

# Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких

С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>, Г.С. Нуралиева<sup>1,2</sup>, В.В. Гайнитдинова<sup>1</sup>, Г.Е. Баймаканова<sup>3</sup>, А.К. Со<sup>4</sup>, З.М. Мерзоева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия, Мингладон, Мьянма;

## Резюме

**Цель.** Изучить влияние поливалентного механического бактериального лизата (ПМБЛ) на снижение общего числа инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

**Материалы и методы.** В исследование включены больные ( $n=60$ ) с частыми обострениями ХОБЛ (в возрасте  $\geq 40$  лет, группы C и D по классификации GOLD). Все пациенты слепым методом разделены на две группы. Первая группа пациентов ( $n=30$ ) получала ПМБЛ (курс включал 3 цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними). Вторая группа пациентов (контроль,  $n=30$ ) получала комплексную терапию ХОБЛ без иммуностимуляторов. Наблюдение осуществлялось через 10 дней, 1, 3 и 6 мес от начала исследования. Оценивались выраженность симптомов, частота рецидивов обострений ХОБЛ, повторных госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи; изменения в базовой схеме терапии ХОБЛ.

**Результаты.** Включение ПМБЛ в стандартную терапию ХОБЛ привело к статистически значимому уменьшению выраженности клинических проявлений, уровня маркеров системного воспаления, объема и степени гнойности мокроты во время обострений и в течение 6 мес после обострения по сравнению с группой контроля. Через 6 мес наблюдения в группе больных, получавших ПМБЛ, отмечались статистически значимое улучшение функции внешнего дыхания, снижение частоты повторных обострений, вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострения ХОБЛ, изменений проводимой базисной терапии и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ. Препарат показал высокую степень безопасности и низкую частоту нежелательных явлений.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности клинического применения ПМБЛ для профилактики тяжелых инфекционных обострений ХОБЛ.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, инфекционные обострения, бактериальный лизат.

*Для цитирования:* Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В. и др. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (4): 57–63. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000590

## Clinical efficacy of mechanical bacterial lysate in the prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

S.N. Avdeev<sup>1,2</sup>, G.S. Nuralieva<sup>1,2</sup>, V.V. Gainitdinova<sup>1</sup>, G.E. Baimakanova<sup>3</sup>, A.K. So<sup>4</sup>, Z.M. Merzhoeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Military Medical Academy, Mingladon, Myanmar;

**Aim.** To evaluate the efficacy of mechanical bacterial lysate on the prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with frequent exacerbations.

**Materials and methods.** The study included patients ( $n=60$ ) with frequent exacerbations of COPD (groups C and D according to the GOLD classification). All COPD patients were divided into two groups by blind method. The first group ( $n=30$ ) received conventional therapy for COPD plus MBL (the course included 3 cycles of 10 days' therapy with 20-day intervals between them). The second group of patients (control,  $n=30$ ) received conventional therapy for COPD without MBL. We evaluated the severity of symptoms, frequency of recurrence of COPD exacerbations, readmissions, need for emergency care and changes in basic therapy of COPD. Evaluations were done on 10 days, 1, 3 and 6 months from the start of the study.

**Results.** Adding of MBL to the therapy list of COPD resulted in a significant decrease of biomarkers of systemic inflammation and sputum purulence during compared to the control group. After 6 months of observation MBL group demonstrated statistically significant improvement of respiratory function, decrease in frequency of COPD exacerbations, needs for emergency medical service, reduced changes in basic therapy and hospitalization for exacerbation of COPD. Therapy with MBL showed a high degree of safety and low incidence of adverse events.

**Conclusion.** The results of the study indicate that MBL may be used for the prevention of severe infectious exacerbations of COPD.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, infectious exacerbation, bacterial lysate.

*For citation:* Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gainitdinova V.V., et al. Clinical efficacy of mechanical bacterial lysate in the prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 57–63. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000590

ИК – индекс курения  
 ПМБЛ – поливалентный механический бактериальный лизат  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 СГКС – системные глюкокортикостероиды  
 СМП – скорая медицинская помощь  
 СРБ – С-реактивный белок

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 ЧДД – частота дыхательных движений  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 Ig – иммуноглобулин  
 SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом

## Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – глобальная проблема. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ [1]. Обострение ХОБЛ – одна из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью, в то время как тяжелые обострения ХОБЛ – основная причина смерти пациентов [2]. Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ считаются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные загрязнители, у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ чаще встречаются грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* [2, 3]. С целью профилактики инфекционных обострений ХОБЛ рекомендованы к применению вакцины против гриппа и пневмококка, а в некоторых странах – макролиды на постоянной основе [1, 2].

Неуклонный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из актуальных и нерешенных задач современной медицинской науки [4]. Широкое распространение резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов, рост тяжелых и осложненных форм заболеваний ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и к росту внутрибольничной летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из причин роста числа легочных осложнений [5].

Одним из путей решения обозначенной проблемы считается клиническое применение бактериальных лизатов, которые снижают частоту острых респираторных инфекций и рецидивов хронических заболеваний; обеспечивают течение инфекционного процесса с быстрым и полным выздоровлением и эрадикацией возбудителя; уменьшают сроки и объем этиотропного медикаментозного лечения, а также стоимость терапии; способствуют уменьшению антибиотикорезистентности [6].

Бактериальные лизаты представляют собой смесь антигенов инактивированных бактерий наиболее распространенных возбудителей заболеваний. Чем больше сохранена антигенная структура бактериальной клеточной стенки после процесса инактивации микроорганизмов в процессе производ-

ства препарата, тем большими иммуногенными и терапевтическими свойствами обладает препарат [7–9]. Комбинированный поливалентный механический бактериальный лизат (ПМБЛ) содержит микрочастицы, получаемые в результате механической деструкции бактерий, которые более эффективно подвергаются захвату дендритными клетками и обладают более высокой иммуногенностью [5].

Механизм иммунного ответа на фоне лечения ПМБЛ заключается в захвате антигенов дендритными клетками на уровне слизистой полости рта; активации и миграции дендритных клеток к лимфатическим узлам; увеличении содержания специфических иммуноглобулинов (Ig) в слюне, в среднем до 250%; числа Т-хелперов CD4+, Т-супрессоров, В-клеток памяти; уровня сывороточных IgA, IgG, IgM; поступлении в кровяное русло клеточных и гуморальных факторов; активации фагоцитоза бактерий гранулоцитами [4].

В настоящее время применение препарата ПМБЛ изучено при острых и подострых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, рецидивирующих инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Данных о влиянии препарата на частоту инфекционных обострений ХОБЛ в настоящее время недостаточно.

**Цель исследования** – изучить влияние ПМБЛ на частоту инфекционных обострений ХОБЛ у пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ХОБЛ ( $n=60$ ; в возрасте  $\geq 40$  лет, группы С и D по классификации GOLD), госпитализированные в стационар по поводу обострения в пульмонологические отделения (ФГБУ «НИИ пульмонологии», Москва; Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа; ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», Москва). Все пациенты слепым методом (метод конвертов) разделены на две группы. Первая группа пациентов (основная;  $n=30$ ) получала комплексную терапию ХОБЛ и ПМБЛ (Исмиген, Лаллеманд Фарма, Италия).

Профилактический курс включал три цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними в комплексной терапии ХОБЛ. Вторая группа пациентов (контрольная;  $n=30$ ) получала комплексную терапию ХОБЛ без иммуностимуляторов. Лечение обострения ХОБЛ проводилось согласно GOLD-2017: короткодействующие бронходилататоры ( $\beta_2$ -агонисты и/или М-холинолитики) через небулайзер, системные глюкокортикостероиды (СГКС), антибактериальная терапия, муколитики, кислородотерапия и респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких), если у больного были признаки острой дыхательной недостаточности.

Все пациенты прошли обследование, лечение и наблюдение на протяжении 6 мес в соответствии с протоколом.

### Контактная информация:

Нуралиева Галия Сериковна – к.м.н., доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии». Тел.: +7(495)708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4726-4906

### Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. клинического отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-5999-2150

Гайнитонова Виля Вилевна – д.м.н., проф. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5999-2150

Баймаканова Гульсара Евсильевна – д.м.н., зав. отд. пульмонологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-8198-9313

Со Аунг Кьяв – ассистент каф. пульмонологии Военно-медицинской академии, Мингладон. ORCID: 0000-0002-0112-9485

Мержоева Замира Магомедовна – ассистент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-3174-5000

Таблица 1. Исходная клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика исследуемых больных ХОБЛ

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	69,4±9,4	69,9±7,9	0,741
Мужчины/женщины, n	28/2	30/0	
ИК, пачек-лет	32,9±10,3	31,8±7,2	0,631
Обострения в течение 1 года	2,53±0,73	2,70±0,70	0,343
mMRC, баллы	3,3±0,5	3,4±0,4	0,513
CAT, баллы	19,7±4,5	19,0±4,7	0,513
Borg, баллы	3,5±0,5	3,5±0,5	0,832
BCSS, баллы	7,8±2,1	7,2±1,2	0,389
TG, баллы	3,7±0,5	3,7±0,4	0,708
Количество мокроты, мл/сут	35,5±12,9	38,2±7,4	0,064
ЧДД, в минуту	20,5±2,0	19,8±0,6	0,072
SpO <sub>2</sub> , %	91,9±2,7	92,9±1,7	0,328
ЧСС, в минуту	90,0±10,3	88,5±8,8	0,406
САД, мм рт. ст.	131,7±13,3	135,2±14,2	0,328
ДАД, мм рт. ст.	85,7±5,8	87,7±6,4	0,159
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,91±0,33	0,93±0,36	0,731
ОФВ <sub>1</sub> , %	31,3±8,7	33,2±7,7	0,187
ФЖЕЛ, л	1,84±0,55	1,89±0,56	0,728
ФЖЕЛ, %	51,4±12,1	49,7±12,4	0,504
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	8,4±0,8	8,7±0,7	0,177
Нейтрофилы, %	62,7±3,6	61,8±2,1	0,121
СРБ, мг/л	7,1±1,6	7,5±0,8	0,381
Фибриноген, г/л	2,3±0,6	2,4±0,7	0,697

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Критерии включения в исследование: возраст ≥40 лет, индекс курения (ИК) >10 пачек-лет, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) <50%, отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) <0,7 или наличие в течение последнего года 2 и более обострений ХОБЛ.

Критериями исключения являлись возможные сопутствующие заболевания легких, такие как подтвержденное или подозреваемое злокачественное заболевание легких или иное серьезное заболевание респираторного тракта: бронхоэктазия, интерстициальные заболевания легких, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, а также длительный прием СГКС (более 6 мес).

Исходно оценивались демографические данные, сведения, связанные с основным заболеванием, медицинский анамнез и назначенное пациенту в лечебных учреждениях лечение по причине основного заболевания.

Наблюдение осуществлялось в течение 6 мес с момента выписки из лечебного учреждения. Оценивались частота рецидивов обострений ХОБЛ, повторной госпитализации, вызовов скорой медицинской помощи (СМП); изменения в базовой схеме терапии – добавление или исключение лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, прекращение лечения; клинические симптомы. Сроки выполнения визитов исследования после выписки пациента из лечебного учреждения и связанных с ними процедур соблюдались в соответствии с графиком процедур.

Клиническое исследование включало в себя оценку выраженности клинических симптомов по шкалам mMRC [10], Borg [11], оценочного теста CAT [12], шкалы кашля, одышки и мокроты BCSS [13]; данных физикального обследования: частоты дыхательных движений (ЧДД), сатурации

крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), частоты сердечных сокращений (ЧСС); определение артериального давления. Проводились общий анализ крови, анализ газового состава крови, определялась концентрация С-реактивного белка (СРБ), фибриногена.

Количественную оценку мокроты определяли в миллилитрах при сборе в специальные контейнеры. Качественную оценку цвета мокроты проводили с помощью цветовой шкалы TG system [14]. Оценку клинических симптомов, оценку шкал, количества мокроты, анализа крови, функции внешнего дыхания выполняли исходно, на 10-й день, через 1, 3 и 6 мес.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой «поток–объем» на компьютерном спирометре Flowscreen (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия) по показателям ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>.

Проводилось количественное определение СРБ в сыворотке крови латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор Beckman Coulter серии AU с использованием реагентов CRP Latex, Россия); фибриногена в плазме крови (анализатор АСК 2-01 – «Астра» с использованием наборов НПО «Ренам», Россия. Анализ газового состава артериальной крови осуществлялся экспресс-методом на автоматическом анализаторе (ABL-1000, Radiometer, Дания).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 10.0 (StatSoft Inc, США). Все числовые данные представлены как mean±SD. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия U-test Манна–Уитни, качественные различия между группами вычисляли при помощи точного теста Фишера. Достоверность различий одноименных пока-

**Таблица 2.** Динамика клинических, лабораторно-инструментальных показателей в исследуемых группах больных ХОБЛ на фоне проводимой терапии

Показатели	ХОБЛ/ПМБЛ (n=30)		p	ХОБЛ/стандартное лечение (n=30)		p
	в начале исследования	в конце исследования		в начале исследования	в конце исследования	
mMRC, баллы	3,3±0,5	1,8±0,3	<0,001	3,4±0,4	2,0±0,1	<0,001
CAT, баллы	19,7±4,5	7,7±3,7	<0,001	19,0±4,7	8,4±2,3	<0,001
Borg, баллы	3,5±0,5	1,5±0,5	<0,001	3,5±0,5	2,1±0,3	<0,001
BCSS, баллы	7,8±2,1	2,4±1,2	<0,001	7,2±1,2	3,1±0,8	<0,001
TG, баллы	3,7±0,5	1,2±0,4	<0,001	3,7±0,4	2,0±0,0	<0,001
Количество мокроты, мл	31,5±12,9	8,8±2,9	<0,001	38,2±7,4	14,6±5,0	<0,001
SpO <sub>2</sub> , %	91,9±2,7	96,5±1,2	<0,001	92,9±1,7	95,2±1,0	<0,001
ЧДД, в минуту	20,5±2,0	17,9±0,3	<0,001	19,3±0,6	18,0±0,0	<0,001
ЧСС, в минуту	90,0±10,3	74,6±6,2	<0,001	88,5±8,8	73,3±5,0	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,91±0,3	1,02±0,4	0,257	0,93±0,4	0,97±0,5	0,719
ОФВ <sub>1</sub> , %	31,3±8,7	35,1±9,2	0,106	33,2±7,7	35,1±6,8	0,254
ФЖЕЛ, л	1,84±0,5	2,21±0,6	0,019	1,89±0,5	1,91±0,6	0,599
ФЖЕЛ, %	51,4±12,1	60,8±10,3	0,002	49,7±12,4	51,9±10,3	0,100
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	8,4±0,8	5,4±0,7	<0,001	8,7±0,7	5,6±1,0	<0,001
Нейтрофилы, %	62,7±3,6	57,8±3,5	<0,001	60,8±2,1	57,9±1,0	<0,001
СРБ, мг/л	7,1±1,6	2,2±1,1	<0,001	7,5±0,8	2,8±1,3	<0,001
Фибриноген, г/л	2,3±0,6	1,8±0,3	<0,001	2,4±0,7	1,6±0,5	<0,001

зателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Группы пациентов с ХОБЛ были сопоставимы по возрасту, интенсивности курения, частоте обострений в течение года, функциональным показателям, степеням выраженности клинических проявлений и воспаления (табл. 1). После проведения рандомизации число пациентов с обострением ХОБЛ в каждой из групп исследования было равным ( $n=30$ ). Основными возбудителями обострения у исследуемых пациентов явились: *Haemophilus influenzae* (32%); *P. aeruginosa* (21%); *Streptococcus pneumoniae* (20%); *Moraxella catarrhalis* (14%); *Klebsiella pneumoniae* (7%); *Staphylococcus aureus* (6%).

Средний возраст больных в 1-й группе составил 69,4±9,4 года, во 2-й – 69,9±7,9 года ( $p=0,741$ ); ИК – 32,9±10,3 пачек-лет и во 2-й группе – 31,8±7,2 пачек-лет ( $p=0,631$ ) соответственно; частота обострений в течение одного года – 2,53±0,73 и 2,70±0,70 ( $p=0,343$ ) соответственно.

Средние показатели спирометрии в группах, согласно спирометрической классификации (GOLD), соответствовали III (тяжелой) степени: в 1-й группе ФЖЕЛ составляла 51,4±12,1%, ОФВ<sub>1</sub> – 31,3±8,7%; во 2-й – 49,7±12,4 и 33,2±7,7% соответственно. Гемодинамические показатели в обеих группах были стабильными.

Выраженность клинических симптомов в группах по результатам вопросника mMRC составила 3,3±0,5 и 3,4±0,4 балла ( $p=0,513$ ), теста оценки CAT – 19,7±4,5 и 19,0±4,7 балла ( $p=0,513$ ), шкалы BCSS – 7,8±2,1 и 7,2±1,2 балла ( $p=0,389$ ) и шкалы TG – 3,7±0,5 и 3,7±0,4 балла ( $p=0,708$ ) соответственно.

На фоне проводимой терапии (медикаментозной, а в период обострения ХОБЛ – медикаментозной и респираторной поддержки) комплексная оценка клинического статуса (вы-

раженность симптомов по шкалам mMRC, Borg, тесту CAT, результатов физикального обследования), лабораторно-инструментальных данных продемонстрировала статистически значимую положительную динамику исследуемых показателей в обеих группах в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

При межгрупповом сравнении статистически более значимыми были уменьшение одышки по шкале Borg через 3, 6 мес наблюдения ( $p=0,041$  и  $p=0,001$  соответственно) и снижение степени гнойности мокроты через 6 мес наблюдения ( $p < 0,001$ ) в группе ПМБЛ по сравнению с группой больных ХОБЛ, получавших стандартное лечение (рис. 1).

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечалась тенденция к улучшению показателя по шкале BCSS (уменьшение кашля и продукции мокроты); рис. 2. Наилучший эффект данного показателя достигнут через 6 мес со статистически значимым различием в группе ПМБЛ ( $p=0,039$ ).

Также в группе больных, получавших ПМБЛ, отмечались статистически значимое уменьшение количества мокроты на 10-й день ( $p=0,001$ ), через 1 мес ( $p < 0,001$ ) наблюдения, улучшение показателей SpO<sub>2</sub> в течение всего периода наблюдения [на 10-й день ( $p=0,037$ ), через 1 мес ( $p=0,001$ ), 3 мес ( $p=0,024$ ), 6 мес ( $p < 0,001$ )] и снижение концентрации СРБ через 3 мес ( $p=0,014$ ) наблюдения по сравнению с группой больных ХОБЛ со стандартным лечением.

Число пациентов, которые вызывали СМП: в течение месяца – 50% в группе контроля по сравнению с 10% в основной группе ( $p < 0,001$ ), в течение 3 мес – 96% в группе контроля по сравнению с 16% в основной группе ( $p < 0,001$ ), в течение 6 мес – 98% в группе контроля по сравнению с 40% в основной группе ( $p < 0,001$ ).

Число пациентов, у которых наблюдался рецидив обострения ХОБЛ: через 10 дней – 36% в группе контроля по сравнению с 0% в основной группе ( $p < 0,001$ ), рецидив обострения через месяц – 65% в группе контроля по сравнению с 13% в основной группе ( $p < 0,001$ ), рецидив обострения через

Таблица 3. Изменение схемы терапии и повторная госпитализация по поводу обострения ХОБЛ в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=30), n (%)	Контрольная группа (n=30), n (%)	p
Вызов СМП через 10 дней	2 (6)	13 (43)	0,011
Вызов СМП через 1 мес	3 (10)	15 (50)	0,001
Вызов СМП через 3 мес	5 (16)	29 (98)	<0,001
Вызов СМП через 6 мес	12 (40)	29 (98)	<0,001
Рецидив обострения через 10 дней	0	11 (36)	0,0002
Рецидив обострения через 1 мес	4(13)	20 (65)	0,001
Рецидив обострения через 3 мес	8(26)	23 (76)	0,001
Рецидив обострения через 6 мес	16 (53)	30 (100)	<0,001
Изменение схемы терапии через 10 дней	0	15 (50)	<0,001
Изменение схемы терапии через 1 мес	2 (6)	22 (73)	<0,001
Изменение схемы терапии через 3 мес	8 (26)	28 (93)	<0,001
Изменение схемы терапии через 6 мес	16 (53)	30 (100)	<0,001
Повторная госпитализация через 1 мес	0	12 (40)	0,0001
Повторная госпитализация через 3 мес	4 (13)	19 (63)	0,001
Повторная госпитализация через 6 мес	8 (26)	27 (90)	0,001

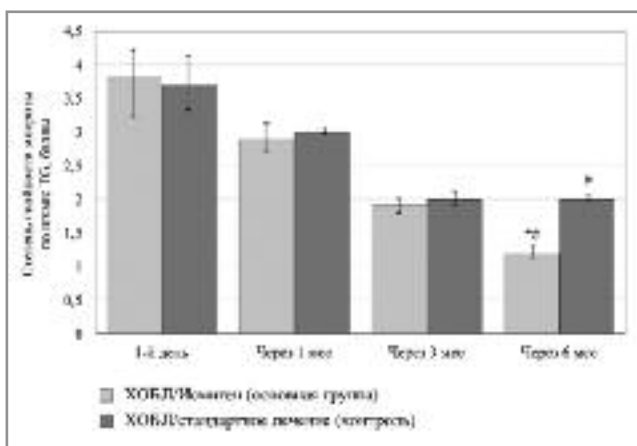


Рис. 1. Степень уменьшения степени гнойности мокроты у больных ХОБЛ на фоне проведенного лечения.

Здесь и далее на рис. 2: \*статистически значимые различия по сравнению с группой контроля на уровне  $p \leq 0,05$ , #статистически значимые различия по сравнению с 1-м днем контроля на уровне  $p \leq 0,05$ .

3 мес – 76% в группе контроля по сравнению с 26% в основной группе ( $p < 0,001$ ), рецидив обострения через 6 мес – 100% в группе контроля по сравнению с 53% в основной группе ( $p < 0,001$ ).

Число пациентов, требующих изменения лекарственной терапии, было статистически значимо меньше в группе лечения ПМБЛ (табл. 3). Изменения лекарственной терапии в течение 10 дней наблюдались в 50% случаев в группе контроля по сравнению с их отсутствием в основной группе ( $p < 0,001$ ), в течение месяца – в 73% случаев в группе контроля по сравнению с 6% случаев в основной группе ( $p < 0,001$ ), в течение 3 мес – в 93% случаев в группе контроля по сравнению с 26% случаев в основной группе ( $p < 0,001$ ) и через 6 мес – в 100% случаев в группе контроля по сравнению с 53% случаев в основной группе ( $p < 0,001$ ).

Подобная тенденция наблюдалась и в отношении госпитализаций в стационар по поводу повторного обострения ХОБЛ. Число пациентов, требующих госпитализации в стационар, было значимо меньше в группе лечения ПМБЛ по сравнению с контрольной группой. Повторная госпитализа-

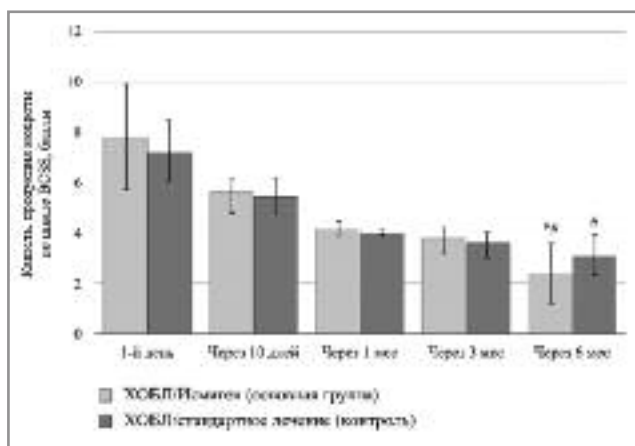


Рис. 2. Динамика показателя кашля и продукции мокроты по шкале BCSS у больных ХОБЛ на фоне проведенного лечения.

ция в течение первого месяца зафиксирована у 40% больных в группе контроля, в основной группе госпитализаций в этот период не отмечено ( $p < 0,001$ ), в течение 3 мес отмечено у 63% больных группы контроля по сравнению с 13% больных основной группы ( $p < 0,001$ ), и через 6 мес повторная госпитализация по поводу обострения ХОБЛ наблюдалась у 90% пациентов группы контроля и 26% – в группе получавших ПМБЛ ( $p < 0,001$ ).

Нежелательных реакций при использовании ПМБЛ в ходе проведенного исследования не зафиксировано.

## Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что включение ПМБЛ в стандартную терапию больных ХОБЛ приводит к уменьшению продолжительности обострений, выраженности клинических проявлений, гипоксемии, выраженности системного воспаления, объема и степени гнойности мокроты во время обострений и в течение 6 мес после обострения. Так же в группе больных, получавших ПМБЛ, снижение частоты повторных обострений, вызовов СМП по поводу ухудшения состояния из-за ХОБЛ, изменений проводимой базисной терапии и госпитализаций по поводу об-

острения ХОБЛ. Полученные результаты совпадают с результатами ранее проведенных исследований.

Применение бактериальных лизатов для уменьшения частоты обострений ХОБЛ является вопросом, вызывающим обоснованный интерес. Бактериальные лизаты – мощные стимуляторы специфического иммунного ответа в отношении бактериальных инфекций, но их механизм действия не полностью изучен. Очевидно, они снижают уровни бактериальной колонизации в дыхательных путях, частоту и тяжесть обострений, уменьшают количество госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ и потребность в назначении антибиотиков [15].

Влияние бактериальных лизатов как иммуностимулирующего средства обсуждалось во многих клинических исследованиях. В систематическом обзоре F. Vraido и соавт. приведены результаты исследований, в которых изучалась эффективность применения бактериальных лизатов у больных с респираторными инфекциями и ХОБЛ [16].

Одно из первых рандомизированных клинических исследований по применению бактериального лизата при ХОБЛ длительностью 6 мес и с участием 265 пациентов продемонстрировало статистически значимое уменьшение инфекционных обострений и частоты использования антибиотиков [17].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 381 пациента с ХОБЛ продемонстрировано явное сокращение общего количества дней госпитализации при использовании бактериальных лизатов. Показано снижение риска госпитализации по причине обострения ХОБЛ и количества летальных исходов, но без статистически значимых различий в группе пациентов, получавших бактериальные лизаты [18].

При исследовании эффективности ПМБЛ у больных хроническим обструктивным бронхитом в возрасте старше 75 лет, имевших по крайней мере одно обострение за послед-

ние 12 мес, авторы показали значительное снижение абсолютного количества обострений, их длительности и тяжести на фоне приема ПМБЛ. Также отмечено уменьшение потребности в назначении антибиотиков и общей стоимости лечения этих пациентов [19].

М. Cazzola и соавт. представили результаты исследования, которые показали, что профилактический прием ПМБЛ позволяет снизить количество случаев, продолжительность и тяжесть обострений даже у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями [20].

Позднее М. Cazzola и соавт. показали, что применение ПМБЛ у больных ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 60%) на фоне регулярного лечения сальметеролом/флутиказоном приводит к уменьшению общего количества обострений, числа обострений, при которых требовались пероральные СГКС, частоты госпитализаций и снижению потребности в антибиотиках. Различий влияния на симптомы обострений и функциональные показатели легких при приеме Исмигена и в группе пациентов с ХОБЛ, получавших только сальметерол/флутиказон, не выявлено [21].

## Заключение

Включение ПМБЛ в стандартную терапию обострения ХОБЛ приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений и системного воспаления, объема, степени гнойности мокроты во время обострений и в течение 6 мес после обострения, частоты повторных обострений, вызовов СМП по поводу ухудшения состояния из-за ХОБЛ, изменений проводимой базисной терапии и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ. Препарат обладает высокой степенью безопасности при клиническом применении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2019. [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/)
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20 [Aysanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COPD: an algorithm for making clinical decisions. *Pulmonology*. 2017;27(1):13-20 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Гайнитдинова В.В. и др. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):68-75 [Avdeev SN, Trushenko NV, Gainitdinova VV, et al. Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(12):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000011
- Harper K, Armelagos G. The Changing Disease Scape in the Third Epidemiological Transition. *Int J Environmental Res Public Health*. 2010;7(2):675-97. doi: 10.3390/ijerph7020675
- Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А. Новые возможности терапии и профилактики осложнений инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2016;18:24-32 [Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Shatalov VA. New possibilities of therapy and prevention of complications of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Medical advice*. 2016;18:24-32 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-34-37
- Волков А.Г., Трофименко С.Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов. М., 2008 [Volkov AG, Trofimenko SL. Clinical manifestations of secondary immunodeficiency in diseases of ENT organs. Moscow, 2008 (In Russ.)].
- Coley W. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg*. 1991;14:199-220.
- Seneca H. Urease activity of sonic lysates of pathogenic bacteria. *Lancet*. 1961;277(7187):1166-7.
- Hoffmann J, Hetru C. Insect defensins: inducible antibacterial peptides. *Immunology Today*. 1992;13(10):411-5. doi: 10.1016/0167-5699(92)90092-L
- Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, et al. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1229-33. doi: 10.1164/arrd.1987.135.6.1229
- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377-81.
- Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54. doi: 10.1183/09031936.00102509
- Leidy NK, Rennard S, Schmier J, et al. The breathlessness, cough, and sputum scale. The development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2002;124:2182-91. doi: 10.1378/chest.124.6.2182
- Logan JI. The TG system for bedside recording of sputum colour. *Ulster Med J*. 2006;75:228-30. doi: 10.1080/02813430902759663

15. Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, Matera G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:300-8. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.019
16. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, et al. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J COPD.* 2007;2(3):335-45.
17. Debbas N, Derenne JP. Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly. *Lung.* 1990;168(Suppl.):737-40. doi: 10.1007/bf02718202
18. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(6):1719-24. doi: 10.1164/ajrccm.156.6.9612096
19. Cogo R, Ramponi A, Scivoletto G, Rippoli R. Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmacoeconomic study. *Acta BioMedica.* 2003;74;81-7.
20. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med.* 2006;6(3):199-207.
21. Cazzola M, Noschese P, Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3:59-63. doi: 10.1177/1753465809104677

Поступила 27.01.2020