

Бактериоцины в педиатрии: новые возможности в борьбе с респираторными инфекциями

Антибиотикорезистентность (АР) – это глобальная проблема современной медицины, которая поставила перед учеными и клиницистами всего мира непростую задачу: изменить устаревшее представление о лечении инфекционной патологии путем ограничения применения антибиотиков или использования новых молекул, к которым бактерии не вырабатывают устойчивость. Об одном из направлений борьбы с АР, в частности о внедрении новых молекул, в рамках научно-практической конференции с международным участием «Четвертый академический симпозиум по педиатрии», которая состоялась 14-16 марта в г. Трускавце, говорили ведущие отечественные эксперты.



Доклад «Потенциальное значение бактериоцинов при этиологическом лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта» представил заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров.

— Современным врачам представилась возможность работать в пост-антибиотическую эру, сменившую эру антибиотиков. В результате нерационального использования антибактериальных препаратов человечество столкнулось с большой проблемой — АР, из-за которой ежегодно погибают тысячи людей. Сложившаяся ситуация требует от мирового медицинского сообщества новых стратегий и подходов к лечению заболеваний.

Особый интерес вызывают новые лекарственные вещества, использование которых имеет большой потенциал в лечении инфекционных заболеваний. Совсем недавно в литературе появился термин «бактериоцины», обозначающий синтезированные рибосомами гидрофобные антимикробные пептиды или белки, обладающие широким антимикробным спектром действия (S. Singh, 2016). Ингибирующее действие некоторых бактериоцинов распространяется на отдельные штаммы, но существуют белки, которые угнетают большое количество патогенов, в том числе резистентных к антибиотикам. Так, бактериоцины проявляют выраженную активность против метициллинрезистентных бактерий *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинрезистентных энтерококков (VRE; P.D. Cotter et al., 2013).

Бактериоцины, в зависимости от молекулярной архитектуры, делятся на четыре основных класса (C. Bastos Mdo et al., 2015):

- класс I — малые линейные термостабильные пептиды (<5 кДа), которые содержат модифицированные аминокислотные остатки, так называемые лантибиотики;
- класс II — малые термостабильные пептиды (<10 кДа), которые не содержат модифицированные аминокислотные остатки;
- класс III — термолабильные антимикробные протеины (>25 кДа);
- класс IV — малые термостабильные циклические пептиды (<8 кДа).

Наиболее подробно изученным классом бактериоцинов являются лантибиотики (лантионин и/или метил-лантионин). Если для реализации бактерицидного действия антибиотика необходимо время, то бактериоцины действуют мгновенно. Через несколько минут под действием бактериоцинов нарушается целостность клеточной мембраны, что приводит к нежизнеспособности патогена.

Бактериоцины различных классов, оказывая действие на грампозитивные и грамотрицательные бактерии, используют разные молекулярные механизмы, приводящие к нарушению целостности клеточной стенки или ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и протеинов целевых бактерий. Ввиду большой распространенности патологии дыхательной системы в детской популяции возможность применения бактериоцинов при инфекционных заболеваниях респираторного тракта имеет особое значение для педиатров. В настоящее время подтверждена эффективность применения бактериоцинов при инфекциях респираторного тракта, вызванных *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Pasteurella multocida* (V. Ahmad, 2016). Бактериоцины владеют уникальным свойством угнетать антибиотикорезистентные бактериальные штаммы, которые являются причиной многих летальных исходов во всем мире. Результаты исследования продемонстрировали, что бактериоцины лактицины 3147 и низин А оказывают бактерицидное действие против MRSA и VRE (C.A. Piper, 2009). Сегодня известны несколько бактериоцинов, которые эффективны в отношении основных респираторных патогенов (табл.).

На украинском фармацевтическом рынке уже доступен новый лантибиотик — продукт Бактоблис, который содержит бактерии *Streptococcus salivarius* K 12, продуцирующие два антибактериальных бактериоцина: саливарицин А и саливарицин В. Они подавляют рост большинства грампозитивных микроорганизмов и могут быть использованы для лечения тонзиллофарингитов у детей (F. Di Pierro et al., 2014; A. Barbour et al., 2016).

Таблица. Бактериоцины и их потенциальное применение для лечения респираторных инфекций		
Бактериоцин	Таргетные бактерии	Потенциальное применение
Дурамицин		Лечение муковисцидоза
Мерсацидин	MRSA, VRE	Лечение ринита, вызванного MRSA
Микробиспорин	MRSA, VISA, VRE	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции
Мутацин 1140	Грампозитивные бактерии	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции
Низин	Грампозитивные бактерии	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции
Планоспорин	MRSA, VRE, стрептококки	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции
Саливарицин В	<i>S. pyogenes</i> и <i>S. sobrinus</i>	Лечение стрептококкового фарингита

Таким образом, бактериоцины обладают многочисленными свойствами, необходимыми для лечения инфекций, вызванных бактериями, которые устойчивы к нескольким антибактериальным препаратам, в связи с чем возможность их использования в качестве альтернативы традиционной антибиотикотерапии обсуждается в течение нескольких последних лет.



Тема роли лантибиотиков в педиатрии была продолжена в выступлении заведующей кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктора медицинских наук, профессора Татьяны Александровны Крючко.

— Глобальность проблемы АР отражают прогнозы ведущих мировых экспертов: при сохранении нынешней динамики роста АР к 2050 г. устойчивые к существующим антибиотикам

инфекции станут причиной более 10 млн летальных случаев. Такие неутешительные прогнозы требуют немедленного реагирования, принятия радикальных решений и поиска новой эффективной альтернативы антибиотикам.

В последнее время лантибиотики стали объектом пристального внимания ввиду их высокой специфической активности против устойчивых к лекарственным средствам бактерий и отсутствия механизмов формирования к ним резистентности даже при длительном применении.

С 2017 г. в Украине стал доступен лантибиотик Бактоблис, в состав которого входят бактерии *Streptococcus salivarius* BLIS K 12, синтезирующие два бактериоцина:

- саливарицин А (бактериостатик) — нарушает синтез мембран бактерий и тормозит их размножение;
- саливарицин В (бактерицид) — разрушает клеточные стенки чувствительных бактерий, приводя их к гибели.

Важно отметить отсутствие возрастных ограничений относительно применения *Streptococcus salivarius* BLIS K 12. Для педиатрической практики наиболее важной точкой применения лантибиотиков являются респираторные инфекции, сопровождающиеся респираторным дисбиозом — патологическим состоянием слизистых оболочек респираторного тракта, которое возникает под влиянием различных микробных агентов. Данный факт обуславливает необходимость включения в реабилитационные программы часто болеющих детей препараты, восстанавливающие нормальную микрофлору верхних дыхательных путей. Авторы одного клинического исследования заключили, что ежедневное использование *Streptococcus salivarius* K 12 у детей раннего возраста ассоциируется с достоверным уменьшением частоты эпизодов стрептококкового фарингита и среднего отита (S. Clement et al., 2005). Недавно были опубликованы результаты исследования, в котором изучались возможности длительного применения *Streptococcus salivarius* BLIS K 12 у 133 детей. Применение бактериоциносинтезирующего штамма снижает частоту развития фаринготонзиллита примерно на 90% (p<0,001), острого отита — примерно на 70% (p<0,001) и характеризуется высоким профилем безопасности (F. Di Pierro et al., 2018).

Нами было проведено клиническое исследование, в котором участвовали 66 детей с рекуррентными заболеваниями носоглотки (рецидивирующая фаринготонзиллярная

инфекция — 26 детей, фаринготонзиллярная инфекция, вызванная β-гемолитическим стрептококком группы А, — 18 детей, и гипертрофия носоглоточной миндалины — 22 ребенка). Исследование состояло из двух этапов: использования таблеток Бактоблис в течение 30 дней и наблюдения — 5 мес. Получены следующие результаты:

- улучшение клинической симптоматики у детей (частота случаев затруднения дыхания уменьшилась с 76 до 41%, кашля — с 59 до 32%, сна с открытым ртом — с 71 до 35%, храпа во время сна — с 68 до 35%, галитоза — с 65 до 6%, першения в горле — с 68 до 15%);
- положительная динамика результатов бактериологического исследования мазка из ротоглотки: снижение колонизации гемофильной палочкой, стафилококками, пневмококками;
- уменьшение частоты эпизодов острых респираторных инфекций в дальнейшем до 65%, длительности заболевания — на 1,2 суток и частоты назначений антибиотиков — в 1,4 раза.

При длительном наблюдении также было отмечено, что через 4 мес частота эпизодов фарингита и ринита постепенно увеличивалась. Что касается последнего наблюдения, нами был сделан вывод: уменьшение бактериальной колонизации носоглотки является дозозависимым эффектом и требует длительного применения лантибиотика. С целью достижения максимального эффекта рекомендуются повторные курсы использования продукта Бактоблис по 30 дней 2-3 раза в год. Во втором исследовании, в котором продукт Бактоблис использовали двумя курсами по 30 дней с перерывом в 90 дней, были получены лучшие результаты. Отмечено уменьшение частоты эпизодов стрептококкового и нестрептококкового тонзиллита на 89%; рецидивов острого среднего отита на 72%; количества пропусков посещения организованных детских коллективов на 75%; количества антибиотиков, противовоспалительных средств и длительности их применения у пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Недавно на отечественном рынке появилась новая форма продукта Бактоблис — саше. Она представляет дополнительный интерес для педиатров, так как в ее состав входят *Streptococcus salivarius* K 12 и витамин D₃. Форма саше позволяет применять средство у детей с 6 мес, а наличие витамина D₃ положительно влияет на костный гомеостаз, играет важную роль в функционировании организма в целом. Поскольку рецептор витамина D экспрессируется на иммунных клетках (В- и Т-клетках, антигенпрезентирующих клетках), он может непосредственно модулировать врожденный и адаптивный иммунные ответы (C. Aganow et al., 2011). Дефицит витамина D коррелирует с развитием аутоиммунных заболеваний, а также с повышенной восприимчивостью к инфекциям (F. Colotta et al., 2017). Доказано, что метаболиты витамина D оказывают прямое воздействие на эпителий человека и модулируют реакцию транскриптома (C. Carlberg, 2018). Ввиду значимости витамина D для здоровья ребенка комбинированное средство Бактоблис саше владеет более широкими возможностями в его поддержании.

Подготовила Илона Цюпа

Бактоблис

Bactoblis®

Респираторный пробиотик

Відновлення захисної мікрофлори ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів

НОВА ФОРМА пакетиків-саше для дітей з 6 місяців

- ✓ Доведене вітснення патогенної респираторної мікрофлори!
- ✓ Зменшення респираторних захворювань (більше 30 років клінічних досліджень)^{1,2,3}
- ✓ Визнаний високим профілем безпеки (GRAS-статус від FDA)
- ✓ Зареєстрований 42 патентами у світі

1 раз на добу

на ніч, після чищення зубів, повільно розсмоктувати, не запиваючи водою

нічого не їсти та не пити протягом 30 хв

зберігати в холодильнику

¹ Herz et al. Oral Microb. Immunol. (2005).
² Di Pierro et al. Drug Health Care & Policy (2018).
³ Bacteriol. Rev. (1978).
 Саше, діти неградуваті, пробиотик *Streptococcus salivarius* K12 (не менше 1 млрд колонієутворюючих одиниць), допоміжні речовини: мальтодекстрин, дисахарид, хромофол, підсолоджувач (фруктоза), ароматизатор (поліолітол). Протипоказання та застереження при складанні: індивідуальна чутливість до складових.
 Виробник: «Біостар Фарма», Балхазівська 14, СН — 6340 Вайр, Switzerland, info@biostar-pharma.com/Біостар Фарма, Ратківський 14, СН — 6340 Вайр, Україна, info@biostar-pharma.com.
 Дітями дозвілено. Не поранювало рекомендовану дозу дозу.
 Без ГМО. Зан № 318-А-3721-844226 від 23.07.2018 р.