

Висновок

Отримані результати свідчать про те, що препарат на основі стандартизованого ліофілізату ОМ-85 чинить імунокоригувальну, антиоксидантну та протизапальну дію. Його включення в комплексне лікування дітей з частими респіраторними захворюваннями дозволить у короткі терміни досягти стабільного ефекту з відновлення імунореактивності та знизити частоту респіраторних захворювань.



Список використаної літератури

- Caballero M.T., Bianchi A.M., Nuño A. et al. (2019) Mortality associated with acute respiratory infections among children at home. *J. Infect. Dis.*, 219: 358–364.
- Cardinale F., La Torre F., Tricarico L.G. et al. (2023) Why do some children get sick with recurrent respiratory infections? *Curr. Pediatr. Rev.* doi.org/10.2174/1573396320666230912103056.
- Cardinale F., Zuccarino F., Serio C. et al. (2024) Recurrent respiratory infections in children: New perspectives, *Global Pediatrics*, 8: 100105. doi.org/10.1016/j.gped.2023.100105.
- De Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P. et al. (2020) Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.*, 29(158): 190175.
- Sorokman T., Moldovan P., Popeluk N. et al. (2021) Clinical and immunological efficacy of bacterial lysate OM-85 in children with respiratory tract infection. *Act. Infectol.*, 8(2): 18–24. doi.org/10.22141/2312-413x.8.2.2020.199731.
- Попов Н.Н., Лядова Т.И., Чернуцкий В.Г. и др. (2020) Клиническая иммунология: учебник. Форт, Харьков, 314 с.
- Попов М.М., Пionтковська О.В., Овчаренко Л.С. та ін. (2018) Первинні імунodefіцити у дітей особливості діагностики та лікування: навчальний посібник. Видавничий центр ХНУ ім. В.Н. Каразіна, Харків, 118 с.
- Чернишова Л.І., Волоха А.П., Костюченко Л.В. та ін. (2013) Дитяча імунологія: підручник. Медицина, 720 с.
- Чернишова Л.І., Бондаренко А.В., Костюченко Л.В., Савво А.Н. (2015) Епидемиологія первинних імунodefіцитів в Україні по даним реєстра пацієнтів. *Здоров'я ребенка*, 7(67): 16–23.
- Cai J.R., Lin Z.L., Wang D.F., Chen W.Y. (2020) Effect of broncho-Vaxom on immune function and asthma control level in children with positive asthma prediction index. *J. Clin. Pulmonol.*, 25(1): 74–77.

- Jiang Y., Huang S.J. (2013) Efficacy of mizolastine combined with broncho-Vaxom in the treatment of mite-induced chronic allergic diseases. *Guangdong. Med.*, 34(13): 1967–1968.
- Cao J., Yang Y.Z., Luo T.Y. (2016) Effect of broncho-Vaxom on Th1/Th2 cell balance and clinical symptoms of patients with acute bronchial asthma. *J. Clin. Pulmonol.*, 21(12): 2255–2257.
- Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. (2018) Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.*, 54: 198–209.
- Kaczynska A., Klosinska M., Janeczek K. et al. (2022) Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Front. Immunol.*, 13: 907149.
- Janeczek K., Kaczynska A., Emeryk A. et al. (2022) Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *J. Asthma Allergy*, 15: 839–850. doi: 10.2147/JAA.S360828.
- Голубовська О.А. (2023) Мукозальні вакцини для профілактики та попередження ускладнень гострих респіраторних інфекцій. *Здоров'я України*, 1–2 (537–538).

The effectiveness of the use of a drug based on standardized lyophilisate OM-85 in the prevention of recurrent respiratory tract infections in children

G.R. Muratov^{1,2}, T.I. Lyadova³, M.M. Popov³, T.V. Frolova², O.V. Volobueva³, O.M. Savvo^{1,3}, Y.V. Karpushenko², K.Yu. Pashchenko^{1,3}

¹KNP KOR «Regional Children's Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National University named after V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

Abstract. The aim of this study was to study the effectiveness of the use of a drug based on standardized lyophilisate OM-85 in the prevention of recurrent respiratory tract infections in children. The data obtained indicate that the inclusion of a drug based on standardized lyophilisate OM-85 in the complex treatment of children with recurrent respiratory tract infections allows for a short time to achieve a stable effect of restoring the immunoreactivity of children and reduce the frequency of disease recurrences.