ZU_2012_20.qxd 16.11.2012 18:30 Page 56

А.Е. Абатуров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Профилактика острых респираторных инфекций у детей при помощи бактериальных лизатов

Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания, несмотря на достижения современной медицины, остаются самой распространенной патологией в педиатрической популяции. В структуре инфекционной заболеваемости детей удельный вес острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) достигает 70%.

А.Е. Абатуров

В последнее время отмечается негативная тенденция патоморфоза острых респираторных инфекций к затяжному течению и развитию осложнений, которые являются ведущей причиной смертности детей. Так, в развивающихся странах причиной 2 млн летальных исходов среди детей (20% всех случаев смерти) является пневмония. Наблюдается увеличение контингента детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями. В связи с этим понимание клиницистами широкого профиля и пульмонологами механизмов неспецифической защиты респираторного тракта от инфекционных агентов приобретает особую актуальность.

Разнообразие и многочисленность возбудителей инфекционных заболеваний, с которыми перманентно сталкивается слизистая оболочка респираторного тракта, предполагает наличие сложной мультифакториальной организации локальной защиты респираторного тракта. Ее основными структурно-функциональными компонентами, выполняющими определенные задачи, считают механический барьер, системы врожденной неспецифической защиты и специфического иммунитета. Механизмы врожденной неспецифической защиты выполняют первичную и немедленную защиту респираторного тракта от инфекционных агентов; тогда как для реализации действия специфического иммунитета, учитывая время, требуемое для клональной генерации Т- и В-лимфоцитов с релевантными специфическими рецепторами и продолжительность дифференцировки эффекторных клеток, необходимо от 4 до 7 сут. Система врожденной неспецифической защиты предопределяет как выбор антигенов инфекционных агентов, на которые будет отвечать специфический иммунитет, так и характер этой реакции.

Кооперация барьерных механизмов эпителия, врожденной неспецифической защиты и специфического иммунного ответа направлены на рекогницию, локализацию, киллинг и элиминацию инфекционных агентов для поддержания относительной стерильности респираторного тракта. Нарушение функции любого компонента системы защиты органов дыхания может привести к возникновению частых острых респираторных инфекций, развитию хронических воспалительных форм заболевания органов дыхания, сопровождающихся формированием деформаций бронхиального дерева, пневмосклероза, эмфиземы легкого.

Основополагающим структурно-молекулярным компонентом врожденной системы неспецифической защиты являются образраспознающие рецепторы (pattern recognition receptors – PRR). PRR распознают высокоуникальные, не имеющие аналогов в макроорганизме консервативные молекулярные структуры – так называемые патогенассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns – PAMP).

Наиболее известными PAMP являются липополисахариды, представляющие структурные компоненты внешней мембраны грамотрицательных бактерий; тейхоевые и липотейхоевые кислоты, которые являются мембранными компонентами преимущественно грамположительных бактерий; пептидогликаны грамположительных и грамотрицательных бактерий; липоарабиноманноза микобактерий; зимозан грибов; одно- и двуспиральные РНК вирусов; ДНК вирусов и бактерий.

Каждая PAMP является маркером достаточно больших кластеров микроорганизмов, поэтому процесс их распознавания PRR носит неспецифический характер.

PRR принадлежат к различным белковым семействам и отличаются от антигенных рецепторов неклональным характером экспрессии. В зависимости от формы функционирования можно выделить несколько групп PRR: группу секретируемых внеклеточных рецепторов, присутствующих как свободные компоненты в бронхоальвеолярном секрете; группу мембранных рецепторов, участвующих в эндоцитозе; группу сигнальных трансмембранных Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors – TLR) и группу внутриклеточных цитозольных рецепторов. Необходимо отметить, что TLR могут иметь и внутриклеточное расположение.

Различные PRR взаимодействуют с определенным PAMP инфекционных агентов. Лигандзависимая активация PRR индуцирует специфические внутриклеточные сигнальные пути, возбуждающие такие факторы транскрипции, как NF-κB, AP-1, IRF, транслокация которых в ядро клетки и взаимодействие со специфическими элементами ДНК обусловливают усиление активности экспрессии большой совокупности генов, участвующих в организации воспалительного ответа. Эти гены кодируют провоспалительные цитокины, интерфероны, хемокины, антибактериальные пептиды, протеины сигнальных внутриклеточных путей.

Целевое изменение PRR-ассоциированной генной экспрессии стратегически направлено на поддержание и усиление активности таких механизмов: элиминации инфекционных агентов (индуцируется продукция антимикробных пептидов, медиаторов, обусловливающих синтез противовирусных и противомикробных пептидов, мобилизуются и активируются макрофаги и нейтрофилы); адаптивного иммунного ответа; репарации поврежденных тканей. В частности, Е.А. Лебединская и соавт. (2010), изучая изменения иммунофенотипа спленоцитов мышей под действием бактериальных иммуномодуляторов, несущих лиганды к TLR, установили, что введение PAMP способствует увеличению представительства $CD3^+/NK^+$-клеток, активированных лимфоцитов ($CD4^+/CD25^+$) и почти в 2 раза повышает уровень экспрессии молекул CD8a, I-AK, H-2Db, CD19, CD5.2, CD40 и CD5.2/CD40.

Таким образом, одним из важнейших медикаментозных инструментов управления системой врожденного иммунитета являются иммуномодуляторы микробного происхождения и их синтетические аналоги, такие как препараты, содержащие патогенассоциированные молекулярные структуры инфекционных агентов.

Базируясь на современном представлении о механизмах распознавания патогенов врожденной иммунной системой человека, И.Г. Козлов (2006; 2009) предложил новый вариант классификации иммунотропных препаратов, влияющих на активность врожденного иммунитета (табл.).

Бактериальные лизаты отнесены к группе иммунотропных препаратов и в современной классификации занимают отдельную подгруппу: «Иммуномодуляторы микробного происхождения». Назначение иммуномодуляторов бактериального происхождения получило широкое распространение во многих странах: с момента их коммерциализации на сегодня во всем мире данными препаратами было пролечено около 150 млн пациентов.

Наиболее испытанным препаратом бактериального происхождения является Бронхо-мунал®. В настоящее время проведено около 300 научных исследований (из них более 40 контролированных рандомизированных), которые были посвящены изучению эффективности данного лекарственного средства в терапии, предупреждающей развитие острых респираторных инфекций у детей. Согласно данным метаанализа доказательства профилактической эффективности Бронхо-мунала у детей соответствуют уровню А. Препарат Бронхо-мунал® содержит лиофилизированный лизат бактерий Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis; выпускается в капсулах по 7 мг (для детей старше 12 лет) и по 3,5 мг (для детей от 6 мес до 12 лет).

Препарат Бронхо-мунал® предназначен для перорального применения. Устойчивость его компонентов к действию соляной кислоты позволяет им достичь пейеровых бляшек кишечника (рис. 1), которые участвуют в активации В-лимфоцитов, их дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела, принадлежащие к иммуноглобулинам классам А и Е. Различают три морфофункциональные зоны пейеровых бляшек: В-клеточный фолликул с зародышевым центром посередине, окружающие этот фолликул Т-клеточные зоны и куполообразные структуры, состоящие из М-клеток и фолликулассоциированных эпителиоцитов.

Впервые М-клетки были идентифицированы в 1965 г. J.F. Schmedtje как лимфоэпителиальные клетки. В последующем, в 1974 г., R.L. Owen, A.L. Jones при электронно-микроскопическом изучении морфологии этих клеток обнаружили наличие микроскладок на их апикальной поверхности и переименовали лимфоэпителиальные клетки в М-клетки. Основными функциями М-клеток является захват макромолекулярных соединений из просвета кишечника и транслокация их в субэпителиальные области, где они подвергаются обработке макрофагами и дендритными клетками (DC) слизистой оболочки и презентируются лимфоцитам.

Отличительными признаками М-клеток являются плоская апикальная поверхность, малое количество цитоплазматических лизосом, большое количество митохондрий и отсутствие гликокаликса, покрывающего поверхность клетки. В отличие от энтероцитов на поверхности цитоплазматической мембраны М-клетки представлены β_1-интегрины или лектины α-L-фукозы. М-клетки при помощи фаго-, эндо- или пиноцитоза захватывают антигены либо микроорганизмы из

Таблица. Агонисты рецепторов врожденной иммунной системы

Агонисты сигнальных PRR	Агонисты эндоцитозных PRR
Механизм действия: преимущественная стимуляция продукции провоспалительных цитокинов и антигеннеспецифическая активация иммунитета	Механизм действия: преимущественная стимуляция антигенспецифического адаптивного иммунного ответа на компоненты препарата
Представители • Паттернсодержащие препараты: – I поколения (лизаты патогенов) – II поколения (паттерны) – III поколения (минимальные биологически активные фрагменты) • Химические агонисты • Индукторы интерферона	Представители • Вакцины I, II и III поколения

SANDOZ
Здорові рішення

ZU_2012_20.qxd 16.11.2012 18:32 Page 57

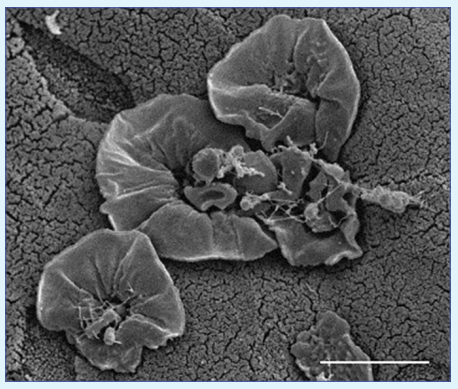

Рис. 1. Микрофотография пейеровой бляшки кишечника мыши
Примечание. В центре – индуцированные S. typhimurium М-клетки, апикальная мембрана которых образует большие мембранные складки

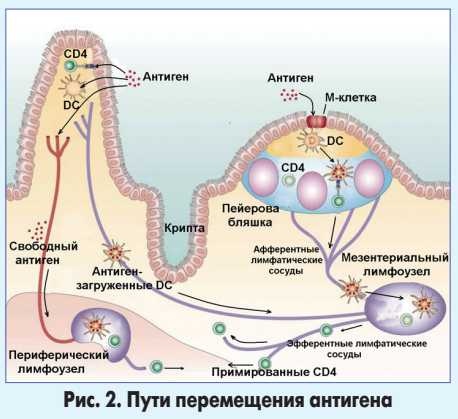

Рис. 2. Пути перемещения антигена в пищеварительном тракте

просвета кишечника и доставляют их к основным клеточным компонентам иммунной системы слизистых оболочек. Присутствие М-клеток не ограничивается регионами GALT, они также находятся в других местных системах защиты: NALT, BALT и миндалинах. Было показано, что М-клетки являются основным местом проникновения вирусов, а также антигенов, в том числе инфекционных возбудителей и вакцин. Антигены в пищеварительном тракте могут проникать во внутреннее пространство организма через энтероциты и М-клетки (рис. 2). Проникая через энтероцит, антигены могут взаимодействовать с $CD4^+$Т-клетками, дендритными клетками и в свободном виде транспортироваться в периферические лимфатические узлы, где поглощаются DC. Основной объем антигенов поступает в организм с участием М-клеток. Антиген, проникая через М-клетки, передается DC, которые презентируют его Т-клеткам как непосредственно в пейеровых бляшках, так и (после транслокации) в мезентериальных лимфатических узлах, обусловливая развитие специфического иммунного ответа.

Находящиеся в бактериальных лизатах патогенассоциированные молекулярные структуры микроорганизмов также активируют TLR эпителиоцитов, иммуноцитов и М-клеток. Активация TLR эпителиоцитов респираторного тракта способствует более быстрой реакции неспецифических механизмов защиты и предупреждению развития инфекционного процесса. PAMP, взаимодействуя с TLR М-клеток, активируют их и способствуют усилению поглощения антигенов.

Таким образом, бактериальные лизаты оказывают как неспецифическое, так и системное специфическое действие на иммунную систему, вызывая антительный ответ на антигены инфекционного агента. Так, согласно данным Т.П. Марковой и соавт. (2002; 2009), механизм действия препарата Бронхо-мунал® в группе часто болеющих детей имеет как специфическое, так и неспецифическое проявления. Показано, что на фоне терапии препаратом Бронхо-мунал® происходит увеличение титра специфических антител класса IgA, которые, взаимодействуя с антигенами определенных бактерий, пространственно разобщают патогены и слизистую оболочку респираторного тракта. Неспецифическое действие связано с активацией клеточной функциональной активности макрофагов и выработкой ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL- 2, TNF-α, IFN-γ).

Способность очищенных бактериальных лизатов не только активировать неспецифическую защиту организма, но и повышать эффективность специфического иммунного ответа позволяет успешно применять их у часто болеющих острыми респираторными инфекциями детей, у которых инфекционные агенты, особенно вирусно-бактериальные ассоциации, часто приводят к затяжному рецидивирующему течению заболевания с чередованием поражений верхних дыхательных путей и нижних отделов дыхательной системы.

Согласно нашим данным, у длительно и часто болеющих детей терапия препаратом Бронхо-мунал® способствует снижению частоты острых респираторных инфекций в 2-2,5 раза, уменьшению вероятности развития осложненного течения острых респираторных инфекций и восстановлению эубиоза слизистых верхних дыхательных путей.

Исследование, проведенное нами в течение 2001-2010 гг., показало достаточно высокую клинико-иммунологическую эффективность препарата Бронхо-мунал® в схеме профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в возрасте от 3 до 14 лет. Клиническая эффективность терапии данным препаратом характеризовалась уменьшением продолжительности острого респираторного эпизода на 1,8±0,2 дня, снижением кратности эпизодов острых респираторных вирусных инфекций в 1,2±0,1 раза и уменьшением количества случаев последних с осложненным течением на 45%. Также надо отметить, что в 75,6% случаев при проведении контрольных посевов после окончания курса терапии восстанавливалось эубиотическое состояние микрофлоры слизистой оболочки зева и полости носа. После проведения профилактического курса наблюдалось существенное повышение как относительного, так и абсолютного содержания $CD3^+$, $CD4^+$ на фоне нормализации иммунорегуляторного индекса, которое сочеталось с достоверным повышением концентрации IgA и IgG. Отмечалось достоверное перераспределение содержания субклассов иммуноглобулина G: увеличение содержания G_1 и уменьшения G_3, G_4 в сыворотке крови. Регистрировалось достоверное повышение концентрации противовоспалительного IL-10 и достоверное снижение уровня концентраций провоспалительных цитокинов (IL-12p70 и IL-1β) в сыворотке крови.

Необходимо отметить, что при лечении препаратом Бронхо-мунал® возможны побочные действия: редко возникновение слабости, расстройств пищеварения (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области); отмечены также реакции гиперчувствительности к компонентам препарата. Противопоказаниями для применения препарата Бронхо-мунал® являются гиперчувствительность к его компонентам, возраст до 6 мес, I триместр беременности и период лактации.

Таким образом, применение бактериальных лизатов является патогенетически обоснованным и эффективным методом профилактики острых респираторных инфекций у детей, в том числе часто болеющих.

Список литературы находится в редакции.

4-30-БРМ-РЕЦ-0912

В декабре выйдет номер Medical Nature /«Природная медицина®©», посвященный вопросам здоровья семьи

Подписной индекс журнала – 49292

Подписаться на журнал «Природная медицина®©» можно в любом отделении «Укрпочты»