

УДК 616.22:616.322-053.2-085.375:615.361

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Можливості місцевої імуномодулюючої та репаративної терапії у дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і порожнини рота

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):49-54; doi 10.15574/SP.2017.85.49

У статті наведені сучасні дані щодо рекурентних захворювань респіраторного тракту та ротової порожнини у дітей. Авторами розглянуті особливості становлення імунної системи та функціонування антиінфекційного захисту у дітей. Надані дані щодо неспецифічних місцевих факторів захисту, зокрема лізоциму ротоглоткового секрету, який має бактерицидну, протівірусну, антимікотичну, протизапальну та імуномодулюючу дію. Обґрунтоване використання комбінованого препарату «Лісобакт®», що містить найбільшу (серед відомих лізоцимвмісних засобів) терапевтично значущу дозу лізоциму, а також піридоксину гідрохлорид, для топічної замісної імуномодулюючої та репаративної терапії рекурентних респіраторних інфекцій та захворювань ротової порожнини у дітей.

Ключові слова: рекурентні респіраторні інфекції, захворювання порожнини рота, діти, лізоцим, «Лісобакт®», лікування.

Possibilities of local immunomodulatory and reparative therapy in children with recurrent diseases of the respiratory tract and oral cavity

Beketova G.V., Soldatova O.V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

In this article the modern data concerning recurrent diseases of the respiratory tract and oral cavity in children is presented. The authors consider the features of the immune system development and the functioning of anti-infective protection in children. Questions about non-specific local factors of protection, in particular, lysozyme of the oropharyngeal secretion, which has bactericidal, antiviral, antimycotic, anti-inflammatory and immunomodulating effects are discussed. The use of a combined preparation «Lysobact®» in treatment of infections and oral diseases in children is justified. The use of the combined preparation Lysobact, which contains the largest dose of lysozyme, as well as pyridoxine hydrochloride for topical replacement immunomodulating and reparative therapy of recurrent respiratory infections and oral diseases in children, is justified.

Key words: recurrent respiratory infections, diseases of the oral cavity, children, lysozyme, «Lysobact®», treatment.

Возможности местной иммуномодулирующей и репаративной терапии у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта и полости рта

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

В статье представлены современные данные, касающиеся рекуррентных заболеваний респираторного тракта и ротовой полости у детей. Авторами рассмотрены особенности становления иммунной системы и функционирования антиинфекционной защиты у детей. Представлены данные о неспецифических местных факторах защиты, в частности лизоциме ротоглоточного секрета, имеющем бактерицидное, противовирусное, антимикотическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Обосновано использование комбинированного препарата «Лисобакт®», который содержит самую большую (среди известных лизоцимсодержащих средств) терапевтически значимую дозу лизоцима, а также пиридоксина гидрохлорид, для топической заместительной иммуномодулирующей и репаративной терапии рекуррентных респираторных инфекций и заболеваний ротовой полости у детей.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, заболевания полости рта, дети, лизоцим, «Лисобакт®», лечение.

Найчастішою патологією в амбулаторній практиці педіатра та сімейного лікаря сьогодні в усьому світі є гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Поширеність ГРІ становить 18 тис. на 100 тис. дорослого населення, а серед дітей — у 3,6 раза вища (понад 67 тис. на 100 тис.) [2,4]. Основними збудниками ГРІ у дітей є віруси, серед яких переважають риновіруси (30–50%), на другому місці — віруси грипу та коронавіруси (5–15%), на третьому — віруси парагрипу, адено-, ентеро- та метапневмовіруси (5%) [21].

Найбільше на ГРІ хворіють діти раннього, дошкільного та молодшого шкільного віку — до 5–7 разів на рік. Схильність до повторних

(рекурентних) респіраторних інфекцій (РРІ) у дітей перших 5–6 років життя пов'язана з фізіологічними віковими процесами становлення імунної системи (ІС), особливо місцевого захисту слизових оболонок (СО) носової та ротової порожнин (РП), які є так званими «вхідними воротами» для алергенів, харчових і мікробних антигенів [21]. Контроль (імунний нагляд) за підтриманням антигенного гомеостазу організму та рівнем обміну СО носа і РП різноманітними мікроорганізмами здійснюється системою антиінфекційної резистентності (CAIP), яка представлена двома ланками — мікробіологічною (усі компоненти мікробіома) та імунною (місцеві неспецифічні

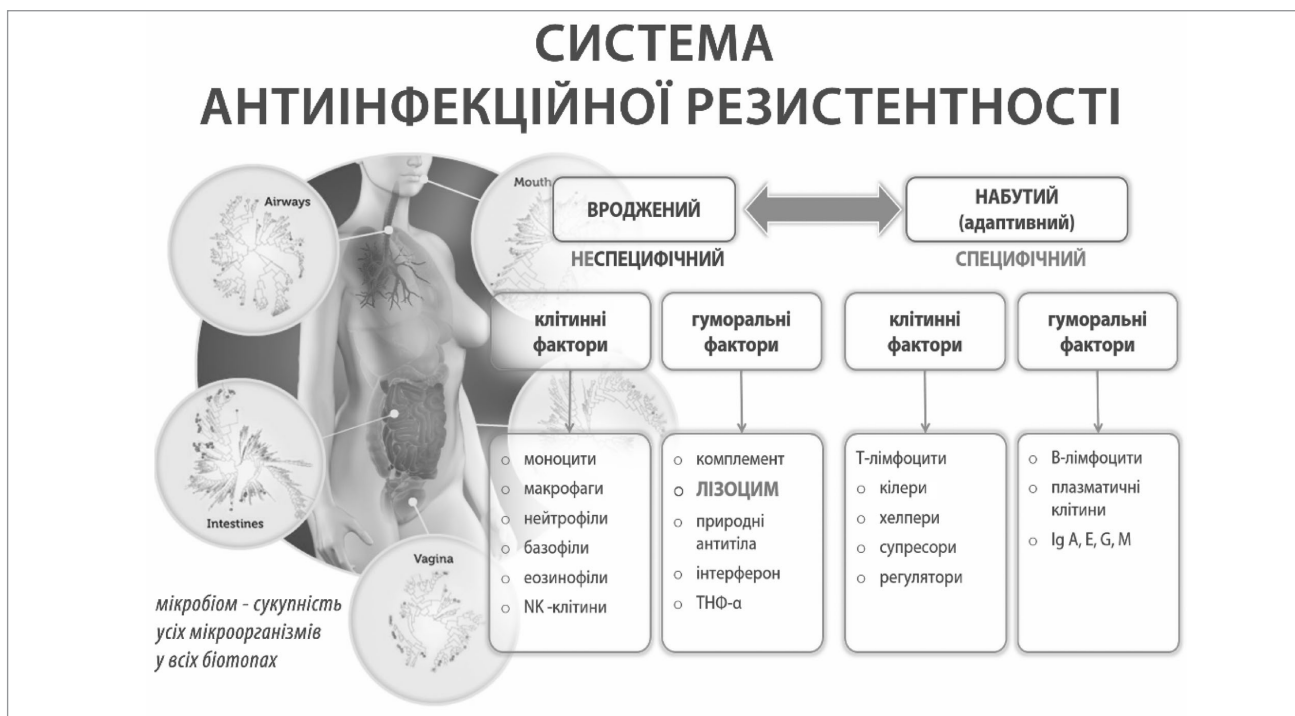


Рис.1. Компоненти системи антиінфекційної резистентності

та специфічні фактори захисту) [5] — лімфоїдні тканини, асоційовані зі СО (mucosa-associated lymphatic tissue — MALT) [10] (рис.1).

Морфо-фізіологічні та функціональні особливості СО. Для інфекційних агентів СО носа, РП та глотки є найбільшою за площею контактною біологічною поверхнею (близько 200–250 см²), до складу якої, крім епітеліоцитів, входять лейкоцити (гранулоцити), клітини Лангерганса, клітини Меркеля (містять гранули з нейромедіаторами (вазоактивний інтестинальний пептид, субстанція Р тощо). У lamina propria СОПР містяться макрофаги, опасисті, плазматичні і дендритні клітини, лімфоцити. Епітелій взаємодіє з цими клітинами через цитота хемокіни, а також постійно злущується і швидко регенерує, що реалізує його захисну функцію. Епітеліоцити разом з компонентами лімфо-глоткового кільця (язиковий, глотковий, піднебінні і трубні мигдалики) є морфологічним субстратом взаємодії епітеліоцитів, лімфоїдних і дендритних клітин. У корені язика є низка коротких слабо розгалужених крипт, у глибині яких відкриваються протоки слизових і дрібних слинних залоз. Кожна крипта оточена дифузною, організованою у вузлики, лімфоїдною тканиною з крупними гермінативними центрами і міжвузликовою дифузною лімфоїдною тканиною, пронизаною посткапілярними венулами з високим епітелієм, що забезпечує міграцію лимфоцитів. У криптах

міститься величезна кількість мікроорганізмів, злущених епітеліоцитів, лімфоцитів, макрофагів, гранулоцитів. У крипти та інші ділянки СО відкриваються вивідні протоки великих і малих слинних залоз. Саме в них секретується sIgA і sIgM, лізоцим, лактоферин, пероксидаза, альфа-амілаза, мальтаза, нуклеази; глюкозаміноглікани, калікреїн, гормональні речовини і фактори росту, низькомолекулярні протеїни, збагачені гістидином — гістатини (бактеріцидна і фунгіцидна активність проти *Streptococcus mutans* і *Candida albicans*), антимікробні пептиди дефензини і кателецидини тощо. Низка перелічених захисних факторів спільно з представниками мікробіома беруть участь у переключенні імунної відповіді (з Th2 на Th1), забезпеченні толерантності до харчових і мікробних антигенів, управлінні протизапальними механізмами, сприяють формуванню і подальшому підтриманню активності фізіологічного мінімального низькорівневого запалення СО та ефективного функціонування ІС і САІР [10,12].

Завдяки злагодженому функціонуванню обох ланок САІР здійснюється ефективний захист СО «вхідних воріт» від дії мікроорганізмів з оточуючого середовища. Однак у перші 5–6 років життя дитини, на тлі становлення мікробіому та ІС, існує високий ризик розвитку РРІ та уражень СОПР. Це пов'язано з особливостями функціонування лімфоїдних струк-

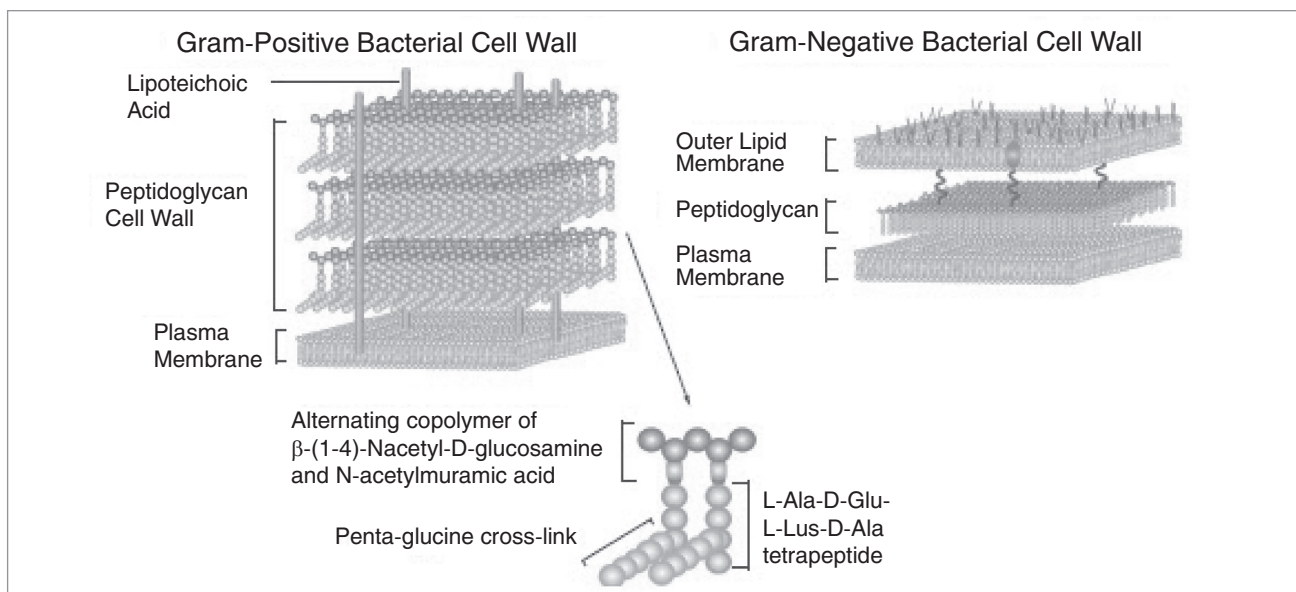


Рис.2. Будова клітинної стінки грам-позитивних і грам-негативних бактерій

тур, асоційованих із СО: низьким рівнем ІgА (sІgА), недостатньою активністю фагоцитозу, функції НК, хемотаксису нейтрофілів, синтезу ІFN і лізоциму у ротоглотковому секреті. Тому при рекурентних ураженнях РП, мигдаликів та глотки доцільно використовувати місцеві лікарські засоби, що впливають на MALT через нормалізацію в ротоглотковому секреті специфічних (sІgА) та неспецифічних факторів захи-

сту (альфа- і бета-дефензини, лактоферин, муцин, інгібітори протеолітичних ферментів, глікопротеїни, інтерферон, лізоцим). Серед останніх саме лізоцим наявний у найбільшій концентрації в слині і, відповідно, в ротоглотковому секреті у здорових осіб [16]. Лізоцим є важливим компонентом першої лінії захисту СО, оскільки бере участь у процесах розпізнавання характерних мікробних субстра-

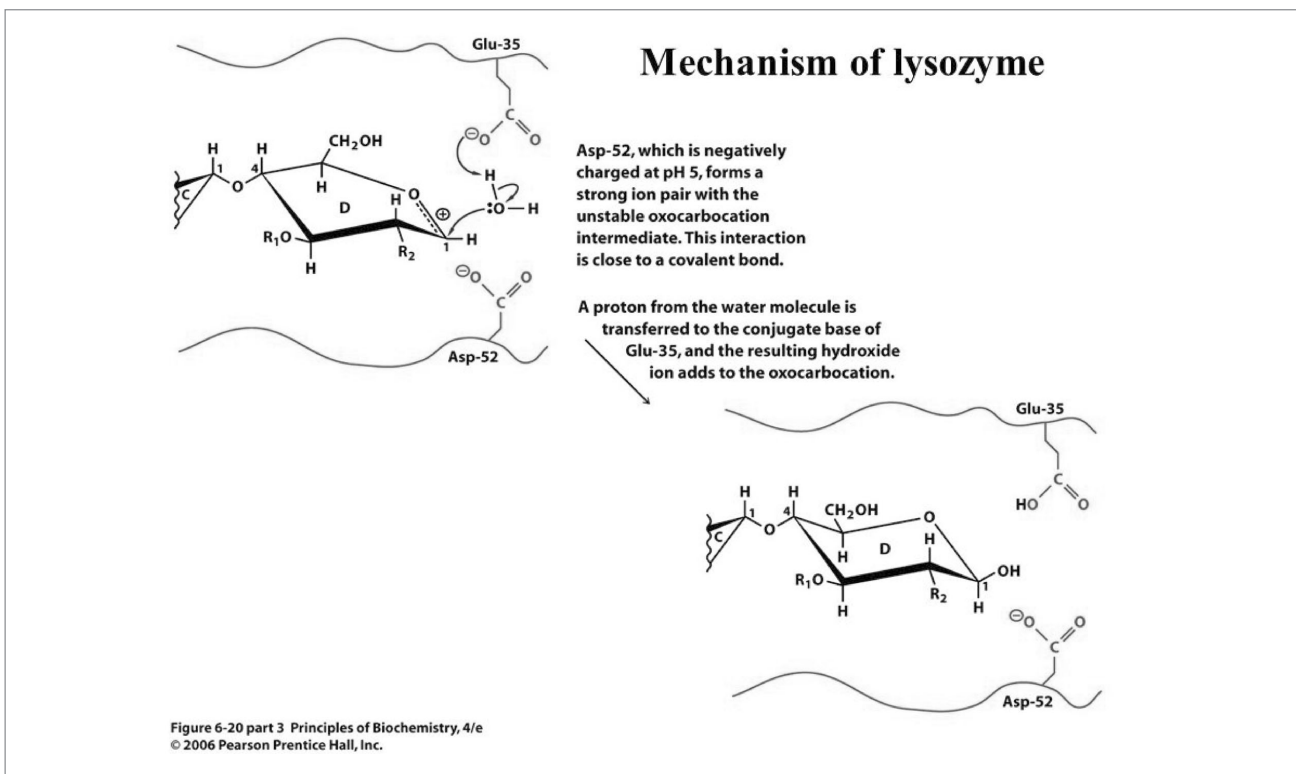


Рис.3. Механізм дії лізоциму [13]

тів (пептидоглікан та ліпoteйхоєві кислоти грам-позитивних мікроорганізмів, бактеріальна ДНК, N-формілметіонін, двониткова РНК вірусів, глюкани клітинних стінок грибів тощо).

Доведено, що продукція лізоциму в організмі посилюється у відповідь на дію мікробних факторів, однак надалі, особливо при рекурентній патології, напруженість місцевого захисту змінюється його виснаженням, що потребує відповідної замісної терапії.

Лізоцим (мурамідаза, фермент класу гідролаз, N-acetylmuramide glycanhydrolase) відкритий у 1922 р. Александром Флемінгом [14]. Це термостабільний антибактеріальний ензим, що руйнує клітинні стінки бактерій за рахунок каталізу глікозидного зв'язку поліаміноцукрів бактеріальних пептидогліканів (зокрема муреїну) через гідроліз β-глікозидних зв'язків між залишками N-ацетилмурамової кислоти і N-ацетилглюкозаміну, які становлять 50% клітинної стінки грам-позитивних і 10% — грам-негативних бактерій (рис. 2).

Лізоцим каталізує гідроліз (1,4-β)-глікозидного зв'язку між N-ацетилмурамовою кислотою та N-ацетил-D-глюкозаміном (рис.3). Пептидоглікан при цьому зв'язується з активним центром ферменту між двома його структурними доменами. Молекула субстрату в активному центрі набуває конформації, близької до конформації перехідного стану. Відповідно до механізму Філіпса лізоцим зв'язується з гексасахаридом, переводить 4-й залишок в ланцюгу в конформацію твіст-крісла, і в такому напруженому стані глікозидний зв'язок легко ламається. При цьому критично важливими для функціонування ферменту є залишки глутамінової (Glu35) та аспарагінової кислот (Asp52), оскільки Glu35 є донором протона при розриві глікозидного зв'язку субстрату (руйнує зв'язок), а Asp52 відіграє роль нуклеофілу при утворенні проміжного глікозилферменту. Згодом глікозил-фермент реагує з молекулою води і повертається у вихідний стан з утворенням продуктів гідролізу [22].

Окрім бактеріцидної дії, лізоцим також має вплив на широке коло вірусів, включаючи герпеси [21]. Відомо, що під дією лізоциму активуються фактори імунітету, які перешкоджають розмноженню вірусів.

На сьогодні не викликає сумніву й антимікотична активність лізоциму [16]. Лізоцим у великих кількостях міститься в цитоплазматичних гранулах у макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, у шкірі, селезінці, печінці, кістковому мозку, підшлунковій залозі, СО трав-

ного шляху (ТШ), а також у носоглотковому і травних секретах, слині, сироватці крові, слизовій рідині та грудному молоці [16]. Зазначимо, що концентрація лізоциму в грудному материнському молозиві і молоці на порядок вища, ніж у коров'ячому, та продовжує зростати через півроку після початку годування дитини [20]. Це має великий біологічний сенс, адже лише до шести місяців дитина має достатній запас материнських факторів захисту, а її власна продукція ще є недосконалою і швидко виснажується [14,21].

Лізоцим є універсальним неспецифічним фактором захисту, який знаходиться у тісній взаємодії з іншими гуморальними компонентами вродженого імунітету (β-лізин, пропердин, комплемент). З'ясовано, що при зниженні останніх зменшується і вміст лізоциму в сироватці крові. А сорбція його із сироватки крові призводила до зниження на 49% її бактерицидної активності. Таким чином, було доведено, що лізоцим активує інші компоненти гуморальної регуляції [3]. Місцевий імуномодуючий ефект лізоциму реалізується завдяки стимуляції синтезу sIgA та потенціюванню активності комплексу sIgA з C3-фракцією комплементу. Лізоцим також зменшує проникнення чужорідних антигенів в організм завдяки стимуляції фагоцитозу, що призводить до підвищення функцій макрофагів і Т-лімфоцитів, які чинять імуномодуючу дію.

Дослідженнями [1] доведено, що лізоцим пригнічує вільнорадикальне окислення, а також бере участь в антигістамінних і антитоксичних процесах, забезпечуючи, таким чином, мембраностабілізуючий ефект.

Протизапальні властивості лізоциму реалізуються завдяки зниженню активації калікреїн-кінінової системи та корекції активності основного інгібітора еластази — альфа-1-протеїнази (білка гострої фази запалення) [1,2].

Зменшення вмісту ендogenous лізоциму спостерігається під впливом забруднення атмосфери, стресів, інфікування, харчових і медикаментозних ксенобіотиків, алергічних та рекурентних інфекційно-асоційованих захворювань [8].

Доведено, що дефіцит лізоциму у ТШ призводить до зниження антиадгезивних і біфідогенних властивостей травних секретів та порушення процесів травлення, з активацією умовно-патогенної мікрофлори і проникненням її через фізіологічні бар'єри із розвитком ендogenous інфекції у дітей. Низький рівень лізоциму у ТШ є однією з причин хронізації алергічних та гастроентерологічних захворювань у дітей [1,8].

Лизоцим добре проникає в різні тканини і повільно виводиться. Так, при введенні засобу внутрішньом'язово його максимальна концентрація спостерігається в крові, при інгаляційному – в легенях. При пероральному прийомі лізоцим визначається в сироватці крові і СО. На сьогодні є дані, що підтвердили можливість його використання в комбінації з антибактеріальними засобами для посилення їх протимікробної дії [21].

У медичній практиці використовують лізоцим білка курячого яйця, в якому найбільший вміст цього ферменту. Ідентичність фізико-хімічних властивостей та антигенних структур ендогенного (людини) та екзогенного (білка курячого яйця) лізоциму дає можливість використання останнього в якості терапевтичного засобу з мінімізацією сторонніх ефектів.

Ефект екзогенного лізоциму залежить не тільки від його дози, але й від функціонального стану організму, його клітинних і гуморальних систем. Стимуляція лізоцимом неспецифічної резистентності організму дитини [13,18] найбільш доцільна у дітей груп ризику щодо рекурентної патології дихальної системи та РП, тому у цієї категорії пацієнтів потрібно використовувати лізоцимвмісні препарати, зокрема «Лісобакт®», який містить лізоциму гідрохлорид у комбінації з водорозчинним вітаміном В6. Піридоксин гідрохлорид бере участь в обміні амінокислот системи глутатіону, який визначає окисно-відновний потенціал внутрішньоклітинного середовища організму, забезпечує його антиоксидантний захист, зменшує пошкодження клітин, сприяє їх регенерації, контролює запальні реакції, що формуються при інфекційно-асоційованих процесах, при яких потреба в піридоксині особливо підвищується, а недостатність вітаміну В6 проявляється низкою симптомів, у тому числі й ураженням СО [9,11,19].

При вивченні динаміки стану мікрофлори ротоглотки на тлі терапії Лісобактом® відмічене зниження активності факультативних і залишкових мікроорганізмів, нормалізацію балансу їх аеробно-анаеробних популяцій, відновлення процесів протеолізу та муциноутворення, а також нормалізацію рівня секреторного ІgА у слині, що підтверджує доцільність використання препарату не тільки для лікування [17], але й для профілактики РРІ та уражень СОПР у дітей в осінньо-зимовий період [6,7].

Чим обумовлюється вибір препарату?

По-перше, найбільшою (серед інших лізоцимвмісних препаратів) терапевтично значущою дозою лізоциму (20 мг).

По-друге, його ефективністю щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибів і вірусів, та здатністю підвищувати сприйнятливості бактерій до дії антибіотиків.

По-третє, піридоксину гідрохлорид, що входить до складу препарату, прискорює репаративну та чинить захисну дію на СОПР (попереджує розвиток афтозного і кандидозного стоматиту та ефективний у їх лікуванні).

По-четверте, піридоксину гідрохлорид каталізує процеси переамінування і декарбоксілювання амінокислот, що сприяє нормалізації рН СОПР і посиленню активності лізоциму.

По-п'яте, фізіологічні терапевтично значущі дози компонентів Лісобакту® обумовлюють його використання у якості топічного імунозамісного та регенераторного засобу, прискорюючи терміни одужання та покращуючи якість життя пацієнтів.

По-шосте, використання технології мікрогранулювання та найменший діаметр льодяника Лісобакту®, порівняно з іншими засобами цього напрямку, забезпечують хороший комплаєнс.

Лісобакт® (льодяники пресовані) широко використовується в практиці отоларингологів, стоматологів, педіатрів та сімейних лікарів для ефективного лікування гострих респіраторних захворювань (фарингіти, тонзиліти, тонзилофарингіти) та уражень СОПР (стоматити, гінгівіти, парадонтити). Після розсмоктування таблетки максимальна концентрація лізоциму в сироватці крові досягається через 1–1,5 години та розподіляється в різних органах і тканинах з максимальною концентрацією в СО.

Отже, використання препарату «Лісобакт®» у дітей як топічного імунозамісного та репаративного засобу дає змогу підвищити локальний неспецифічний імунний захист та резистентність СО ротоглотки, прискорити репарацію її епітелію, запобігти приєднанню вторинної інфекції, зменшити строки лікування. Препарат нетоксичний, фізіологічний, простий у використанні, що обґрунтовує доцільність його включення до класичних схем лікування дітей з РРІ та ураженнями СОПР, як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Лизоцим: теория и практика / А.А. Баранов, В.Г. Дорофейчук. — Москва-Н. Новгород, 1999. — 36 с.
2. Баранов А.А. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика. Научно-практическая программа / А.А. Баранов, А.В. Горелов, Б.С. Каганов. — Москва, 2004. — 84 с.
3. Заплатников А.Л. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: дис. ... д-ра мед. наук / А.Л. Заплатников. — Москва, 2003. — 46 с.
4. Кривоустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения / С.П. Кривоустов // Здоровье ребенка. — 2010. — №1(22). — С.35—37.
5. Маянский А.Н. Микробиология для врачей / А.Н. Маянский. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2009. — 394 с.
6. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей / Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — №7(1). — С.69—72.
7. Рильська О.Г. Ефективність використання лісобакту в лікуванні пацієнтів з запальними захворюваннями глотки: методичні рекомендації / О.Г. Рильська. — Київ, 2003. — 19 с.
8. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. — Москва, 2006. — Т.8. — 432 с.
9. Benjamin V. Anaesthesia by laryngoscopy / V. Benjamin // Ann. Otol. — 1997. — Vol.93, №4. — P.338—342.
10. Gray's Anatomy — The Anatomical Basis of Clinical Practice 41st edition. 26 September 2015. Retrieved 18 November 2015.
11. <http://lysozyme.co.uk/lysozyme—structure.php>
12. http://medread.ru/mikroflora-polosti_rta/19
13. <http://www.bl.uk/onlinegallery/features/beautifulminds/lysozymelge.html>
14. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/alexanderfleming.asp>
15. http://www.softchalk.com/lessonchallenge09/lesson/ImmuneSystems/BloodLymphaticandImmuneSystems_print.html
16. <https://www.invitria.com/cell-culture-products-types/lysozyme>
17. Isaacson G. Tonsillectomy Care for the Pediatrician / G. Isaacson // PEDIATRICS. — 2012. — Vol.130, №2.
18. Ktishnareva M.V., Shcherbakova E.C. // Our Child: 13-th Congress of Estonas Pediatricians. — Tallinn, 1990. — P.59—60.
19. Merrill A.H. Vitamin B6 metabolism by human liver / A.H. Merrill, J.M. Henderson // Ann NY Acad. Sci. — 1990. — Vol.585. — P.110—117.
20. Molteni M. «Spilled Milk». Case Studies: News Features. Undark: Truth, Beauty, Science. Retrieved 2017—01—12.
21. Nelson Textbook of Pediatrics — 19th Edition.
22. Sanghamitra N.J. Expanding coordination chemistry from protein to protein assembly / N.J. Sanghamitra, T. Ueno // Chemical Communications. — 2013. — Vol.49 (39). — P.4114—26.

Сведения об авторах:

Бекетова Галина Владимировна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Солдатова Оксана Владимировна — к.мед.н., доц. каф. детских и подростковых болезней НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Статья поступила в редакцию 03.03.2017 г.

НОВОСТИ

Найден триггер аутоиммунных заболеваний — волчанки, болезни Крона и рассеянного склероза

Исследователи научной организации National Jewish Health определили триггер трех самых опасных аутоиммунных заболеваний — волчанки, болезни Крона и рассеянного склероза. Результаты ученых помогают понять, почему женщины болеют аутоиммунными заболеваниями чаще, чем мужчины.

Age-associated B Cells или В-клетки, появляющиеся с возрастом (ABCs-клетки), имеют транскрипционный фактор T-bet. Исследователи полагают, что фактор T-bet появляется внутри клеток, когда на поверхностях В-клеток стимулируется комбинация определенных

рецепторов — TLR7, гамма-интерферона и В-клеточных рецепторов. Транскрипционные факторы связываются с ДНК внутри клеток и вызывают экспрессию одного или нескольких генов. Что и приводит к заболеванию.

Если удалить из клетки этот фактор, даже при склонности к аутоиммунному заболеванию человек будет здоров. Процесс уже был изучен на подопытных грызунах, и специалисты полагают, что аналогичным образом это происходит и у людей. Фактически, ABCs-клетки не просто способствуют возникновению аутоиммунных заболеваний, но буквально запускают этот процесс.

Источник: med-expert.com.ua