

# **Новый бактериальный лизат в терапии рецидивирующих респираторных инфекций: взгляд иммунолога**

Доктор медицинских наук, профессор  
Калюжин Олег Витальевич

Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М.Сеченова

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии

# Клинические признаки вторичного иммунодефицита

- ❖ Частые острые респираторные вирусные инфекции – более 4 эпизодов в год у взрослых, более 6 – у детей школьного возраста, более 10 у детей дошкольного возраста

- ❖ Тяжёлое и затяжное течение этих заболеваний

- ❖ Переход острых инфекций в хронические

- ❖ Частые обострения хронических бактериальных респираторных инфекций (хр. синусита, тонзиллита, фарингита, бронхита)

- ❖ Рост оппортунистических инфекций

- ❖ кандидоз слизистых оболочек

- ❖ герпес-вирусная инфекция

- ❖ Аллергические, онкологические, аутоиммунные заболевания

- ❖ Синдром хронической усталости (?)

Лидирующие причины временной потери трудоспособности взрослых, пропусков занятий детей, обращения к врачу и провизору



# Ключевые особенности врожденных и адаптивных защитных механизмов от патогенов

Сравниваемая характеристика	Врожденная иммунная защита	Приобретенная иммунная защита
<b>Скорость эффективного ответа</b>	Быстрая (минуты/часы)	Медленная (дни)
<b>Специфичность</b>	Неспецифическая*	Специфическая*
<b>Защитные механизмы при первичной встрече с патогеном</b>	Часть механизмов предсуществует первому контакту с патогеном, часть – индуцируется	Все механизмы индуцируются
<b>Иммунная память после первичной встречи с патогеном</b>	Не формируется*	Формируется
<b>Характер иммунного ответа при повторной встрече с патогеном</b>	Не изменяется*	Быстрее и эффективнее
<b>Клетки-эффекторы иммунного ответа</b>	Респираторный эпителий, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры	Т-клетки, В-клетки

\* - характеристики, в настоящее время подвергаемые ревизии

# Рецепторы «чужого»

- *Адаптивный иммунитет*

**Антиген-распознающие рецепторы** (Т-клеточный рецептор у Т-клеток, иммуноглобулиновый рецептор у В-клеток) связывают антигены

- *Врожденный иммунитет*

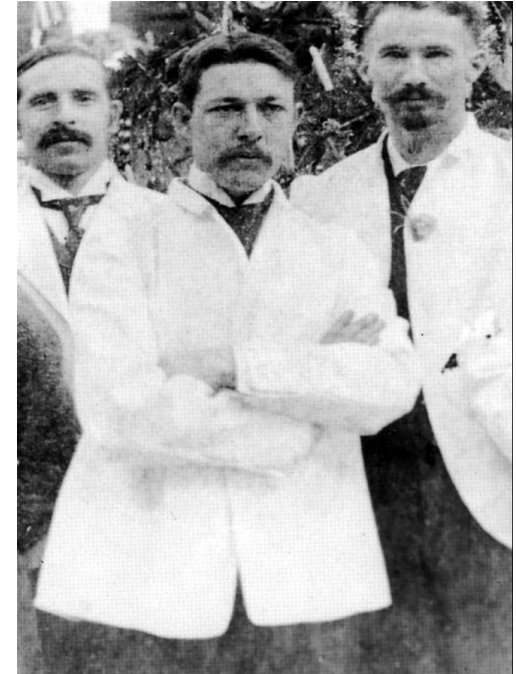
**Образраспознающие рецепторы** (Toll-подобные, NOD-подобные и др. у эпителиальных клеток, нейтрофилов, моноцитов/макрофагов) связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, или образцами

**Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы** (NKG2D, NCR и др. у НК-клеток) связывают эндогенные молекулы, сигнализирующие об инфекционном и любом другом повреждении клетки

# Бактериальные лизаты как одна из наиболее изученных и эффективных групп иммуотропных препаратов

Именно с бактериальными препаратами связаны первые успехи в иммунотерапии (биотерапии) заболеваний человека:

На рубеже XIX-XX веков нью-йоркский врач William B. Coley с успехом применял инъекции смеси убитых *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens* у больных злокачественными опухолями («токсины Коли» или «вакцины Коли»)...



... В 1970-х годах разработаны лизаты бактерий-патогенов респираторного тракта в целях предотвращения инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей

**Бактериальные лизаты содержат большое число и антигенов, и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, благодаря чему способны активировать одновременно адаптивный и врожденный иммунный ответ, что подтверждено в большом числе рандомизированных исследований.**

# Условия максимальной эффективности бактериальных лизатов

- 1) Максимальное сохранение иммуногенности антигенов этих патогенов в ходе технологического процесса разрушения бактерий (**рациональный выбор методов химического лизиса или механической деструкции бактериальных клеток**)
- 2) Оптимальный путь введения в организм для активации мукозального иммунного ответа в различных биотопах респираторного тракта (**рациональный выбор между пероральными или интраназальными или сублингвальными лекарственными формами**)
- 3) Оптимальный выбор патогенов при изготовлении лизатов

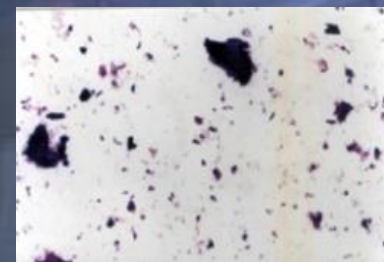
# Максимальное сохранение иммуногенности антигенов лизата: механический лизис при высоком давлении

Эксклюзивный процесс «Лаллеманд»

бактерии



МЕХАНИЧЕСКИЙ ЛИЗАТ



бактериальные частицы, четко видные под микроскопом, будут распознаны иммунными клетками

**LALLEMAND**  
**PHARMA**  
INTERNATIONAL  




# Максимальное сохранение иммуногенности антигенов лизата: основные отличия механического и химического способов получения бактериального лизата

## МЕХАНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ

Исмиген®

## ХИМИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ

Бронхо-Мунал и др.

**Механический** способ получения лизата: разрушение клеточной стенки с помощью высокого давления

**Химический** способ получения лизата: разрушение клеточной стенки с помощью химического вещества (щелочи)

**Антигены и паттерны сохранены; крупнодисперсная форма облегчает захват дендритными клетками**

**Снижение иммуногенности?**

**Высокий иммуногенный потенциал**



под  
микроскопом



**Исмиген® обладает более высокой иммуногенностью\* по сравнению с химическими лизатами**

**\*\*Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infections exacerbations in moderate to very severe COPD. Trends Med 2006, 6:199-207**



# Оптимальный путь введения в организм бактериального лизата:

Индукция антителогенеза (IgA) в разных биотопах организма

	Сублингвально	Интраназально	Перорально
Верхние дыхат. пути	+++	+++	+ / ++
Нижние дыхат. пути	+++	+ до +++	+ / ++
Желудок	+ / +++	-	+ / +++
Тонкий кишечник	++	-	+++
Толстый кишечник	?	-	±
Прямая кишка	?	-	±
Половые пути	+++	++	-
Кровь	++	+++	+

# Выбор сублингвального пути введения бактериального лизата: теоретические основы

- Слизистая оболочка подъязычной зоны представляет собой **тонкий** многослойный эпителий толщиной 100-200 мкм, что **меньше толщины слизистой оболочки в других участках полости рта**.
- В подъязычной области выявляется **большое число антиген-представляющих клеток: клеток Лангерганса** (непосредственно в среди эпителиоцитов) **и другие дендритных клеток** (в собственной пластинке слизистой и подслизистой основе), которые после захвата антигенов и активации способны мигрировать к дренирующим лимфатическим узлам, в первую очередь к шейным.
- Слизистые оболочки полости рта и подъязычной зоны вызвали интерес в качестве места доставки лекарственных препаратов, поскольку здесь **не происходит распад белков/пептидов**, с чем сопряжено введение препаратов через желудочно-кишечный тракт, а кроме того они богаты антиген-представляющими клетками, что делает их очень интересными с точки зрения иммунизации.

*Czerkinsky C et al. Sublingual vaccination // Human vaccines, 2011.*

# Поиск оптимального состава бактериального лизата: бактериальная этиология заболеваний верхних дыхательных путей

Заболевание	Бактерии
Риносинусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30-35%) <i>Haemophilus influenzae</i> (20-25%) <i>Moraxella catarrhalis</i> (20%) <i>Staphylococcus aureus</i>
Отит	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptobacillus moniliformis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Фарингит	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>

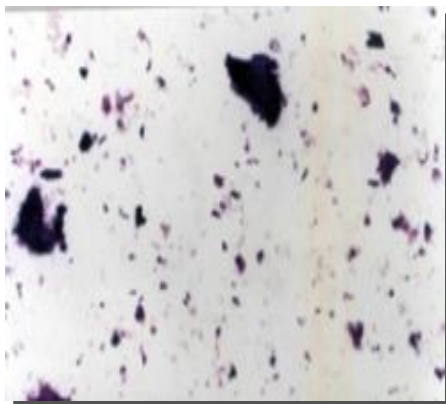
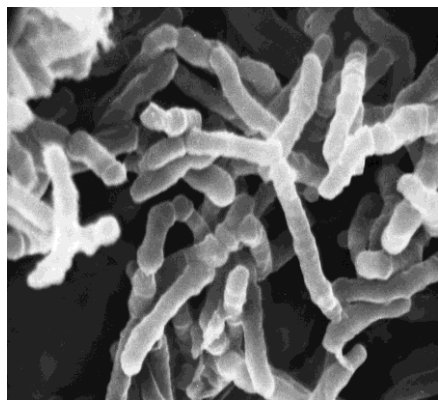
Заболевание	Бактерии
Тонзиллит	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Ларингит	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

# Поиск оптимального состава бактериального лизата: бактериальная этиология заболеваний нижних дыхательных путей

Заболевание	Бактерии
Бронхит	Chlamydomphila pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Moraxella catarrhalis
Пневмония	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Chlamydomphila pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Staphylococcus aureus Moraxella catarrhalis Legionella pneumophila

## Состав препарата **Исмиген®**

**Исмиген®** – это поливалентный **механический** бактериальный лизат из антигенов, полученных из **13 штаммов 8 видов инактивированных** патогенных бактерий, которые являются наиболее распространёнными возбудителями инфекций дыхательных путей:



Лиофилизированный бактериальный лизат (50 мг):

- *Staphylococcus aureus* 6 млрд.
- *Streptococcus pyogenes* 6 млрд.
- *Streptococcus viridans* 6 млрд.
- *Klebsiella pneumoniae* 6 млрд.
- *Klebsiella ozenae* 6 млрд.
- *Haemophilus influenzae* 6 млрд.
- *Moraxella catarrhalis* 6 млрд.
- *Streptococcus pneumoniae* 6 млрд.  
(типы 1,2,3,5,8 и 47)
- *Glycosol* в качестве поддержки лиофилизации

# Исмиген® - первый механический бактериальный лизат

**КРУПНОДИСПЕРСНЫЕ АНТИГЕНЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВЫСОКИЙ ИММУНОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ВЫЗЫВАЮТ СОЗРЕВАНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В 10-100 РАЗ ЭФФЕКТИВНЕЕ, ЧЕМ РАСТВОРИМЫЕ АНТИГЕНЫ.**

- ✓ **Доказанная лучшая эффективность в сравнении с пероральными химическими лизатами: доказательная база из 15 рандомизированных клинических исследований, проведенных в Европе, с участием 2557 пациентов (детей и взрослых).**
- ✓ **Международный бренд, широкий охват стран регистрации**



Европейский производитель – **Италия**  
Срок годности: 3 года

# Сравнительная характеристика бактериальных лизатов для лечения респираторных инфекций<sup>1-3</sup>

Параметры	Исмиген, №10, №30	Имудон, № 40	Бронхо-мунал №10, №30
Тип лизата	Механический – более высокая иммуногенность	Химический	Химический
Показания	Верхние и нижние дыхательные пути	Полость рта и глотки	Верхние и нижние дыхательные пути
Состав	Лизаты 8 патогенных бактерий (13 штаммов)	Лизаты 13 бактерий: патогены+комменсалы (нет <i>H.influenzae</i> , нет <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Лизаты 8 патогенных бактерий
Способ применения	1 таблетка в день сублингвально	8 таблеток в день	1 капсула в день

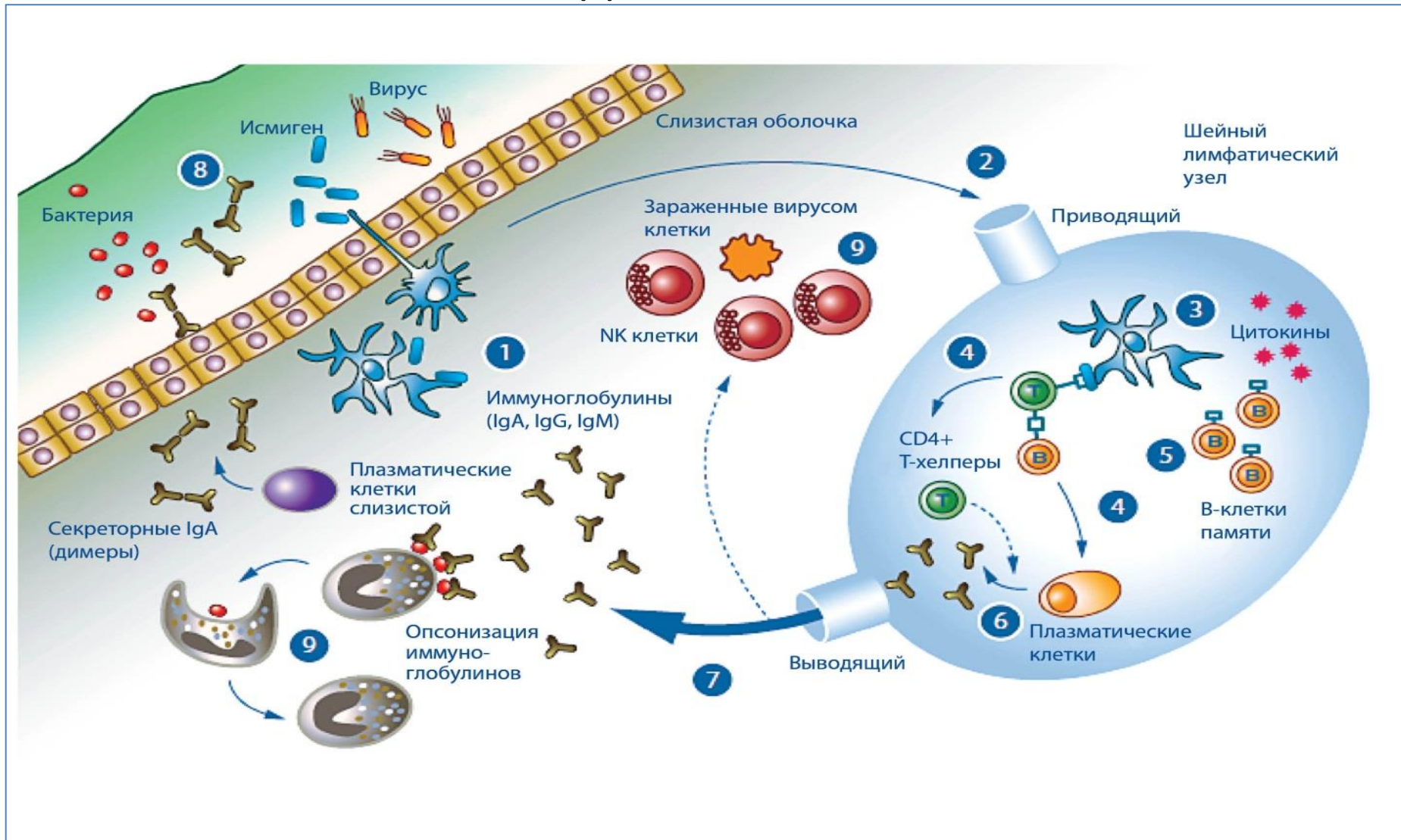
1. Имудон таблетки для рассасывания. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения П№014990/01-010713

2. Бронхо-мунал, капсулы 7,0 мг. Инструкция по медицинскому применению П№011632/01-070610.

3. Романюк Л.И., Бронхо-мунал® – оптимальный выбор для лечения и профилактики обострений инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. Здоровье Украины №5 2012 г, стр.6.



# Механизм действия Исмигена

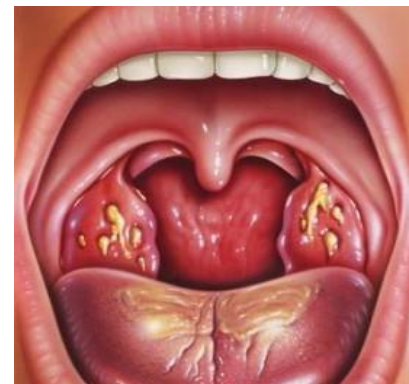


**Исмиген стимулирует:**

- ✓ **Врожденный иммунитет** (благодаря стимуляции и созреванию дендритных клеток, естественных клеток-киллеров и гранулоцитов)
- ✓ **Приобретенный иммунитет** (благодаря специфической стимуляции Т- и В-лимфоцитов и секреции необходимых антител)

## Исмиген: показания:

**Острые и подострые инфекции верхних и нижних дыхательных путей:** бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит, включая осложнения после гриппа (**лечение в составе комбинированной терапии**)

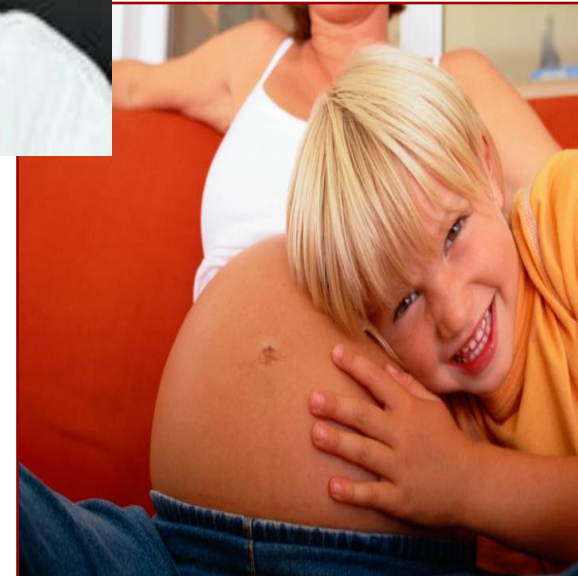


**Рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей,** хронический бронхит (**профилактика обострений**).



# Противопоказания

- ✓ Гиперчувствительность к активным и/или вспомогательным компонентам препарата
- ✓ Беременность
- ✓ Лактация
- ✓ Детский возраст до 3 лет



**Исмиген® - удобная схема приёма:  
всего 1 таблетка в день под язык**

**Для взрослых и детей с 3 лет**

**Острые и подострые инфекции  
Курс лечения: 10 дней**

**Рецидивирующие инфекции  
Курс профилактики:  
первые 10 дней каждого месяца в течение  
3 месяцев по схеме (курс - 30 таблеток)**



10 дней Исмиген®		10 дней Исмиген®		10 дней Исмиген®	
1-й месяц		2-й месяц		3-й месяц	



## Преимущества препарата Исмиген®

- Более высокая иммуногенность** по сравнению с химическими лизатами, связанная с крупнодисперсной формой антигенов и молекулярных паттернов
- Широкий спектр** - 13 штаммов инактивированных патогенных бактерий, которые являются наиболее распространёнными возбудителями инфекций дыхательных путей
- Двойное действие** – стимулирует, как мукозальный (клеточный и гуморальный), так и системный иммунный ответ. Оказывает неспецифическое иммуностимулирующее и специфическое вакцинирующее действие
- Быстрый эффект** благодаря сублингвальному приёму
- Удобство приёма:** 1 раз в день под язык



# Сравнительная характеристика бактериальных лизатов для лечения респираторных инфекций<sup>1-3</sup>

Параметры	Исмиген, №10, №30	Имудон, № 40	Бронхо-мунал №10, №30
Тип лизата	<b>Механический</b> – более высокая иммуногенность	не указан в официальных источниках	химический
Показания	<b>Верхние и нижние</b> дыхательные пути	<b>Верхние</b> дыхательные пути	<b>Верхние и нижние</b> дыхательные пути
Спектр активности	Лизаты 8 бактерий ( <b>13 штаммов</b> )	Лизаты 13 бактерий (нет <i>H.influenzae</i> , нет <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Лизаты 8 бактерий (8 штаммов)
Способ применения	<b>1 таблетка в день</b> под язык	<b>8 таблеток в день</b>	1 капсула в день

**Исмиген®** - оптимальный выбор для комплексной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей  
**+ для профилактики рецидивов**

1. Имудон таблетки для рассасывания. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПН№014990/01-010713

2. Бронхо-мунал, капсулы 7,0 мг. Инструкция по медицинскому применению ПН№011632/01-070610.

3. Романюк Л.И., Бронхо-мунал – оптимальный выбор для лечения и профилактики обострений инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. Здоровье Украины №5 2012 г., стр.6.

# Исмиген® - рациональный выбор для комплексной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей + для профилактики рецидивов



- ✓ Облегчает симптомы
- ✓ Уменьшает длительность заболевания в **2 раза**
- ✓ Сокращает частоту рецидивов в **3,7 раз**, удлиняет период ремиссии
- ✓ Всего **1 таблетка в день**



**Для взрослых и  
детей с 3х лет**