

А.М. Печінка

НОВІ МОЖЛИВОСТІ СЕЗОННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Проведене дослідження стосовно ефективності пробіотика «екстралакт» для профілактики сезонної захворюваності ГРЗ серед працівників інфекційних відділень. Виявлено високий профілактичний ефект екстралакту.

Ключові слова: профілактика, ГРЗ, пробіотик.

Профілактика ГРЗ має велике значення для сучасного суспільства, адже на них припадає чи не найбільша частка фінансових та матеріальних втрат внаслідок тимчасової непрацездатності. Суттєвими є й людські втрати.

Якщо питання профілактики за допомогою профілактичних щеплень грипу А і В певною мірою вирішене, то профілактика інших ГРЗ, а їх є сотні, залишається проблемою. З огляду на значне домінування ГРЗ не грипозної етіології в останні десятиліття та відсутність можливості створення профілактичної вакцини, все частіше постає проблема пошуків інших підходів до цієї важливої проблеми.

Серйозним здобутком стало створення групи препаратів – стимуляторів утворення ендогенного інтерферону та імуномодуляторів. Саме вони дозволяють проводити ефективну сезонну профілактику не лише грипу, а й інших ГРЗ. Вони блокують першу фазу взаємодії вірусу з чутливою клітиною, яка є універсальною для усіх вірусів респіраторної групи. Найзручнішим та найефективнішим з них є тилорон. Здавалося б, проблема вирішена, однак є кілька суттєвих моментів:

- існують генетичні обмеження дії таких препаратів: близько 10 % осіб у людській популяції не реагують посиленням виділення інтерферонів на введення цих засобів;
- вікові обмеження – дитячий вік до 6-7 років та особи похилого віку, останні в силу вікової інволюції недостатньо реагують на такі лікарські засоби;
- особи, що мають автоімунні захворювання, не можуть тривалий час застосовувати ці засоби.

Тому триває пошук інших, не менш ефективних, засобів профілактики ГРЗ. На цьому шляху все частіше привертають увагу пробіотики як препарати імуноотропної дії. Про імуностимулюючий вплив пробіотиків уже відомо чимало часу. З'явилися повідомлення про успішне застосування пробіотиків для профілактики та лікування ГРЗ у дітей, бактерійних ГРЗ, гнійних отитів у дітей [1-3]. Періодично з'являються подібні публікації і щодо людей старшого віку, хоча відзначається лише легший та коротший перебіг ГРЗ [4]. В усіх випадках до їхнього складу входили лактобактерії. Певно, що механізм їхньої дії складний, який реалізується не лише через вплив на імунну систему, а й покращення органної взаємодії у системі органів травлення, серед яких печінка та підшлункова залоза мають провідне значення. Адже їхня участь у зменшенні метаболічної ендогенної інтоксикації та умов функціонування інших органів та систем незаперечна.

Дослідженнями останніх років доведено, що мікроекологічна система людського організму включає в себе сотні різноманітних видів, загальна кількість яких досягає 10^{15} клітин, що у 20 разів більше кількості соматичних клітин людського організму [4]. Людина контактує з навколишнім середовищем, його мікро- та макробіоценозами, поверхнями так званих мікробіотопів людського організму, яких виокремлюють 4 основних: травний тракт – 60 % мікрофлори; верхні дихальні шляхи та ротова порожнина – 15-16 %; уrogenітальний тракт – 11 %; шкіра та її деривати – 13-14 %.

Мікробіоценоз – мікроекологічна система, що склалася у процесі еволюції і відповідає за взаємодію організму людини з іншими біологічними мікросистемами та збереження внутрішнього гомеостазу.

Видовий, чисельний склад та інфраструктура мікробіотопів суттєво розрізняються між собою у цілому і в окремих своїх частинах, залежно від функціональних особливостей. Однак провідною

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

системою, від якої часто залежить і стан інших систем, є травний тракт, в якому зосереджена основна біомаса мікробних тіл. Кількість її збільшується у напрямку стравохід – шлунок – тонка кишка – товста кишка.

Видовий склад мікроорганізмів на різних рівнях травного тракту залежить від 2 основних чинників: рН кишкового вмісту та наявності кисню.

Тому для травного тракту властиве «по поверхове» розселення різних видів мікроорганізмів: найвище розташовані аероби, нижче – факультативні аероби, найнижче – суворі анаероби. Якісний склад є таким: облигатні анаероби, переважно біфідобактерії – 80 %; облигатні аероби (*E.coli*, лактобактерії, ентеробактерії) – 8-9 %; транзитори мікрофлора – 1-2 % [5, 6].

Практично невивченим є вміст інших мікроорганізмів, які мають бути і в нормі – гриби, рикетсії, віруси. Так само залишається поки що невідомим їхній внесок у функціонування мікробіотопів організму.

Нормальна мікрофлора колонізує поверхню слизової оболонки кишки, створюючи пристінкову (мукозну) мікрофлору, та просвіт кишечника (порожнинна мікрофлора), кожна з яких спричинює свій спектр фізіологічних впливів, однак найбільше значення має саме пристінкова кооперація мікроорганізмів.

Функції біфідо- та лактобактерій:

- займають провідне місце у підтриманні балансу та стабілізації місцевого гомеостазу, визначаючи основні «ніші» для існування інших мікроорганізмів;
- продукують молочну кислоту, визначаючи цим рН у певному відділі кишечника;
- продукують бактеріоцини, лізоцим, інші бактерицидні речовини, яким властива антимікробна дія проти умовно патогенних та патогенних видів кишкової мікрофлори (пропіоніни, лактоцини, коліцини, коротколанцюжкові жирні кислоти); останні часто входять до складу так званої транзиторної мікрофлори;
- існують, певно, й інші механізми, завдяки яким їм притаманні сильні антагоністичні властивості по відношенню до умовно патогенних і патогенних бактерій, чим запобігають їхній колонізації та розвитку патологічного процесу;
- теплове та енергетичне забезпечення епітелію кишечника;
- підтримання іонного гомеостазу та перистальтики;
- виведення з організму різноманітного походження субстратів;

- утворення сигнальних молекул та нейротрансмітерів (γ -оксимасляна кислота та ін.), які приймають участь в регуляції перистальтики, його больової чутливості під час несприятливих впливів на кишечник;

- стимуляція та підтримання «у тонусі» імунної системи – активація лімфопроліферативної відповіді Т- та В-лімфоцитів, стимуляція генерації цитотоксичних лімфоцитів, посилення цитотоксичності природних кілерів та макрофагів, формування місцевого імунітету (макрофаги, секреторні імуноглобуліни А, утворення нормальних імуноглобулінів); підтримка системи захисту людини у стані праймування (субактивації), стимуляція антитілоутворення, що забезпечує швидку імунну відповідь;

- екранування епітеліальних рецепторів адгезії, участь у постійному оновленні епітелію слизової оболонки кишечника;

- підтримання стійкості та колонізаційної резистентності до мутагенів епітеліальних клітин, пригнічення розмноження патогенних мікроорганізмів та їхньої адгезії на епітелії;

- феномен молекулярної мімікрії для «перехоплення» вірусів та виведення їх з кишечника;

- постачання субстратів глюконеогенезу та літогенезу;

- підтримання фізико-хімічного гомеостазу у преепітеліальній зоні;

- участь у протипухлинному нагляді;

- синтез та постачання вітамінів;

- конкурують у кишечнику з патогенними мікроорганізмами за аргінін, треонін, аспарагінову кислоту, серин, за екологічні біологічні ніші;

- беруть участь у метаболізмі білків до дрібних пептидів та амінокислот, за рахунок бактерійних уреаз – у метаболізмі сечовини, деградації та синтезі ліпідів;

- утворення жирних кислот, що сприяє енергетичному забезпеченню епітеліоцитів, прискорення їхньої регенерації;

- руйнування та виведення з організму токсинів, мутагенів, алергенів, канцерогенів, підвищення резистентності епітелію до них [5-7].

Крім того, біфідобактерії запобігають проникненню патогенів у слизову оболонку та внутрішні органи за рахунок колонізаційної резистентності.

Для лактобактерій властива ще й нейтралізація дії фенольних ферментів, які підтримують розмноження ракових клітин у кишечнику, перешкоджаючи таким чином розвитку раку товстої кишки і молочної залози.

Нормальна мікрофлора не просто перебуває на поверхні слизових оболонок, шкіри, вона вкладається у високоорганізований екзополісахаридний матрикс і утворює біологічно активну плівку (біоплівку). До її складу входять також секреторні імуноглобуліни А, бактерійні метаболіти. Ця плівка не є суто механічним утворенням, а являє собою щось схоже на більш високоорганізований організм. Вона значно підвищує резистентність оболонок організму до впливу несприятливих чинників фізичної, хімічної та біологічної природи порівняно з вільноживучими бактеріями кишкового хімусу.

Зміни у складі мікрофлори кишечника відбуваються протягом усього життя людини, у цілому вони короткочасні та мають ліквідний характер. Однак зростаючий вплив ендогенних та екзогенних чинників на склад кишкової мікрофлори не лише порушує перебіг фізіологічних процесів, а й призводить до розвитку патологічних станів. До чинників ризику дисбіозу відносять: клімато-географічні, у тому числі й особливості харчування; санітарно-гігієнічні (промислові отрути, радіація, склад води тощо); різноманітні гастроентерологічні та інфекційні захворювання, імунні порушення, надмірне застосування будь-яких ліків, інші захворювання тощо.

Особливо швидко та несприятливо такі порушення перебігають у дітей, адже у них відбувається формування кишкового біоценозу на тлі ферментативної та імунної незрілості кишечника, а також у старечому віці, коли розвивається вікове ослаблення ферментативної та імунної системи, порушення мікроциркуляції з розвитком хронічних ішемічних процесів тощо.

Зміни бактерійної мікрофлори кишечника, які виникають під впливом різноманітних чинників, позначають терміном «дисбактеріоз». Часто застосовують термін «дисбіоз», проте під ним розуміється більш широкий спектр мікроорганізмів (віруси, рикетсії, гриби), які ще не вивчені. Тому, з одного боку, другий термін точніше відображає сутність процесу і є правильнішим, з іншого – ця «інша» мікрофлора практично не вивчена, і ми можемо говорити про неї суто теоретично.

Розвиток тих чи інших захворювань, насамперед травного тракту, завжди супроводжується дисбіотичними процесами (причому іноді важко сказати, що є первинним, а що – вторинним), а дисбіотичні процеси закріплюють їхнє існування. Це «зачароване коло» і перетворило практично будь-яке захворювання травного тракту на хронічне.

Таким чином, мікрофлора організму людини є чи не найважливішим чинником її виживання як виду. Активаційний вплив на імунну систему, порушення його при дисбактеріозі спричинило появу думки про можливість застосування препаратів для лікування дисбактеріозу з метою профілактики ГРЗ.

Мільярди бактерій, що містяться у кишечнику в нормі, свідчать про необхідність застосування великих доз біфідобактерій для отримання ефекту. Так, лікувально-профілактична доза деяких пробіотиків сягає 2-3 млрд бактерій. Однак, на нашу думку, важлива не лише доза, а й метаболічна активність культури бактерій, яку неможливо визначити з інструкції. Не менш важливе значення має й вид бактерій, що вводяться.

Можна припустити, що біфідобактерії, кількість яких рішуче переважає усі інші, є свого роду основним структурно-функціональним «наповнювачем» цього важливого утворення під назвою «біоценоз», відповідно і виконує основні відомі нам функції, у тому числі й взаємодії з імунною системою. Інша справа, лактобактерії, яких у кишечнику значно менше – усього кілька відсотків. Швидше за все саме вони виконують основні регуляторні функції в пристінкових біоплівках.

Тому й було застосовано препарат з помірною дозою лактобактерій, однак з комплексом речовин, ферментів, які б сприяли «укоріненню» бактерійної маси.

Для дослідження було застосовано вітчизняний препарат «Екстралакт», до складу якого входять [8]:

- бактерії родини *Lactobacillus* – 100 млн КУО/г живих бактерійних клітин;

- комплекс активованих біополімерів природного походження (целюлоза, геміцелюлоза, пектин, лігнін), які здатні утримувати воду, кількість якої у 5 разів перевищує їхню сумарну масу. За рахунок цього нормалізується транзит кишкового вмісту, зникають закрепи. Целюлозі та лігніну властива виражена сорбуюча дія по відношенню до цілої низки екзо- та ендотоксинів, що спричинює дезінтоксикаційний ефект. Вони також сорбують жовчні кислоти (зниження холестерину в крові, покращення колоїдної стабільності жовчі). Сорбція низки компонентів їжі (вуглеводів, тригліцеридів, холестерину) сприяє зниженню їхнього рівня у крові, зменшуючи таким чином потребу в інсуліні у хворих на цукровий діабет.

Пектин:

- активно зв'язує іони важких металів з утворенням міцних комплексів і виведенням з організму;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- він є чудовим живильним середовищем для облигатної нормальної мікрофлори у кишечнику. Продукти бактерійного метаболізму пектину (органічні кислоти) знижують рН у кишечнику, пригнічуючи таким чином розмноження патогенної мікрофлори;

- перетворюють токсичний аміак у розчинний іон амонію;

- перешкоджають бактерійному утворенню гістаміну. Останній є одним з провідних медіаторів алергії.

Ферменти протеаза і ліпаза:

- беруть участь у перетравлюванні білків і жирів, частково компенсують зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, яка часто формується в осіб середнього і старшого віку внаслідок хронічного панкреатиту; при цьому не порушується вироблення власних ферментів за рахунок іншого походження цих ферментів.

Крім того, комплекс вітамінів А, В₂, С, Е, РР бактерійного походження приймає участь у різних обмінних процесах в організмі людини.

Таким чином, екстралакт містить у своєму складі необхідні у лікуванні дисбіотичних станів чинники.

Для капсулювання та створення умов максимальної біодоступності компонентів була застосована сучасна біотехнологія, в якій комплекс активованих біополімерів формує тривимірну захисну транспортну матрицю, що захищає лактобактерії від впливу кишкового соку. Розгортання матриці і вивільнення лактобактерій відбувається у кишечнику поступово, що зумовлює пролонговану дію засобу.

Протипоказаннями до застосування екстралакту є гострий панкреатит, калькульозний холецистит, кровотеча з травного тракту, кишкова непрохідність, підвищена чутливість до компонентів препарату.

З огляду на вищевказане, на початку сезону підвищеної захворюваності на ГРЗ, в тому числі грип, 2010-2011 рр. було проведено пілотне дослідження щодо можливої ефективності пробіотика «Екстралакт» у профілактиці ГРЗ.

Пацієнти і методи

Дослідження проводили на базі інфекційного відділення та відділення інфекційної реанімації. Обидва відділення знаходяться в одному корпусі на одному поверсі, мають спільне приймальне відділення, наскрізний спільний прохід. Пацієнти переміщуються з одного відділення до іншого. Персонал обох відділень постійно співпрацює, практично усі працівники добираються до місця роботи міським та приміським транс-

портом, змінюючи при цьому кілька видів транспорту. Таким чином, можна говорити про рівні умови щодо можливості інфікування.

Основну групу (№ 1) склали працівники відділення інфекційної реанімації, усього 56 осіб, групу порівняння (№ 2) – працівники інфекційного відділення, усього 69 осіб.

За статевою структурою має місце невеличка різниця: в основній групі – 3 чоловіки, у групі порівняння – 1, вікова структура приблизно однакова в обох групах – суттєво переважав середній і старший вік – передпенсійний та пенсійний.

Дозування. «Екстралакт» застосовували залежно від маси тіла: до 70 кг – по 1 капсулі 2 рази на день щоденно протягом 2 місяців, понад 70 кг – по 2 капсули 2 рази на день. Препарат видавався співробітникам старшою медичною сестрою відділення. Якщо виникало захворювання в осіб групи № 1, вони продовжували застосування екстралакту.

Профілактика була розпочата 26-28 січня 2011р., приблизно за 1,5-2 тижні до передбачуваного підвищення сезонної захворюваності на ГРЗ у м. Києві, у міру виходу чергової зміни на роботу. До цього у місті зберігався низький рівень захворюваності на ГРЗ.

Результати досліджень та їх обговорення

Кількість захворілих фіксували протягом періоду застосування, а також 2 тижнів після закінчення, тобто до середини квітня 2011 р. (табл. 1).

Таблиця 1

Захворюваність на ГРЗ працівників відділення інфекційної реанімації та інфекційного відділення, залежно від проведення профілактики екстралактом

Група	На лікарняному листку	Усього днів непрацездатності
№ 1 (n=56)	2 (3,6 %)	11
№ 2 (n=69)	18 (26 %)	127

Серед осіб дослідної групи лікувалися в амбулаторних умовах усього 2 працівники (3,6 %), ГРЗ перебігало у них у середньотяжкій формі, перебували на амбулаторному лікуванні 11 діб.

Серед осіб групи порівняння, які не отримували екстралакт, захворіло 18 працівників, що у 7,2 рази більше, ніж у основній групі. Захворювання також перебігало у середньотяжкій формі, без ускладнень, однак, якщо у дослідній групі тривалість перебування на амбулаторному лікуванні становила у середньому 5,5 доби, то у групі порівняння – 7,2 доби, що також суттєво більше.

42 (75 %) особи з групи № 1 відчули покращення самопочуття на тлі застосування екстралакту, насамперед з боку органів травлення: зникнення гіркоти в роті ранками, печії, нормалізацію випорожнень, менше або не турбував узагалі біль у животі, зникло здуття живота тощо, зменшилась втомлюваність, сонливість, покращилась працездатність. В одній працівниці не відбулося чергове сезонне загострення хронічного обструктивного бронхіту з астматичним компонентом, яке раніше регулярно виникало у неї в березні місяці.

Прихильність до застосування препарату змінилася протягом перших 2-3 тижнів застосування екстралакту, коли з'явилися перші результати його використання. Якщо перші тижні прийому препарату, незважаючи на всю проведену роз'яснювальну роботу, необхідне було постійне нагадування, то швидкий позитивний ефект у 2 співробітників (див. інші ефекти) спричинив суттєву зміну стосовно екстралакту. Після цього учасники дослідження стали самі стежити за прийомом препарату та наявністю у них цього засобу.

Наведені на початку статті ефекти та функціональні «обов'язки» нормальної мікрофлори свідчать, що отримані результати в цілому – очікувані. Однак, подальшого вивчення вимагає ефективність, до кінця не зрозумілі механізми, завдяки яким відбувається покращення імунного статусу. Не виключається, що активується місцевий і системний імунітет, а препарат певним чином спричинює ефект відновлення балансу мікрофлори не лише у біотопах введення, а й в усіх інших.

Характер впливу на імунну систему має, певно, модулювальний ефект, про що свідчить збереження стану ремісії хронічного бронхіту з астматичним компонентом у одній особі з дослідної групи, однак і це вимагає серйозної перевірки. За нашими даними, модулювальний ефект спричинюють далеко не усі пробіотики.

Тобто, подальші дослідження можуть виокремити пробіотики імуностимулювального та імуномодуючого впливу. І це важливо, адже стимуляція імунної системи протягом тривалого часу може мати непередбачувані наслідки, такі пробіотики краще не застосовувати в осіб з алергічними та аутоімунними процесами.

Покращення у 42 % осіб з дослідної групи стану травної системи свідчить, що лише нормалізація мікрофлори кишкового біотопу може зменшувати частоту загострень захворювань травного тракту. Не виключено, що порушення мікрофлори можуть слугувати тригерним чинником виникнен-

ня загострень, але підтвердження цього теж вимагає додаткових досліджень.

Висновок

Пробіотик «Екстралакт» доцільно застосовувати з метою профілактики і, можливо, лікування ГРЗ, однак для уточнення можливих механізмів реалізації ефекту, ймовірних груп ризику, виявлення протипоказань необхідно продовжити дослідження.

Література

1. Probiotic Effects on Cold and Influenza-Like Symptom Incidence and Duration in children / [G.J. Leyer, Li Shuguang, M.E. Mubasher et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124, N 2. – P. 172-179.
2. Rautava S. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Brit. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101, N 11. – P. 1722-1726.
3. Мазанкова Л.Н. Бифиформ: новые аспекты применения при ОРВИ у детей / Л.Н. Мазанкова, Л.А. Павлова, Т.А. Чеботарева // *Перинатология и педиатрия*. – 2007. – № 1(29). – С. 13-18.
4. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study / P. Turchet, M. Laurenzano, S. Auboiron, J.M. Antone // *J. Nutr. Heal. Agin.* – 2003. – Vol. 2, N 7. – P. 75-77.
5. Христин Т.Н. Микробиоценоз кишечника: механизмы развития, клиника дисбиоза и возможная коррекция его нарушений / Т.Н. Христин // *Сучасна гастроентерологія*. – 2010. – № 1 (51). – С. 86-91.
6. Урсова Н. Дисбактериозы у детей / Н. Урсова // *Новости медицины и фармации*. – 2004. – № 6 (146). – С. 13-15.
7. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // *Русс. мед. журн.* – 1998. – Т. 6, № 18. – <http://www.rmj.ru/rmj/16/n18>.
8. Інструкція до застосування препарату «Екстралакт». Затверджено МОЗ України. Гігієнічний висновок №05.08.07/4089 від 02.10.2000 РН ОДЦСМС №0095/003748 від 09.06.97.

NEW FEATURES SEASONAL PROPHYLAXIS OF COMMON COLD AND INFLUENZA-LIKE SYMPTOM

A.M. Pechinka

The study on the effectiveness of probiotic "ekstralakt" for the prevention of seasonal incidence of common cold and influenza-like symptom among employees of infectious units. There are high prophylactic effect of this probiotic.

Key words: prophylaxis, influenza-like symptom, probiotic.

Отримано 29.12.2011 р.