

Методи забезпечення нормального функціонування верхніх дихальних шляхів для захисту всього респіраторного тракту дитини

8-10 жовтня у м. Києві відбулася визначна подія – XIV Конгрес педіатрів України «Актуальні питання педіатрії». Щорічно учасників та гостей вражають масштаби цього заходу, і цей рік не став виключенням. У роботі конгресу взяли участь понад 1300 фахівців різних спеціальностей – дитячі пульмонологи, алергологи, гастроентерологи, нутриціологи, нефрологи та ін. Також були присутні іноземні колеги. Науковців привітали представники державного управління, які наголосили на важливості охорони материнства та дитинства як фундаменту міцної та процвітаючої держави.

Поважним гостем цьогоорічного конгресу педіатрів України став президент секретаріату Італійського товариства отоларингології, хірургії голови та шиї, засновник Італійської академії ринології та Італійської асоціації онкології голови та шиї, доктор медицини Валеріо Даміані, котрий виступив координатором симпозиуму «Сучасні напрямки терапії алергічного риніту» та представив дві цікаві доповіді. Насамперед пан Даміані зупинився на новинах нозології та цілях модуляції мікробіому порожнини носу:

— Однією з найбільш загрозливих проблем людства є невинне зростання чисельності антибіотикорезистентних штамів бактерій. На даний час від ускладнень, спричинених нечутливими до існуючих антибактеріальних засобів мікробами, щороку помирає близько 700 тис. людей. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2050 р. цей показник може зрости до 10 млн.

Нещодавно Центр контролю та профілактики захворювань США оприлюднив інформацію про виділення гену *mcr-1* (mobilized colistin resistance) з бактерії *Escherichia coli* (*E. coli*) у пацієнтки з мультирезистентною інфекцією сечовивідних шляхів, який забезпечує резистентність мікроорганізму до антибіотиків «останнього резерву», зокрема колістину. Ген *mcr-1* локалізується у плазміді (невелика ділянка ДНК-ланцюга) і може переходити від однієї бактерії до іншої (у тому числі від різних видів мікроорганізмів) за рахунок горизонтального переносу генів, що впливає на різноманіття бактеріальної популяції та швидке поширення антибіотикорезистентних штамів. Це повинно спонукати світову медичну спільноту до впровадження необхідних заходів для стримування подальшого росту антибіотикорезистентних штамів.

Одним із механізмів протистояння інфікуванню дітей є підтримка власної екосистеми організму. Нормальна мікрофлора слизової оболонки респіраторного тракту забезпечує захист від інфекцій верхніх дихальних шляхів, конкурує з іншими бактеріями та зменшує спроможність до колонізації більшості патогенних бактерій (I. Brook, 2006). Назофарингіальна екосистема включає імунні клітини, епітеліоцити, а також мікроорганізми (фірмікути, протеобактерії, актинобактерії, бактероїди), тому при потрапленні у верхні дихальні шляхи патогени змушені протидіяти не лише імунним реакціям організму, але й впливу локальної мікробіоти. З віком співвідношення представників нормальної мікрофлори назофарингеального простору змінюється, проте головними її представниками залишаються бактерії роду *Staphylococcus*. Такі респіраторні патогени, як *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, можуть колонізувати носові ходи здорових дітей. Для ідентифікації цих збудників коректно застосовувати термін «патобіонти», який описує мікроорганізми з «подвійним типом поведінки». Патобіонти можуть бути коменсальними членами мікробіоти або патогенами. До факторів, що впливають на спрямованість дії патобіонтів, ймовірно, належить їхня взаємодія з іншими представниками мікробіому. Назальні патобіонти можуть викликати інфекційне запалення верхніх дихальних шляхів у здорових дітей, а умовно-патогенні мікроорганізми спричиняють захворювання лише при певних обставинах (зниження імунного захисту, порушення бар'єрної функції слизового епітелію тощо).

Коменсально-патобіотична взаємодія може бути корисною для організму господаря за рахунок механізмів прямого пригнічення (продукція речовин з протимікробною активністю), непрямого пригнічення (конкуренція мікробів за поживні речовини, зміна умов середовища, зокрема зниження рівню рН, стимулювання імунного захисту, посилення слизового бар'єру тощо) та модифікації поведінки з патогеном до коменсальної спрямованості (S.D. Brugger et al., 2016).

Цікаві результати отримані у ході дослідження відмінностей бактеріальної флори носоглотки дітей з нетяжким

рекурентним гострим середнім отитом та хронічним середнім отитом, ускладненим випотом у порожнину середнього вуха. Виявлено, що частота та щільність колонізації α -гемолітичними стрептококами була найнижчою у групі пацієнтів з рекурентним середнім отитом (14,1%) порівняно з групою хронічного середнього отиту (34,5%) та групою контролю (49,1%) (P. Marchisio et al., 2003). Ці дані дають підстави для розгляду можливості використання α -стрептококів у якості бактеріальної терапії для попередження адгезії назофарингеальних патогенів.

Застосування *Streptococcus salivarius* (24SMBc) та *Streptococcus oralis* (89a) для профілактики рекурентного гострого середнього отиту у дітей продемонстровано у клінічному випробуванні, в якому взяли участь 267 хворих дітей. Пацієнтів розділили на дві групи: у групі А (n=108) дітям було призначено лікування відповідно до діючих італійських рекомендацій, терапевтична схема групи В (n=159) була доповнена засобом із вмістом *Streptococcus salivarius* (24SMBc) і *Streptococcus oralis* (89a). Отримані результати показали наступне: у 68,5% пацієнтів з групи А не виявлено редукції частоти епізодів гострого середнього отиту, у той час як у 90,6% учасників групи В спостерігалася зменшення частоти епізодів захворювання, зокрема 4 та більше епізоди гострого середнього отиту мали 50% дітей з групи А та жоден — з групи В (I. La Mantia et al., 2017).

У ході пілотного мультицентрового дослідження за участю 202 дітей з рекурентною гострою респіраторною інфекцією (ГРІ) виявлено, що призначення бактеріовмісного (*Streptococcus salivarius* і *Streptococcus oralis*) спрею 7 днів на місяць протягом 3 місяців дозволило відстрочити повторення епізоду захворювання (D. Passali et al., 2019).

Схожі результати були отримані у ретроспективному дослідженні V. Tarantino і співавт. (2018), метою якого було вивчення протективних властивостей *Streptococcus salivarius* (24SMBc) і *Streptococcus oralis* (89a) у дітей з рекурентною ГРІ. Призначення бактеріального назального спрею двічі на день перші 7 днів кожного місяця протягом 3 місяців допомогло зменшити частоту епізодів ГРІ (з 5,98 до 2,75) та кількість пропущених дітьми днів у школі за місяць (з 4,5 до 2,8 в середньому).

Окремо варто виділити таку проблему, як аденоїдектомія. Відомо, що загальними показаннями до проведення цього хірургічного втручання є часті епізоди гострого середнього отиту та гіпертрофія аденоїдів. При виключенні цих факторів можливо уникнути операції, що є цікавою темою для обговорення. Однією з точок впливу є назофарингеальна мікрофлора. Було проведено клінічне дослідження, у якому взяли участь 44 дитини з гіпертрофією аденоїдів чи середнім отитом, тобто потенційні кандидати на проведення аденоїдектомії. Пацієнтів поділили на дві групи. Пацієнти групи А застосовували бактеріовмісний спрей (*Streptococcus salivarius* і *Streptococcus oralis*), групи В — гіпертонічний назальний лаваж перші 7 днів кожного місяця. Через 4 місяці лише 6 пацієнтів з групи А потребували проведення аденоїдектомії, з групи В — 20. До проведення дослідження всі діти мали 4-й ступінь гіпертрофії аденоїдів (за результатами ендоскопії). Через 4 місяці після призначення засобів у пацієнтів групи А спостерігалася більш виражене зменшення розмірів аденоїдів (у 50% — до 3-го ступеня гіпертрофії, у 23% — до 2-го ступеня) порівняно з групою В — лише у 9% дітей спостерігалася редукція гіпертрофії аденоїдів до 3-го ступеня (G. Ciprandi et al., 2018).

У контексті протидії патогенним агентам слід згадати про біоплівку — особливу форму організації мікроорганізмів. Вони можуть локалізуватися на різних поверхнях (у тому числі на слизових оболонках) та є захищеним полімерним матриксом, синтезованим тими ж мікроорганізмами, що її утворюють. Наявність бактерій у складі біоплівки робить їх ще стійкішими до протимікробних засобів. Бактерії



В. Даміані

Streptococcus salivarius (24SMBc) і *Streptococcus oralis* (89a), які входять до складу спрею Риножерміна, володіють інгібуючою активністю по відношенню до біоплівок, утворених бактеріальними збудниками інфекцій верхніх дихальних шляхів. Такий висновок був зроблений на підставі спостереження за модифікацією мікрофлори на тлі застосування бактеріального засобу. Виявлено, що Риножерміна пригнічує здатність найпоширеніших збудників ГРІ, у тому числі *Streptococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, до формування біоплівок (L. Drago, 2018).

Отже, наведені вище результати клінічних досліджень відкривають нові можливості у профілактиці інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Спрей Риножерміна покращує захисні механізми респіраторного тракту та є одним із засобів боротьби з проблемою антибіотикорезистентності.

У рамках наукового симпозиуму, присвяченого алергічному риніту (АР) у дітей, пан Даміані детально зупинився на патогенезі захворювання та розповів про власний досвід лікування таких пацієнтів. Він наголосив, що в усьому світі захворюваність АР невинно зростає. При збереженні такої динаміки, за оцінками експертів, у 2020 р. кожна друга дитина буде хворіти на АР. Що стосується патогенезу, окрема увага була зосереджена на високомобільному протеїні 1 (High mobility group box 1 protein, HMGB-1), який, на відміну від ранніх прозапальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлин — TNF, інтерлейкіну-1 — ІЛ-1), є пізнім медіатором запалення. Цікаво, що додавання очищеного рекомбінантного HMGB-1 до культури моноцитів людини значно стимулювало вивільнення TNF, ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-1RA, ІЛ-6, ІЛ-8, макрофагального запального білка MIP-1 α та MIP-1 β , але не ІЛ-10 або ІЛ-12 (U. Andersson et al., 2000). Що більш важливо, HMGB-1 активує еозинофіли та сприяє їх виживанню. Результати цих досліджень стали підставою для детального вивчення ролі HMGB-1 у розвитку алергічних захворювань, зокрема АР. Так, науковці виявили, що підвищений рівень HMGB-1 у назальних виділеннях мають пацієнти з АР, неалергічним ринітом та еозинофільним синдромом, поліпами, хронічним риносинуситом. Крім того, виявлений кореляційний зв'язок між концентрацією HMGB-1 у назальному слизі та тяжкістю перебігу АР у дітей. Тому визначення рівня HMGB-1 може бути більш корисним для оцінки тяжкості АР, ніж рівень IgE чи еозінофілів. Враховуючи важливе значення HMGB-1 у патогенезі АР, цей білок є потенційною мішенню для терапевтичного впливу у пацієнтів з АР. Гліциризинат є одним з компонентів спрею Нарівент, він зв'яже HMGB-1, що призводить до пригнічення його цитокінової активності, знижує рівень еозінофілів, а також інгібує експресію циклооксигенази-2 у макрофагах. Сьогодні доступні дані метааналізів досліджень та результати клінічних випробувань, які підтверджують, що пригнічення прозапальної активності HMGB-1 у дітей з АР викликає редукцію симптомів захворювання та не супроводжується виникненням місцевих та системних побічних ефектів.

РИНОЖЕРМІНА

RINOGERMINA®

БІОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Streptococcus salivarius 24SMBc
Streptococcus oralis 89a

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-євстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹

- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного видужання

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками

- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

ПЕРШИЙ НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ*

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 вприскування в кожную ніздрю

2 рази на добу протягом 7 днів
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців

Мінімум 10 мільярдів КУО на дозу



Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом
хірургії голови та шиї ІФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec;34(12):2377-83 (Marchisto і ін., Streptococcus salivarius 24SMBc введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень; 34(12):2377-83).

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформація про медичний виріб розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: DMG Italia S.r.l.

* EUROPEAN PATENT EP 3015109A104.05.2016/Європейський патент EP 3015109A1 від 04.05.2016.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.11.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM