

## УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА ОБОСТРЕНИЙ И ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Бубликов Д.С.<sup>1</sup>, Бабушкин И.Е.<sup>1</sup>, Дуруда Н.В.<sup>1</sup>, Кудеярова Т.В.<sup>1</sup>, Архипов Д.О.<sup>1</sup>,  
Малютина Р.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Барнаул, e-mail: [bublikov.dim@yandex.ru](mailto:bublikov.dim@yandex.ru)

ХОБЛ – социально-значимое заболевание, потенциально приводящее не только к раннему биологическому старению человека, но и вносящее значимую роль в мульти- и коморбидный фон пациента. С целью снижения частоты обострений и, соответственно, фармакологической нагрузки пациентов теоретически обосновано включение в комплексное лечение бактериальных лизатов, в частности, полученных механическим путем. Цель работы. Изучить влияние бактериального лизата «Исмиген» на частоту обострений и госпитализаций у больных ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени. Материалы и методы. В исследование включено 94 пациента ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени D класса (GOLD 2017) в возрасте от 43 до 80 лет, которые были разделены на две группы – группа сравнения, получавшая стандартную терапию согласно GOLD 2017 и группа пациентов, получавших кроме стандартного лечения Исмиген (7 мг) по 1 таблетке в сутки 10 дней подряд с 20-и дневным перерывом в течение 3-х месяцев 2 раза в год. Наблюдение за пациентами проводилось с 2013 по 2017 годы. Результаты. За период наблюдения получено статистически значимое снижение частоты обострений у пациентов с ХОБЛ ( $p < 0,001$ ). Частота обострений имела корреляцию высокой степени ( $r = 0,7$ ) с частотой госпитализаций данных пациентов: включение в лечение бактериального лизата позволило статистически значимо снизить как общее число госпитализаций, так и число госпитализаций по причине обострения ХОБЛ и пневмонии. Вывод. Включение в комплексное лечение больных ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени бронхиальной обструкции категории D позволяет снизить частоту обострений и всех госпитализаций данных больных, а также госпитализаций по причине обострений ХОБЛ и случаев пневмонии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бактериальные лизаты, Исмиген, обострения ХОБЛ

## DECREASE OF THE NUMBER OF EXACISSIONS AND HOSPITALIZATIONS IN COPD PATIENTS ON THE BACKGROUND OF THE USE OF BACTERIAL LYSATES

Bublikov D.S.<sup>1</sup>, Babushkin I.E.<sup>1</sup>, Duruda N.V.<sup>1</sup>, Kudayarova T.V.<sup>1</sup>, Arhipov D.O.<sup>1</sup>,  
Malutina R.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, e-mail: [bublikov.dim@yandex.ru](mailto:bublikov.dim@yandex.ru)

COPD is a socially significant disease, potentially leading not only to the early biological aging of a person, but also contributing to the multi- and comorbid background of the patient. In order to reduce the frequency of exacerbations and, accordingly, the pharmacological burden of patients, it is theoretically justified to include in bacterial lysates, in particular, obtained by mechanical means. Objective. To study the effect of bacterial lysate "Ismigen" on the frequency of exacerbations and hospitalizations in patients with severe and extremely severe COPD. Materials and methods. The study include a 94 patients with severe and severe D grade (GOLD 2017), aged 43 to 80 years who were divided into two groups: a comparison group receiving standard therapy according to GOLD 2017 and a group of patients receiving, in addition to standard treatment Ismigen (7 mg) 1 tablet per day for 10 consecutive days with a 20-day break for 3 months 2 times a year. The patients were monitored from 2013 to 2017. Results. During the follow-up period, a statistically significant reduction in the frequency of exacerbations in patients with COPD was obtained ( $p < 0.001$ ). The hospitalization rate had a high correlation ( $r = 0.7$ ) with the frequency of exacerbation of these patients: the inclusion of bacterial lysate in the treatment allowed to statistically significantly reduce both the total number of hospitalizations and the number of hospitalizations due to exacerbation of COPD and pneumonia. Conclusion. Inclusion of severe and extremely severe bronchial obstruction of category D in complex treatment of COPD patients can reduce the frequency of exacerbations and all hospitalizations of these patients, as well as hospitalizations due to exacerbations of COPD and cases of pneumonia.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bacterial lysates, Ismigen, exacerbation of COPD

«неинфекционные заболевания», смертность от респираторных заболеваний составляет более 4 миллионов случаев в год, что является  $\frac{1}{4}$  всех смертей в Мире от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1].

Особое место в структуре ХНИЗ занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное заболевание, несущее не только высокие социально-экономические последствия для здравоохранения, но и значимо ускоряющая биологическое старение населения [2;3].

Кроме того, окислительный стресс при ХОБЛ ускоряет процессы атерогенеза, который, несомненно является пусковым фактором в патогенезе коморбидных заболеваний у пациентов с ХОБЛ (таких как хроническая ишемическая болезнь сердца и мозга) [4;5].

Как следует из дефиниции заболевания, приведенной в GOLD 2017, ХОБЛ свойственно ограничение «воздушного потока», при этом, на сегодняшний день подчеркивается обратимость бронхиальной обструкции и ее «предупреждаемость» [6;7].

«Предупреждаемость» обратимости бронхиальной обструкции, которой в последнее время придается все большее значение, лежит в основе ступенчатой терапии. На сегодняшний день несомненным достижением в лечении ХОБЛ является тот факт, что лечение назначается не исходя только из степени выраженности бронхиальной обструкции, а из суммы факторов, выделяемых авторами GOLD, и ранжирующими пациентов по группам риска.

Несмотря на успехи в лечении ХОБЛ как болезни, зачастую мы не можем похвастаться успехами в лечении пациента с ХОБЛ, виной тому коморбидность и мультиморбидность у пациентов с ХОБЛ [8;9].

Как показывает собственный опыт ведения пациентов, особенно большое количество препаратов пациентам с ХОБЛ приходится назначать на момент обострения или госпитализации. Кроме того, каждое обострение у пациента с ХОБЛ может оказаться летальным [10;11].

Все вышесказанное заставляет искать пути к снижению количества обострений у данной категории больных как наиболее перспективный метод профилактики прогрессирования заболевания.

По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ статистически значимо снижена концентрация секреторного иммуноглобулина А и иммуноглобулина G к респираторным патогенам [12].

Данные теоретические предпосылки и имеющиеся в доступной нам литературе работы, показывающие потенциальную пользу бактериальных лизатов у пациентов с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей [13;14;15] позволяют сделать

выбор в пользу сублигвально применяемого бактериального лизата, содержащего иммуногены против возбудителей инфекционных обострений у больных ХОБЛ.

Кроме того, по имеющимся сегодня представлениям, наибольшую иммуногенность, имеют бактериальные лизаты, которые получены путем автоклавирования под высоким давлением и при высоких температурах, сохраняющие первоначальную морфологическую форму (рисунок 1) в отличие от препаратов, полученных с помощью «экстрагирования» фенол-содержащими веществами (рисунок 2). Таким образом, первый тип бактериальных лизатов по праву называется «механическими», второй - «химическими».

Исходя из вышесказанного, нам видится перспективным изучение влияния «механических» бактериальных лизатов на количество обострений у больных ХОБЛ. Как наиболее долго применяемый (зарегистрирован в России с 2013 года) бактериальный лизат механического происхождения с показанием «профилактика и лечение инфекций нижних дыхательных путей» нами был выбран препарат Исмиген.



*Рис. 1. Морфология «механических» бактериальных лизатов (увеличение в 400 раз)*



*Рис. 2. Морфология «химических» бактериальных лизатов (увеличение в 400 раз)*

**Цель работы.** Изучить влияние бактериального лизата «Исмиген» на частоту

обострений и госпитализаций у больных ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени бронхиальной обструкции.

**Материалы и методы.** В исследование включено 94 пациента ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени бронхиальной обструкции D класса (GOLD 2017) в возрасте от 43 до 80 лет, которые были разделены на две группы- 1-я группа (n=54) – сравнения – больные с ХОБЛ, получавшие стандартную терапию согласно GOLD 2017. Все пациенты включались в исследование как минимум в течение 3-х месяцев вне обострения заболевания. 2-я группа (n=40) – группа пациентов, получавших кроме стандартного лечения для категории пациентов ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени бронхиальной обструкции класса D согласно GOLD 2017, Исмиген (7 мг) по 1 таблетке в сутки 10 дней подряд с 20-и дневным перерывом в течение 3-х месяцев 2 раза в год. Наблюдение за пациентами проводилось с 2013 по 2017 годы.

Частота обострений оценивалась по данным анамнеза.

Критерии исключения — прием теофиллинов, рофлумиласта, острое инфекционное заболевание/обострение ХОБЛ в течение 3-х месяцев до включения в исследование, декомпенсация сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, аллергические реакции на бактериальные лизаты в анамнезе, отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Каждые 3 месяца проводилось общеклиническое обследование и оценка спирометрических показателей.

Данные представлены в виде M – среднее, m-среднеквадратическое отклонение.

Статистическая значимость различий – при  $p < 0,001$ .

**Результаты.** Частота обострений у пациентов за период наблюдения приведена в таблице 1.

Таблица 1

Частота обострений у больных ХОБЛ без госпитализации в период 2013-2017 гг.

Частота обострений	Группа сравнения	Группа, получающая бактериальный лизат	Статистическая значимость различий между двумя группами пациентов
Исходно	4,42±0,70	4,37±0,52	p=0,601
2013 год	4,32±0,94	3,74±0,73	p=0,050
2014 год	4,08±1,16	3,10±0,50	p=0,050
2015 год	3,78±1,16	2,89±0,66	p=0,050

2016 год	4,51±0,64	3,43±0,85	p=0,050
2017 год	3,89±0,86	2,89±0,66	p=0,001

Как видно из таблицы, исходно количество обострений у пациентов двух групп не различалось.

За период наблюдения выявлено статистически значимое снижение частоты обострений у пациентов с ХОБЛ в двух группах пациентов: в группе сравнения, получавших стандартное лечение и в группе, получавших в дополнение к стандартному лечению Исмиген.

Частота госпитализаций имела корреляцию высокой степени ( $r=0,7$ ) с частотой госпитализаций данных пациентов.

Динамика частоты госпитализаций и причины госпитализации показаны в таблице 2.

Таблица 2

Частота госпитализаций и их причины у наблюдаемой когорты пациентов с ХОБЛ в период 2013-2017 гг.

Частота госпитализаций	Группа сравнения	Группа, получающая бактериальный лизат	Статистическая значимость различий между двумя группами пациентов
<b>1.Исходно, общее число госпитализаций</b>	<b>5,42±0,70</b>	<b>5,37±0,52</b>	<b>p=0,601</b>
1.1.По причине обострений ХОБЛ	3,51±0,54	3,65±1,11	p=0,872
1.2.Пневмония	1,57±0,14	1,44±0,43	p=0,762
1.3.Декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания	0,67±0,15	0,53±0,21	p=0,766
1.4.Другое	0,12±0,11	-	-
<b>2. 2013 год, общее число госпитализаций</b>	<b>4,42±0,94</b>	<b>3,84±0,73</b>	<b>p=0,050</b>
2.1.По причине обострений ХОБЛ	3,64±0,74	3,15±0,11	<b>p=0,020</b>

2.2.Пневмония	1,70±0,10	0,44±0,03	p=0,001
2.3.Декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания	0,39±0,65	0,33±0,31	p=0,616
2.4.Другое	0,12±0,11	0,71±0,22	p=0,114
<b>3. 2014 год, общее число госпитализаций</b>	<b>4,68±0,16</b>	<b>2,07±0,91</b>	<b>p=0,050</b>
3.1.По причине обострений ХОБЛ	3,04±0,94	2,12±0,31	p=0,001
3.2.Пневмония	2,11±0,10	0,51±0,03	p=0,001
3.3.Декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания	-	0,13±0,31	-
3.4.Другое	0,62±0,11	0,71±0,22	p=0,114
<b>4. 2015 год, общее число госпитализаций</b>	<b>3,18±1,26</b>	<b>2,04±0,36</b>	<b>p=0,050</b>
4.1.По причине обострений ХОБЛ	3,11±0,70	2,05±0,31	p=0,001
4.2.Пневмония	1,91±0,10	0,14±0,01	p=0,001
4.3.Декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания	0,39±0,65	-	-
4.4.Другое	0,72±0,09	1,11±0,12	p=0,114
<b>5. 2016 год, общее число госпитализаций</b>	<b>3,55±0,74</b>	<b>2,13±0,45</b>	<b>p=0,001</b>
5.1.По причине обострений ХОБЛ	3,93±0,14	1,75±0,51	p=0,001
5.2.Пневмония	2,31±0,40	0,55±0,02	p=0,001
5.3.Декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания	0,39±0,65	0,12±0,09	p=0,085

5.4.Другое	-	0,33±0,13	-
<b>6. 2017 год, общее число госпитализаций</b>	<b>5,03±0,86</b>	<b>2,19±0,36</b>	<b>p=0,001</b>
6.1.По причине обострений ХОБЛ	4,11±0,99	1,43±0,09	p=0,001
6.2.Пневмония	1,70±0,10	1,12±0,65	p=0,001
6.3.Декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания	0,39±0,65	0,33±0,37	p=0,611
6.4.Другое	-	0,61±0,02	-

Как видно из таблицы, пациенты группы, получавшей бактериальный лизат в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ в сравнении с назначением только стандартного лечения по протоколам ведения пациентов с ХОБЛ, имели достоверно более низкое общее число госпитализаций и число госпитализаций по причине обострения ХОБЛ и пневмонии.

**Вывод.** Включение в комплексное лечение больных ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени бронхиальной обструкции категории D препарата Исмиген позволяет снизить частоту обострений и всех госпитализаций данных больных, а также госпитализаций по причине обострений ХОБЛ и случаев пневмонии.

Данный факт еще раз подчеркивает несостоятельность иммунной системы у пациентов ХОБЛ, что, в свою очередь, способно привести к прогрессированию самого заболевания и развитию осложнений и обострений ХОБЛ.

Необходимо отметить крайне высокую приверженность пациентов к лечению сублингвальными бактериальными лизатами ввиду удобства применения - один раз в сутки. Кроме того, пациенты, участвовавшие в исследовании более 1 года стали отмечать меньшее количество обострений и лучшее самочувствие, что повысило их комплаентность.

Таким образом, применение бактериального лизата Исмиген позволяет снизить число обострений и госпитализаций у пациентов с ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степени бронхиальной обструкции.

### Список литературы

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Неинфекционные заболевания. [Электронный ресурс]. URL: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/) (дата обращения:

11.10.2018).

2. Mercado N., Ito K., Barnes P.J. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*, 2015. no.70. P. 482-489.
3. MacNee W. Is chronic obstructive pulmonary disease an accelerated aging disease? *Ann Am Thorac Soc*. 2016. no.13. Suppl. 5. S429-S437.
4. Воробьева Е.Н., Бубликов Д.С., Молчанов А.В., Ефремушкина А.А., Шарлаева Е.А., Молчанова А.А. Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе // *Известия Алтайского государственного университета*. 2012. № 3-1. С. 14-17.
5. Батанина И.А., Воробьева Е.Н., Бубликов Д.С., Соколова Г.Г. Изменение параметров оксидантно-антиоксидантного статуса под действием растительных флавоноидов // *Известия Алтайского государственного университета*. 2011. т. 1. №3. С.11-14.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017. 139 p.
7. Berg K., Wright J.L. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Arch Pathol Lab Med*, 2016. no.140. P.1423-1428
8. Халецкая А.И., Кузнецов А.Н., Щербинина Е.В., Фомин И.В. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов // *Медицинский альманах*. 2017. №3 (48). С.206-210.
9. Визель А.А., Салахова И.Н., Визель И.Ю., Вафина А.Р., Ильинский В.И., Кудрявцева Э.З., Сергеев В.А. Оценка ведения больных хронической обструктивной болезнью легких, направленных на госпитализацию в пульмонологические отделения Казани // *Медицина и здравоохранение*. 2017. №18. С.21-25.
10. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P., McCormick M., Haldar K., Kebedze T., Duvoix A., Lindblad K., Patel H., Rugman P., Dodson P., Jenkins M., Saunders M., Newbold P., Green R.H., Venge P., Lomas D.A., Barer M.R., Johnston S.L., Pavord I.D., Brightling C.E. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011. no.184. P.662-671.
11. Montserrat-Capdevila J., Godoy P., Marsal J.R., Barbé F., Galván L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. *BMC Fam. Pract*. 2015. no.16. P.173. DOI: 10.1186/s12875-015-0387-6.
12. Brandsma C.A., Kerstjens H.A., van Geffen W.H., Geerlings M., Postma D.S., Hylkema M.N., Timens W. Differential switching to IgG and IgA in active smoking COPD patients and healthy controls. *Eur. Respir. J*. 2012. no.40. P.313-321.

13. Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The Immunotherapeutic Role of Bacterial Lysates in a Mouse Model of Asthma. *Lung*. 2017. Oct. no.195(5). P.563-569. DOI: 10.1007/s00408-017-0003-8.
14. Rial A., Ferrara F., Suárez N., Scavone P., Marques J.M., Chabalgoity J.A. Intranasal administration of a polyvalent bacterial lysate induces self-restricted inflammation in the lungs and a Th1/Th17 memory signature. *Microbes Infect*. 2016. no.18(12). P.747-757. DOI: 10.1016/j.micinf.2016.10.006.
15. Braido F., Melioli G., Cazzola M., Fabbri L., Blasi F., Moretta L., Canonica G.W.; AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther*. 2015. no.33. P.75-80. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.03.006.