

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали III Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

14-15 березня 2019 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 262 від 09 серпня 2018 року*

Харків
НФаУ
2019

ЛІЗАТИ БАКТЕРИЙ В ПРОФИЛАКТИЦІ ОРВІ

Кіреєв І.В.¹., Жаботинська Н.В.¹.,

Бакуменко М.Г.²., Кніженко І.Б.²., Качанова О.О.².,

Гарбуз Н.В.²., Пугачова М.В.²., Кладько Е.А.².

Національний фармацевтичний університет¹, м. Харків, Україна

Комунальне некомерційне підприємство

«Міська студентська лікарня»

Харківської міської Ради², м. Харків, Україна

Варто тільки останнім жовтому аркуші злетіти з дерев, як починають активізуватися віруси, що викликають гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). ГРВІ – найпоширеніша у світі група клінічно та морфологічно подібних гострих запальних захворювань органів дихання, збудниками яких є віруси. При цьому грип займає лише п'яту частину серед усіх ГРВІ; решту ж частку займають хвороби, причиною яких є інші віруси – віруси парагрипу, аденовіруси, риновіруси, реовіруси, респіраторно-синцитіальних віруси.

Актуальність проблеми. Згідно зі статистикою, щороку в Україні реєструється близько 6 млн. інфекційних захворювань, 98% з яких складають захворювання на грип та ГРВІ. За даними Центру грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій Міністерства охорони здоров'я України в сезоні 2015-2016 років серед населення України зареєстровано 5,8 млн. випадків захворювань на ГРВІ, тобто 1294,6 на 100 тис. населення, що на 12,1% більше аналогічного періоду минулого епідсезону. В епідемічному сезоні 2017-2018 років захворюваність на грип та ГРВІ в порівнянні склало на 14% більше в порівнянні з епідсезоном 2016-2017 років [1]. Із 1 жовтня 2018 року до 6 січня 2019 року в Україні зафіксували 2,4 млн. хворих на грип і ГРВІ [2]. З огляду на досить високу захворюваність на грип та ГРВІ, яка постійно зростає від сезону до сезону, гостро виникає необхідність проводити профілактику цих захворювань. Безумовно, основу профілактики грипу становить вакцинація, проте проти більшості інших вірусних інфекцій вакцини не розроблені. Тому, на наш погляд, також необхідно приділяти увагу іншим методам профілактики. У зв'язку з цим, бактеріальні лізати, розроблені ще в 1970-х роках, у даний час привертають велику увагу науковців і практичних лікарів завдяки доказовій базі щодо ефективної профілактики респіраторних інфекцій у дітей та дорослих [3, 4, 5].

Незважаючи на те, що в основі багатьох інфекцій верхніх дихальних шляхів, як правило, лежить вірусна інфекція, вони часто ускладнюються розвитком бактеріальної суперінфекції екзогенного або ендogenous походження. В ротоглотці у пацієнтів, які часто і тривало хворіють, виявляються збудники: *Str. pneumoniae* (25-30%), *H. influenzae* (15-20%), *M. catarrhalis* (15-20%), *Str. pyogenes* (2-3%), представники грамнегативної мікрофлори, а також спостерігається персистенція різних вірусів [6]. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають імуномодулятори мікробного походження. Це послужило підставою для розробки і використання лізатів бактерій, що є найбільш частими збудниками респіраторних інфекцій.

Бактеріальні лізати (від грец. Lysis – розчинення, розпад) – це подрібнені частки бактерій або/та суміш антигенів до різних мікроорганізмів, які найчастіше викликають запальні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів і які використовуються для профілактики і лікування бактеріальних інфекцій. Лізати бактерій благотворно впливають на імунітет і вже протягом тривалого періоду широко використовується для профілактики і лікування різних патологічних станів [7]. Зниження частоти ГРВІ та їх ускладнень, зменшення тяжкості їх перебігу при використанні імунотерапії за допомогою бактеріальних лізатів було підтверджено в численних клінічних дослідженнях [8, 9, 10].

Оскільки бактеріальні лізати призначені для стимуляції специфічного захисту організму від патогенного впливу тих мікроорганізмів, антигенні субстрати яких входять до складу препарату, то його прийом має вакциноподібну дію, супроводжуючись індукцією специфічної відповіді як місцевого, так і системного імунітету. Цілі і вакцини, і лізату аналогічні – викликати відповідну реакцію імунної системи ще до того моменту, як почнеться масована атака патогенними мікробами на організм людини. Різниця в тому, що в разі вакцинації застосовують ослаблені або вбиті штами вірусів чи бактерій, а у випадку використання лізатів бактерій застосовують продукти специфічного лізису тих чи інших бактеріальних штамів. Крім того, бактеріальні лізати відрізняються необхідністю щоденного введення місцево або всередину. Необхідно відзначити, що специфічна активна імунізація проти найбільш поширених збудників респіраторних захворювань вигідно відрізняється від неспецифічної імуностимуляції своєю цілеспрямованістю і ефективністю. Але на жаль, у вакцин в пульмонології досить обмежені можливості. Існують вакцини проти пневмокока, гемофільної палички тощо. Щорічно з'являються нові вакцини проти вірусу грипу, стафілокока. Однак проти більшості респіраторних патогенів вакцин не існує, не кажучи вже про відсутність полівакцин з антигенами основних збудників респіраторних інфекцій. Крім того, для респіраторних патогенів характерна швидка мінливість, а специфічний імунітет проти них нетривалий.

Основним механізмом дії бактеріальних лізатів є ініціація специфічної імунної відповіді на бактеріальні антигени за рахунок стимуляції процесів фагоцитозу та презентації антигену макрофагами лімфоцитам, які знаходяться в слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту, посилення продукції протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, трансформуючого фактора росту), розвиток ад'ювантного ефекту, тобто посилення Т- і В-клітинної відповіді. В результаті продукуються специфічні антитіла до антигенів збудників, що містяться в бактеріальних лізатах. Крім того, міграція В-лімфоцитів в інші лімфоїдні тканини та їх диференціація в плазмоцити призводять до продукції специфічного секреторного ІgА і розвитку ефективного місцевого імунного захисту проти основних збудників респіраторних захворювань. Однак вони здатні також підвищувати загальну резистентність організму, що позитивно позначається на їх профілактичному ефекті при ГРВІ [11, 12, 13].

Лізати бактерій отримують шляхом механічного або хімічного лізису з наступною ліофілізацією (висушуванням) і змішуванням в заданих пропорціях.

Хімічний лізис заснований на руйнуванні клітинної стінки лугами та денатурації клітинних структур, що призводить до утворення неприродних токсичних продуктів лізису бактерій та до різкого зниження імуногенності препарату. Механічний лізис має явні переваги над хімічним і полягає в руйнуванні клітинної стінки за допомогою високого тиску або ультразвуку, без хімічних речовин. Завдяки цьому зберігаються великодисперсні антигени, котрі стимулюють як специфічний, так і неспецифічний імунітет, а також відокремлюються баластні (антиген-неактивні) і токсичні частини мікробної клітини. Такий шлях отримання лізатів бактерій дозволяє зберегти їх високий імуногенний потенціал і забезпечити кращу переносимість препарату за рахунок зменшення побічних ефектів [14]. До лізатів, які отримані хімічним шляхом, відносяться препарати ІРС 19, Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, Імудон. До лізатів, які отримані механічним шляхом, відносяться препарати Ісміген (Ісміжен), Респіброн.

За шляхом введення бактеріальні лізати розподіляють на топічні з інтраназальним (ІРС-19) або сублінгвальним шляхом введення (Імудон, Ісміген, Респіброн) та системні пероральні (Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом) [15]. Однак необхідно мати на увазі, що дані робіт останніх років свідчать про те, що в ряді випадків спостерігається недостатня ефективність місцевих бактеріальних лізатів, що може бути пов'язано з наступними причинами:

- коротким часом контакту препаратів з слизовими оболонками і, як наслідок цього, незначне захоплення слизовими оболонками дихальних шляхів частини антигенних субстанцій;
- постійне змивання препаратів слиною або видалення їх війчастим епітелієм, що заважає тривалому контакту препарату з імунокомпетентними клітинами;
- відсутністю даних про час впливу місцевих бактеріальних лізатів при їх застосуванні. Тому в клінічній практиці більшого поширення набули бактеріальні лізати системної дії.

Показанням до призначення бактеріальних лізатів є стимуляція місцевого імунітету дихальних шляхів. Вони зазвичай призначаються для профілактики повторних гострих і лікування хронічних (рецидивних) інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів: риніт, синусит, тонзиліт, аденоїдит, отит, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт, пневмонія.

Бактеріальні лізати можуть бути протипоказані при автоімунних захворюваннях, оскільки є імуностимуляторами і тим самим можуть посилити автоімунний процес. Не можна застосовувати бактеріальні лізати в перші дні інфекційного захворювання або загострення захворювання на тлі високої температури. Якщо ми в цей момент почнемо активно застосовувати будь-який бактеріальний лізат, тим самим додавши антигенів, на які потрібно реагувати, то імунна система може не впоратися. Відбудеться зрив адаптації з неминучим погіршенням стану та можливим приєднанням нових респіраторних інфекцій. Бактеріальні лізати можна почати застосовувати тільки при стабільному стані пацієнта, коли немає підвищеної температури. Також бактеріальні лізати протипоказані під

час вагітності та лактації. При алергічних захворюваннях бактеріальні лізати використовувати можна, якщо на компоненти самого лізату немає алергії.

При використанні бактеріальних лізатів не обходимо пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів. Суміш лізатів бактерій при індивідуальній непереносимості може призводити до розвитку деяких побічних ефектів. Частота їх зустрічаємості доходить до 2% випадків застосування препаратів з даними складом. До основних побічних дій відносяться: болі в області живота; висип та свербіж на шкірі; набряк Квінке; блювота; нудота; алергічний кашель; підвищення температури тіла; пронос. Дані симптоми проходять самостійно після відміни препарату. При необхідності можна застосовувати симптоматичне лікування.

Таким чином, застосування бактеріальних лізатів є доказано ефективним та зручним методом профілактики захворюваності на грип та ГРВІ.

Література

1. В Украине гриппом и ОРВИ переболеют 7 млн человек в эпидсезоне 2017/2018, - Минздрав // Українські новини. URL: <https://ukranews.com/news/524257-v-ukrayne-gryppom-y-orvy-pereboleyut-7-mln-chelovek-v-ehpydsezone-2017-2018-mynzdrav> (дата звернення 18.02.2019).

2. Від початку 2019 року в Україні від грипу померло п'ятеро людей – МОЗ // Суспільство. URL: <https://gordonua.com/ukr/news/society/-z-pochatku-2019-roku-v-ukrajini-vid-gripu-pomerlo-p-jatero-ljudej-moz-649652.htmlh> (дата звернення 18.02.2019).

3. Кривоустов С.П. Современные возможности профилактики респираторных инфекций у детей // Здоровье ребенка. – 2011. – № 6 (33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26257> (дата звернення 18.02.2019).

4. Недельская С.Н. Инновационный подход к лечению и профилактике респираторных инфекций у детей с использованием бактериальных лизатов // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14201/> (дата звернення 18.02.2019).

5. Cazzola M. Polyvalent mechanical bacterially sate for the prevention of reccurent respiratory infection: a meta-analysis / M. Cazzola, S. Anapurapu, C.P. Page // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 62-68.

6. Л. А. Волянська Стан біотопу ротоглотки у дітей з частими респіраторними хворобами та антибіотикочутливість виявлених мікроорганізмів / Л. А. Волянська, Л. Б. Романюк, Н. Р.Калатай // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 182-185.

7. Лізати бактерій: що це таке, особливості і застосування // Likar.net.ua. URL: <http://likar.net.ua/novunu/3752-lzati-baktery-scho-ce-take-osoblivost-zastosuvannya-sylru.html> (дата звернення 18.02.2019).

8. Чернишова Л.І. Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів / Л.І. Чернишова, В.В. Синяченко, Н.В. Науменко // Перинатол. та педіатрія. – 2007. – № 3 – С. 76-79.

9. Steurer-Stey C. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review/ C. Steurer-Stey, L. Lagler, D.A. Straub, J. Steurer, L.M. Bachmann // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166, № 4. - P. 365-376. doi 10.1007/s00431-006-0248-3

10. Абатуров О.Є. Ефективність лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів /Абатуров О.Є., Токарева Н.М // Клінічна педіатрія. – 2015. – № 1 (60) – С. 21-24.
11. Rozy A. Bacterial immunostimulants - mechanism of action and clinical application in respiratory diseases / A. Rozy, J. Chorostowska-Wynimko // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2008. – Vol. 76, № 5. – P. 353-359,
12. Афиногенова В.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов / Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. // Лечащий врач. – 2010. – № 4. URL: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12830578/> (дата звернення 18.02.2019).
13. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010. – 552 с.
14. Бактеріальні імунокоректори // Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря. URL: https://pidruchniki.com/86814/meditsina/bakterialni_imunokorektori (дата звернення 18.02.2019).
15. Імунопрофілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей // Український медичний часопис URL: <https://www.umj.com.ua/article/39568/imunoprofilaktika-gostrix-respiratornix-infekcij-u-ditej> (дата звернення 18.02.2019).