

Мукозальні вакцини для профілактики та попередження ускладнень гострих респіраторних інфекцій



О.А. Голубовська

Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів становлять значну проблему суспільної охорони здоров'я. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку в світі гострі респіраторні інфекції (ГРІ) переносять ≈500 млн осіб, із них 2 млн помирають унаслідок тих чи інших ускладнень [4]. У середньому кожен дорослий хворіє на ГРІ 1-2 р/рік, кожна дитина – до 6-8 р/рік. ГРІ є причиною найчастішого звертання пацієнтів по первинну медичну допомогу, а епідемії та пандемії респіраторних захворювань спричиняють безпрецедентне навантаження на систему охорони здоров'я загалом [3, 4].

Незважаючи на те що більшість людей сприймають ГРІ як легкі та безпечні хвороби, вони у ≈60% хворих є причиною ускладнень, іноді – фатальних, особливо в дітей віком до 4 років (рис.).

Безпрецедентні обмежувальні заходи, застосовані в світі з метою протидії поширенню коронавірусної хвороби-2019, призвели до зниження виникнення інших ГРІ. Так, сезон грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій (крім COVID-19) 2020-2021 рр. був найм'якшим за весь період спостереження, що спричинило зниження імунітету до цих хвороб. Але одразу після того, як ці обмежувальні заходи були значно послаблені, в світі спостерігається не лише значне зростання респіраторних вірусних інфекцій, а й підвищується частка тяжких їх форм, поєднання спалахів декількох захворювань. Так, у США в сезоні 2022-2023 рр. виникла тяжка епідемія трьох респіраторних захворювань – грипу, COVID-19 та респіраторно-синцитіальної інфекції, яка отримала назву тридемії [26].

Слід пам'ятати, що ГРІ не лише можуть мати ускладнений перебіг у гострому періоді захворювання, спричиняючи розвиток бактеріальної суперінфекції, міокардитів, нефритів тощо, а й здатні загострювати супутні хронічні хвороби, як-от астма, хронічна обструктивна хвороба легень, хронічний гепатит або ниркова недостатність, діабет, серцево-судинні порушення, що, своєю чергою, може мати тяжкі наслідки [2, 3]. Ці стани не тільки знижують якість життя хворого та становлять для нього серйозну небезпеку, а й підвищують кількість госпіталізацій, їхню тривалість, терміни непрацездатності. В Уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні інфекції» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 499 від 16 липня 2014 р.) зазначено, що середня тривалість хвороби при гострому фарингіті та гострому тонзиліті становить 7 діб, гострому бронхіті, ларингіті, трахеїті, бронхіоліті – 3 тиж [2-4].

За умов неускладненого перебігу ГРІ вірусної етіології не потребують призначення антибіотикотерапії. Водночас вторинні бактеріальні ускладнення, що виникають на тлі ГРІ вірусної етіології, потребують призначення адекватної антибіотикотерапії. Респіраторні віруси порушують мукоциліарний кліренс, руйнують війки епітелію дихальних шляхів і зумовлюють швидку колонізацію дихальних шляхів бактеріальною флорою

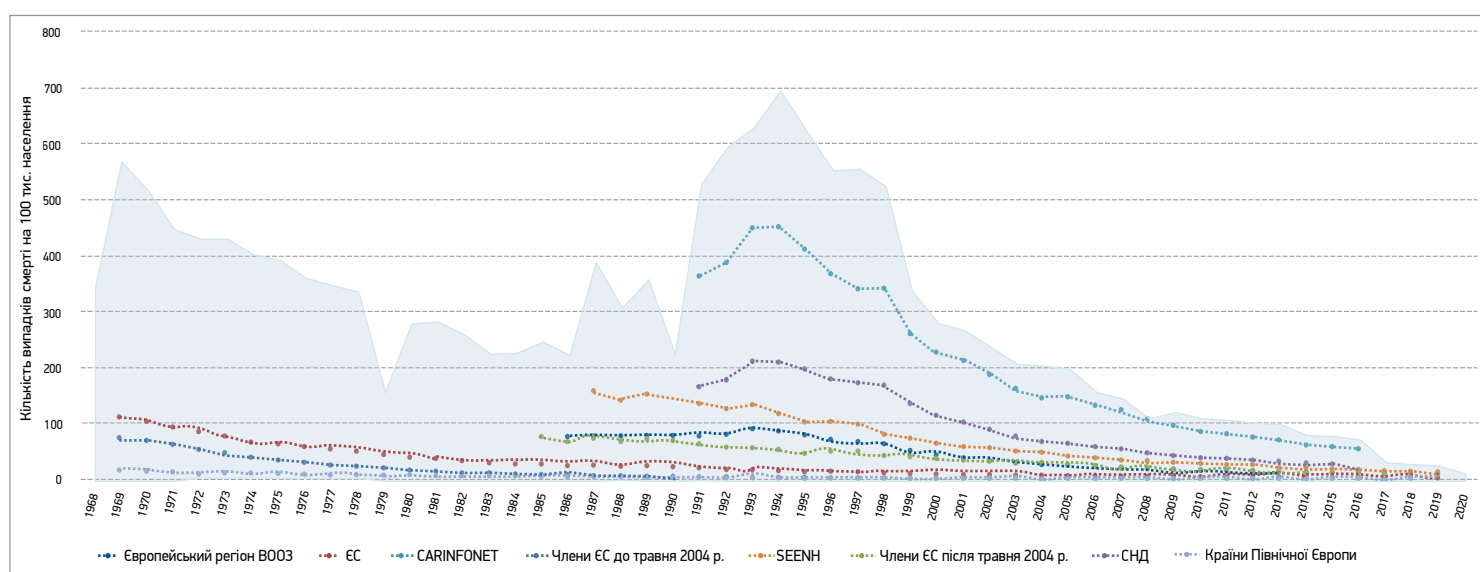


Рис. Смертність від гострих респіраторних захворювань, пневмоній, грипу в популяції хворих віком 0-4 роки (ЄРБ ВООЗ, 2021)

Примітки: ЄС – Європейський союз; СНД – Співдружність незалежних держав; CARINFONET – члени Інформаційної мережі центральноазійських республік; SEENH – члени Мережі охорони здоров'я Південно-Східної Європи.

(найчастіше *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) [1-3].

Звичайно, тяжкий та ускладнений перебіг ГРІ очікується в людей, що мають супутню патологію респіраторного тракту. Ці хворі потребують індивідуального підходу, у т. ч. щодо призначення антибіотикотерапії. У широкомасштабній клінічній практиці, на нашу думку, недостатньо уваги приділяється саме профілактиці як розвитку самих ГРІ, так і їхніх ускладнень, хоча сучасна медицина надає такі можливості.

Бактеріальні лізати (БЛ) – це сімейство «біологічних» препаратів, які були внесені до терапії багато десятиліть тому, але лише в останні 10 років був з'ясований механізм їхньої дії. Після перших досліджень *in vivo* висунуто гіпотезу, що клінічні ефекти БЛ пов'язані з їхньою здатністю спричинити саме специфічну імунну відповідь проти бактеріальних антигенів [1]. У середині 1970-х рр. проведено дослідження, які встановили підвищення в слині пацієнтів специфічних IgA після перорального введення БЛ [5, 6-8]. У 1990-х рр. опис сімейства toll-подібних рецепторів та їхніх функцій [10] пояснило, як вроджена імунна система попереджається про наявність різних стимулів, у т. ч. бактеріального походження. В той самий період була описана центральна роль дендритних клітин у формуванні ефективної імунної відповіді [11]. З огляду на це показано, що різні БЛ здатні індукувати значну активацію та дозрівання ДК *in vitro* [12, 13]. Нещодавно під час використання полівалентного БЛ схожі ефекти змогли

спостерігати на В-, Т- і NK-клітинах, що корелювали з позитивними клінічними результатами [14, 15].

БЛ отримують шляхом фізичного або хімічного лізису. Так, Лантіген Б містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найчастішими збудниками інфекцій дихальних шляхів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* групи А, *Brachmanella (Moraxella) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* типу b і *Klebsiella pneumoniae*). Клінічне значення Лантігену Б *in vivo* вперше було описано в середині 1970-х рр. [18-20]. З того часу проведено декілька досліджень щодо цього конкретного препарату. Хоча перші випробування вважалися застарілими із процедурного погляду, препарат залишався у фармакологічному арсеналі як лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів [21], а останнім часом проведено додаткові клінічні випробування, що відповідають сучасним вимогам щодо доказової медицини.

В подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому клінічному дослідженні було оцінено здатність Лантігену Б значно зменшувати загальну кількість респіраторних інфекцій у хворих із рецидивуючими респіраторними захворюваннями. Вторинними цілями були оцінка тривалості симптомів, необхідність у застосуванні лікарських засобів і кількість пропущених робочих днів. Додатково в підгрупі хворих з алергією оцінювалася кількість епізодів заго-стрення та застосування протиалергічних

препаратів. До випробування залучили 160 хворих, 79 з яких приймали Лантіген Б (основна група), а 81 – плацебо (контрольна група). Основними критеріями включення були хворі, котрі скаржилися на ≥2 епізодів загострення інфекцій верхніх дихальних шляхів протягом попереднього року, а також які не мали інших серйозних хвороб (рак, імунологічні захворювання тощо). Основна група отримувала Лантіген Б у формі сублінгвальних крапель. Бактеріальні антигени в цьому препараті містяться в дистильованій воді (рН-7,30), яка має невизначувану кількість хлоргексидину діацетату (0,02 мг/мл). Контрольна група отримувала плацебо з дистильованою водою з такими самими показниками рН та кількістю хлоргексидину, але бактеріальні антигени в пляшках були відсутні.

В контрольній групі спостерігали 1,43 епізоду респіраторних подій протягом 8 міс спостереження, тоді як в основній групі цей показник склав 0,86 (p=0,036). Схожий результат мали хворі з алергією (1,80 і 0,86 епізоду відповідно; p=0,047). Застосування антибіотиків зменшилось в >2 рази в основній групі порівняно з контролем (у середньому – 1,24 і 2,83 дня лікування відповідно). Логістичний регресійний аналіз показав, що передбачуваний ризик потреби в антибіотиках і нестероїдних протизапальних засобах зменшився на 52,1 і 30,6% відповідно. Що стосується кількості побічних реакцій, то суттєвої різниці в двох цих групах не спостерігалось, але застосування бронходилататорів, антигістамінних препаратів і місцевих кортикостероїдів було зменшено на 25,7;

56,2 і 41,6% відповідно в основній групі. Значне зниження епізодів інфекційного ураження респіраторного тракту свідчить про першочергове використання цього препарату із профілактичною метою. На думку авторів, Лантіген Б можна застосовувати як ефективний препарат першої лінії для профілактики епізодів ГРІ, адже здатність контролювати інфекції дихальних шляхів є особливо актуальною сьогодні, коли фіксується глобальне їхнє зростання [1, 22, 23].

Ще одне багатоцентрове дослідження провели за участю 212 пацієнтів (118 дорослих із хронічними захворюваннями респіраторного тракту та 94 дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями) у шести італійських дослідницьких центрах. Його метою було встановлення ефективності Лантігену Б для профілактики бактеріальних ускладнень та/або зменшення супутніх симптомів. У результаті профілактичного лікування Лантігеном Б середня частота рецидивів у дітей знизилася на 35,7% протягом 6-місячного періоду спостереження порівняно з контрольною групою. Поліпшення інших важливих параметрів, як-от кількість днів із високою температурою, кашлем і катаром у дітей, а також об'єктивні клінічні дані лімфатичних вузлів ший, грудної клітки та глотково-тонзиллярної ділянки в дорослих є ще одним доказом ефективності Лантігену Б [16].

Профілактична дія Лантігену Б при сублінгвальному застосуванні реалізується через стимуляцію місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку ротової порожнини та глотки [19, 20]. Це призводить до утворення секреторних Іg А підслизовими плазматичними клітинами, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки дихальних шляхів. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що препарат має імуностимулювальну дію, наслідками чого є відновлення функціональних параметрів поліморфноядерних нейтрофілів до нормального рівня, збільшення продукції інтерлейкіну-1 в культивованих мононуклеарних клітинах, активна стимуляція вироблення ІgМ у лімфоцитах, що культивуються. Крім того, дослідження *in vivo* показали, що Лантіген Б підвищує рівень вироблення слинних та циркулюючих ІgА, ІgМ, ІgG [13-16, 17, 18, 23]. Отже, БЛ, що містяться в препараті, грають роль вакцини місцевої дії, сприяючи підвищенню протекторної активності слизової оболонки ротоглотки за рахунок вищезазначених механізмів.

Варто зазначити, що Лантіген Б – єдиний препарат БЛ в Україні, зареєстрований як вакцина, що підкреслює його суттєву профілактичну ефективність [24]. Такі сублінгвальні вакцини, що містять БЛ або суміш інактивованих бактерій, зараз широко застосовуються в світі не лише для профілактики респіраторних захворювань та їхніх ускладнень, а й для профілактики, наприклад, інфекцій сечових шляхів. На відміну від інших препаратів, БЛ, які застосовуються сублінгвально, Лантіген Б має особливу технологію сольобілізації, що дозволяє швидко та повною мірою потрапити через епітелій до капілярів під'язикової ділянки, а це забезпечує максимальну біодоступність, максимальну прогнозовану імунну відповідь на антигени [23].

Останнім часом (у 2022 році) були проведені дослідження, які довели здатність Лантігену Б на 80% знижувати експресію ангіотензинперетворювального

ферменту-2 (тобто «вхідних воріт» для вірусу SARS-CoV-2) на епітеліальних клітинах дихальних шляхів [21, 22].

На підставі отриманих фактичних даних 27 червня 2019 р. спеціалістами Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) рекомендовано використовувати БЛ для профілактики рецидивуючих респіраторних інфекцій, за винятком пневмонії. Комітет EMA взяв до уваги результати клінічних досліджень, дані щодо побічних ефектів і поради експертної групи з інфекційних захворювань [25].

На завершення варто зазначити, що сублінгвальне застосування мукозальних вакцин, зокрема Лантігену Б, для профілактики, зменшення ризику розвитку бактеріальних ускладнень

рецидивуючих респіраторних епізодів заслуговує на більш значне поширення в широкомасштабній клінічній практиці, оскільки є простим, природним та ефективним методом, який майже не має побічних ефектів, не потребує інвазивних втручань. Але кому призначати Лантіген Б насамперед?

Лантіген Б призначають пацієнтам, які мають хронічні або рецидивуючі ураження дихальних шляхів і ЛОР-органів, а також хворим, для котрих хворіти на різні ГРІ особливо небезпечно – навіть 1 епізод може мати серйозні ускладнення чи наслідки (ураження серця, нирок, головного мозку, цукровий діабет тощо). Препарат призначають 2 р/рік дорослим і дітям віком від 1 року за відсутності ознак ГРІ.

Профілактика респіраторних хвороб шляхом специфічної вакцинації Лантігеном Б є особливо важливою саме зараз, тобто в надзвичайних умовах війни, коли в хворих у будь-який час може бути обмежений доступ не лише до медичної допомоги, а й до аптечної мережі, що створює додаткові ризики тяжких ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

ЛАНТІГЕН Б

ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІЗАТІВ З ВИСОКИМ СТАТУСОМ ВАКЦИНИ^{1,2}



ХВОРИТИ ЗАРАЗ АБСОЛЮТНО НЕДОРЕЧНО.

ВАКЦИНУЙТЕСЬ ЛАНТІГЕН І ПОЧУВАЙТЕСЯ БЕЗПЕЧНО!

Діти від 1 до 10 років²:
15 крапель 1 раз на добу (вранці, бажано натще, під язик)

1 флакон (24 дні)

Перерва 2-3 тижні

1 флакон (12 днів)

Діти від 10 років і дорослі²:
15 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері, під язик)

2 флакона (24 дні)

Перерва 2-3 тижні

1 флакон (12 днів)



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лантіген Б. Затверджена Наказом МОЗ України 23.04.2020 № 945.
2. Компендіум 2020, <https://compendium.com.ua/info/359181/lantigen-b/>.

СКОРОЧЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЛАНТІГЕН Б, РП UA/18057/01/01.

Склад: діюча речовина: 1 мл суспензії містить суміш бактеріальних лізатів: *Staphylococcus aureus* 79,6 А0; *Streptococcus pyogenes* групи А 126,2 А0; *Streptococcus pneumoniae* типу 3 63,2 А0; *Haemophilus influenzae* типу В 50,2 А0; *Branhamella catarrhalis* 39,9 А0; *Klebsiella pneumoniae* 39,8 А0. Лантіген Б містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найбільш частими збудниками інфекцій дихальних шляхів. Препарат при сублінгвальному застосуванні сприяє стимуляції місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку порожнини рота та глотки. **Показання:** Діти: профілактика рецидивуючих випадків бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей з більшою кількістю випадків захворювання для їх віку, ніж очікувалося. Препарат може зменшити кількість та інтенсивність випадків інфікування. Дорослі: профілактика рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів: у деяких пацієнтів, препарат може сприяти зменшенню кількості та інтенсивності випадків інфікування. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Аутоімунні захворювання. Гострі кишкові інфекції. Повний перелік можливих побічних ефектів, взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, особливості застосування та дози вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.**

Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.



БРУСЧЕТТІНІ С.Р.Л.
Via Isonzo 6, Генуя, 16147, Італія.
BRUSCHETTINI



04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua