

УДК 616.34-008.314.4-022-053.2-085:579

КОЛОСКОВА О.К., БІЛОУС Т.М., ГАРАС М.Н.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ДІАРЕЙ У ДІТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ СПОРОУТВОРЮВАЛЬНИХ БАЦИЛ, ЗДАТНИХ ДО САМОЕЛІМІНАЦІЇ

Резюме. У статті продемонстровано ефективність Субаліну як пробіотики, що належить до групи антагоністів, які здатні до самоелімінації. Субалін є рекомбінантним бацилярним пробіотичним штамом, одна доза якого містить $1 \cdot 10^9$ – $8 \cdot 10^9$ живих мікробних клітин *B.subtilis* 23–35/105, що отриманий шляхом введення плазмідної ДНК. Це зумовлює посилений синтез позаклітинного α -2-інтерферону людини при збереженні високої антагоністичної активності вихідного штаму щодо патогенних та умовно-патогенних збудників. Завдяки противірусній ефективності, зумовленій інтерферогенними властивостями, пробіотик Субалін виявився ефективним в офтальмології, у лікуванні вірусних гепатитів та гострих кишкових інфекцій у дітей. Лікувальну дію Субаліну визначають живі бактерії, що мають високу антагоністичну активність стосовно патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і сприяють нормалізації якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори. Призначення Субаліну оптимізує ефективність комплексного лікування вірусних захворювань у дітей, зокрема вірусних гастроентеритів.

Ключові слова: діти, вірусні діареї, Субалін.

Гострі кишкові інфекції є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями в дитячому віці після гострих респіраторних захворювань. Особливою схильністю до них вирізняються діти молодшого віку, а в структурі переважають вірусні діареї. На думку провідних дитячих інфекціоністів України [2], наразі вагомого впливу набули особливості сучасних вірусних збудників діарей у дітей, зокрема висока стійкість, у тому числі до температурних коливань та впливу кислотного вмісту шлунка, а також до ряду дезінфікуючих засобів. Гострі кишкові інфекції посідають провідне місце у структурі дитячої захворюваності і смертності, причому щорічно у світі вони є причиною смерті понад 1,0 млн дітей. Найвища летальність трапляється у країнах Південної Азії, Індії, Африки, Латинської Америки, а одними з найбільш актуальних збудників наразі вважають рота- і норовіруси. Серед госпіталізованих із ГКІ дітей ротавіруси виділяють від 22 до 39 %.

В основі патогенезу вірусних гастроентеритів лежить запальний процес, до якого залучаються оболонки тонкого кишечника та/або шлунка. Як відомо, запалення, викликане інфекційним процесом, являє собою складну реакцію вродженої імунної системи у васкуляризованих тканинах, що полягає в акумуляції й активації імунокомпетентних лейкоцитів та білків плазми переважно у місцях проникнення інфекції, впливу токсину або пошкодження клітин [20]. Хоча запалення служить захисною функцією в боротьбі з інфекціями і сприяє відновленню тканин, воно також може викли-

кати пошкодження тканин і захворювання. З огляду на це вплив на вираженість кишкового запалення шляхом врівноваження про- та протизапальних цитокінів пропонується окремими дослідниками як один із можливих способів лікування захворювань кишечника [16]. Відомо, що макрофаги як основні тканинні фагоцити моноцитарного походження відіграють важливу роль у механізмах уродженої й адаптивної імунної відповіді [12]. Вони активуються під впливом мікробних метаболітів (зокрема, ендотоксинів), молекул, таких як ліганд CD-40, а також Т-клітинних цитокінів (інтерферон α).

Показано також, що інтерферон α суттєво підвищує активність макрофагів та природних кілерів стосовно різних клітин-мішеней, інфікованих вірусом. Адже відомо, що інтерферони (від англ. interfere with — заважати) становлять собою особливий вид імунної «зброї» організму. Це група білків із М 20–80 кДа, що представлені близько 146 амінокислотними залишками, які виробляються в організмі у відповідь на вторгнення вірусів та роблять клітини несприйнятливими до їх впливу. Інтерферони належать до видоспецифічних цитокінів, становлячи собою групу біологічно активних білків і/або глікопротеїдів, синтезованих клітинами в процесі імунної реакції у відповідь на вплив стимулюючих агентів. Подібно до інших цитокінів специфічні захис-

© Колоскова О.К., Білоус Т.М., Гарас М.Н., 2014

© «Актуальна інфектологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

ні ефекти інтерферонів також реалізуються через каскади проведення сигналів.

У свою чергу, активовані макрофаги можуть виділяти про- та протизапальні речовини, які виступають основними складовими цитокинів, що регулюють місцеві запальні реакції [14].

Важливість механізмів імунного захисту, наприклад, при вірусних кишкових інфекціях, зумовлена як клітинними, так і гуморальними реакціями, включаючи цитокиновий каскад та синтез інтерферонів. Відомо, що цитокини відіграють ключову роль у патофізіології ротавірусної інфекції, так що зміни в їх активності можуть впливати на процеси видужання й репарації кишечника. Разом із тим роль конкретних імуноглобулінів (Ig) у захисті від ротавірусів залишається дискусійною. Численні клінічні дослідження, проведені на пацієнтах із природним перебігом даної інфекції, а також на добровольцях, яким вводили збудник, показали, що антитіла до вірусу можуть бути пов'язані з імунним захистом, але вони його забезпечують не послідовно. У цілому ж ефективний захист слизової оболонки кишечника при вірусних діареях визначається збалансованою відповіддю всіх ланок місцевого імунітету, проте провідна роль, на думку багатьох авторів, належить sIgA [18], що давно визнаний компонентом першої лінії захисту кишкового епітелію від інтервенції кишкових патогенів і токсинів.

Синтез специфічних sIgA залежить від функції клітин пейєрових пляшок, активності антигенпрезентувальних клітин, зокрема дендритних, активації Т-лімфоцитів і, насамкінець, В-клітинної рекомбінації у клас лімфоїдної тканини кишечника (GALTs), брижових лімфатичних вузлів і, можливо, lamina propria [13, 17]. Ізольовані лімфоїдні фолікули тонкого і товстого кишечника також беруть участь в індукції імунних відповідей слизових оболонок [19]. Недостатність даного компонента імунного захисту призводить до колонізації слизової оболонки кишечника патогенними мікроорганізмами, підвищеного потоку алергенів крізь епітеліальний бар'єр та, як наслідок, підвищення навантаження на «другу лінію» захисту [4]. До такого стану може призвести дистрофічний чи атрофічний стан епітелію, який, зокрема, здатні провокувати вірусні збудники (наприклад, ротавірус), адже відомо, що синтез sIgA напряму пов'язаний зі станом кишкового епітелію. Останніми роками з'явилися докази того, що sIgA впливає на склад кишкової мікробіоти, сприяє поглинанню та доставці антигенів із просвіту кишечника і впливає на перебіг запальних реакцій у відповідь на інвазію патогенних бактерій і потенційних алергенів.

Ослаблення бар'єрної функції кишечника внаслідок зниження концентрації даного імуноглобуліну може призводити до формування хронічного запального процесу, розвитку вторинного бактеріального запалення, ускладненого перебігу вірусних діарей тощо. Адже відомо, що в сучасних умовах численні гострі кишкові інфекції набули ряду особливостей. Вони полегають у переважанні мікст-інфекцій, зниженні імун-

них механізмів захисту та затяжному перебігу інфекційно-запального процесу.

У ряді робіт описана роль декретованих плазматичними клітинами, розташованими у власній пластинці кишечника, полімерних IgA, що беруть участь у підтримці цілісності епітелію в умовах щільного контакту з кишковими антигенами. Контроль над кількістю антигена підтримується, зокрема, шляхом піноцитозу. Це поглинання активує функції полімерних IgA, синтезованих запрограмованими плазматичними клітинами власної пластинки. Полімерні IgA зв'язуються з базолатеральними рецепторами ентероцитів і транспортуються крізь епітелій у просвіт мікроросинок [11]. У своїй полімерній формі IgA здатні ефективно склеювати антиген на поверхні просвіту. Таким чином, виділення маркерів кишкових інфекцій відбувається по мірі оновлення злушеного кишкового епітелію, коли антигени виділяються в просвіт кишки у вигляді залишків — вільних ліпополісахаридів або у зв'язаному з секреторним IgA вигляді.

На додаток до унікальної відповіді sIgA на проникнення антигенів та/або патогенів неспецифічні інтестинальні функції також сприяють зменшенню мікробного навантаження на організм. Ці неспецифічні кишкові фактори включають кислотність шлункового соку, слизу, травних ферментів і перистальтику.

Отже, десквамативні процеси у слизовій оболонці кишечника, що виникають у процесі вірусних інфекцій, створюють передумови до зниження місцевого протиінфекційного захисту. Це поряд із сучасними особливостями збудників та імунологічної толерантності сприяє ускладненому та затяжному перебігу секреторних діарей.

Разом із тим останніми роками отримані докази різноманітного характеру патогенних впливів білків, що продукує ротавірус, на синтез інтерферонів в організмі. З урахуванням провідної ролі системи інтерферону у противірусному захисті організму комплексне лікування гострих вірусних діарей повинно включати препарати, що мають інтерферон-індукуючий ефект. Система інтерферонів є універсальним фактором як неспецифічної резистентності, так і імунорегуляції, функціональна недостатність і порушення синтезу якої обумовлює патогенетичну основу великого числа процесів — запалення, імунопатологічних реакцій, порушень репарації.

Активне вироблення інтерферону — запорука стійкості організму до виникнення вірусних інфекцій або швидкої локалізації вогнища інфекції у випадку його виникнення. Інтерферони — найважливіші фактори природного імунітету, важлива складова першої лінії протиінфекційного захисту. Особливе місце інтерферони займають і тому, що індукція їх синтезу, насамперед натуральними кілерами, клітинами моноцитарного ряду, а також дендритними клітинами, передують формуванню специфічних імунних реакцій, як це чітко було показано при ряді вірусних інфекцій. Противірусний ефект інтерферонів зумовлений синтезом та активацією внутрішньоклітинних ферментів,

що гальмують утворення вірусних білків — складових оболонки, капсиду, геному (ДНК, РНК) і тим самим руйнують вірусні РНК. Перевагою інтерферонів є неспецифічний протівірусний ефект, тобто з однаковою силою вони впливають на будь-які віруси незалежно від виду збудника. Так, під час перебігу ротавірусних гастроентеритів підвищений вміст інтерферону гамма мав обернений зв'язок із вираженістю і тяжкістю основних клінічних симптомів (діарея, блювання), що зумовлює вагомість даного компонента протівірусного захисту, вплив на який дозволить полегшити перебіг ротавірусної інфекції у дітей [15]. Але з огляду на те, що для адекватного впливу препаратів інтерферону необхідна їх експозиція не менше 4 годин, а ентеральні форми видаються малоєфективними у дітей із вірусними гастроентеритами, особливу увагу привертають препарати, що здатні впливати на синтез інтерферону в організмі людини. Серед них особливо цікавим є вітчизняний препарат Субалін.

Субалін сухий являє собою мікробну масу живої антагоністично активної культури *Bacillus subtilis*, що справляє антивірусний, антибактеріальний та імунотулювальний ефект. Лікувальну дію Субаліну визначають живі бактерії, що мають високу антагоністичну активність стосовно патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і сприяють нормалізації якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори. Протівірусна активність препарату полягає у здатності самостійно виробляти α -2-інтерферон.

Препарат Субалін як пробіотик належить до групи антагоністів, що здатні до самоелімінації. Безпечність та ефективність даного пробіотика в лікуванні ряду інфекційних захворювань доведена дослідженнями, проведеними останніми роками [7]. Перспективність застосування Субаліну полягає в тому, що бактерії роду *B. subtilis*, які входять до його складу, є дуже поширеними в природі, у тих об'єктах, з якими контактує людина (вода, повітря, харчові продукти), а отже, постійно надходять в організм і беруть участь у регуляції складу мікрофлори кишечника. Дані антагоністичні бактерії є стійкими до літичних і травних ферментів, зберігають життєздатність уздовж усього шлунково-кишкового тракту, таким чином, аеробні спороутворювальні бактерії роду *Bacillus* є вагомою складовою екзогенної мікрофлори. Як біопрепарати ці бактерії мають цілий ряд переваг [6].

Не менш важливою уявляється протівірусна та імунотулююча властивості Субаліну. Здатність даного препарату впливати на синтез інтерферону доведена в експерименті, а також *in vitro* та в дослідженнях на добровольцях [10].

Альфа-2-інтерферон, що синтезується *Bacillus subtilis* у процесі презентації антигена Th0-лімфоцитам, індукуює експресію специфічного рецептора ІЛ-12, що стимулює рецептор ІЛ-18 на Т-лімфоцитах, що, у свою чергу, так само синтезується *B. subtilis* при ІФН- β , що є необхідним для розвитку Th-1-імунної відповіді та активації макрофагів. Завдяки протівірусній ефективності, зумовленій інтерфероногенними власти-

востями, пробіотик Субалін виявився ефективним в офтальмології [8], у лікуванні вірусних гепатитів [3, 9] та гострих кишкових інфекцій [1] у дітей, у клініці лор-хвороб [5] тощо.

Щодо лікування вірусних кишкових інфекцій у дітей, цікавим є саме поєднання здатності Субаліну до посиленого синтезу позаклітинного α -2-інтерферону людини при збереженні високої антагоністичної активності щодо патогенних та умовно-патогенних збудників.

З огляду на патогенез захворювання, комплексну дію та практичний досвід застосування препарату при вищезазначеній патології [1] Субалін може розглядатись як важлива частина комплексного лікування пацієнтів із діареями вірусної природи.

Список літератури

1. Актуальні питання гострих кишкових інфекцій в останні роки / А.І. Бобровицька, Т.А. Беломеря, А.Н. Данилюк [та ін.] // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 1 (2). — С. 97-103.
2. Вирусные диареи у детей: особенности клинической картины, диагностика, современные подходы к терапии / С.А. Крамарев, О.В. Выговская, Л.А. Большакова [и др.] // Дитячий лікар. — 2014. — № 3-4 (32-33). — С. 3-10.
3. Єршова І.Б. Особливості кишкового мікробіоценозу при вірусних гепатитах і можливості його корекції / І.Б. Єршова // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 2 (3) — С. 97-103.
4. Ивашкин В.Т. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника // В.Т. Ивашкин, Н.Л. Денисов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — № 6. — С. 12-16.
5. Лупырь А.В. Возможности применения бактериальных иммуномодуляторов при полипозном риносинусите / А.В. Лупырь // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 63-68.
6. Пробиотик субалин — принципиально новый подход к лечению бактериальных и вирусных инфекций / И.Б. Сорокулова, С.Л. Рыбалко, А.А. Руденко [и др.]. — К.: ДИА, 2007. — 36 с.
7. Псахис И.Б. Современные возможности и перспективы использования пробиотиков группы самоэлиминирующихся антагонистов в терапии инфекционных заболеваний / И.Б. Псахис, Т.Е. Маковская // Здоровье ребенка. — 2014. — № 4 (55). — С. 132-136.
8. Сакович В.Н. Изучение эффективности применения пробиотика Субалина в комплексном лечении больных передними увеитами / В.Н. Сакович, З.И. Аль-Кайяли Фади // Офтальмология. Восточная Европа. — 2013. — № 2 (17). — С. 137-143.
9. Соцька Я.А. Вплив комбінації лаферобіону та субаліну на фагоцитарну активність моноцитів у хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності / Я.А. Соцька // Укр. мед. альманах. — 2010. — Т. 13, № 6. — С. 143-146.
10. Теоретичне обґрунтування і практика застосування бактерій роду *Bacillus* для конструювання нових пробіотиків: Автореф. дис... д-ра біол. наук: 03.00.07 / І.Б. Сорокулова; НАН України. Ін-т мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного. — К., 1999. — 36 с.

11. Allan W. *Development of the Intestinal Mucosal Barrier* / W. Allan // *Walker Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2002. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. 33-39.

12. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system* / A.K. Abbas, A.H. Lichtman. — W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2001. — 309 p.

13. Brandtzaeg P. *Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation* / P. Brandtzaeg // *Immunol. Invest.* — 2010. — Vol. 39. — P. 303-355.

14. Cross M.L. *Can immunoregulatory lactic acid bacteria be used as dietary supplements to limit allergies?* / M.L. Cross, H.S. Gill // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2001. — Vol. 125. — P. 112-119.

15. *Cytokines as Mediators for or Effectors against Rotavirus Disease in Children* / B. Jiang, L. Snipes-Magaldi, P. Dennehy [et al.] // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. — 2003. — Vol. 10, № 6. — P. 995-1001.

16. Isolauri E. *Probiotics in human disease* / E. Isolauri // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 1142-1146.

17. He B. *Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL* / B. He, W. Xu, P.A. Santini [et al.] // *Immunity*. — 2007. — Vol. 26. — P. 812-826.

18. Mantis N.J. *Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut* / N.J. Mantis, N. Rol, B. Corthesy // *Mucosal Immunology*. — 2011. — Vol. 4, № 6. — P. 603-611.

19. Newberry R.D. *Organizing a mucosal defense* / R.D. Newberry, R.G. Lorenz // *Immunol. Rev.* — 2005. — Vol. 206. — P. 6-21.

20. *Stimulation of the Secretion of Pro-Inflammatory Cytokines by Bifidobacterium* / S.F. He, H. Morita, A.C. Ouwehand [et al.] // *Microbiol. Immunol.* — 2002. — Vol. 46, № 11. — P. 781-785.

Отримано 03.11.14 ■

Колоскова Е.К., Белоус Т.М., Гарас Н.Н.
Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ СПОРООБРАЗУЮЩИХ БАЦИЛЛ, СПОСОБНЫХ К САМОЭЛИМИНАЦИИ

Резюме. В статье продемонстрирована эффективность Субалина как пробиотика, который относится к группе антагонистов, способных к самоэлиминации. Субалин является рекомбинантным бациллярным пробиотическим штаммом, одна доза которого содержит $1 \cdot 10^9 - 8 \cdot 10^9$ живых микробных клеток *B.subtilis* 23-35/105, полученных путем введения плазмидной ДНК. Это приводит к усиленному синтезу внеклеточного α -2-интерферона человека при сохранении высокой антагонистической активности исходного штамма в отношении патогенных и условно-патогенных возбудителей. Благодаря противовирусной эффективности, обусловленной интерферогенными свойствами, пробиотик Субалин оказался эффективным в офтальмологии, лечении вирусных гепатитов и острых кишечных инфекций у детей. Лечебное действие Субалина определяют живые бактерии, обладающие высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и способствующие нормализации качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Назначение Субалина оптимизирует эффективность комплексного лечения вирусных заболеваний у детей, в частности, вирусных гастроэнтеритов.

Ключевые слова: дети, вирусные диареи, Субалин.

Koloskova O.K., Bilous T.M., Haras M.N.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF OPTIMIZATION OF TREATMENT FOR VIRAL DIARRHEAS IN CHILDREN WITH SPORE-FORMING SELF-ELIMINATING BACTERIA

Summary. This article has shown efficacy of Subalimum as probiotic drug that belongs to a group of self-eliminating antagonists. Subalimum is a recombinant bacillary probiotic strain, one dose of which contains $1 \cdot 10^9 - 8 \cdot 10^9$ living microbial cells of *B.subtilis* 23-35/105, obtained by the introduction of plasmid DNA. This results in increased synthesis of extracellular α 2 human interferon with high antagonistic activity of master strain against pathogenic and opportunistic microorganisms. Due to antiviral efficacy conditioned by interferon-inducing properties, probiotic agent Subalimum was effective in ophthalmology, in the treatment of viral hepatitis and acute intestinal infections in children. Therapeutic effect of Subalimum is determined by living bacteria, which have a high antagonistic activity against pathogenic and opportunistic microorganisms and promote normalization of qualitative and quantitative composition of intestinal microflora. Prescription of Subalimum improves the efficacy of integrated treatment for viral diseases in children, in particular viral gastroenteritis.

Key words: children, viral diarrheas, Subalimum.