

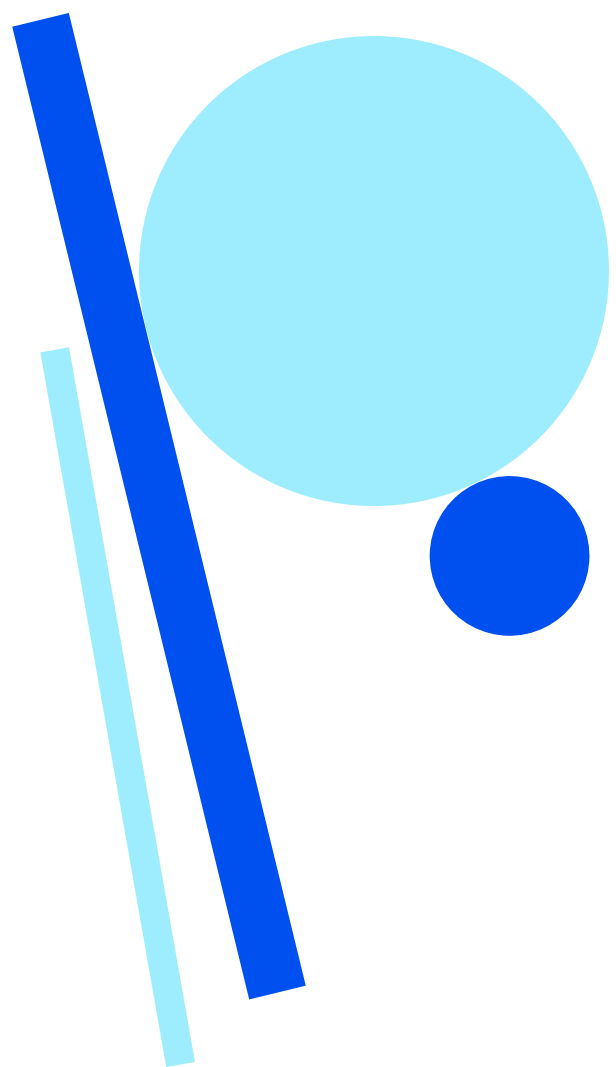
# Prevenција i tretman respiratornih bolesti

*Prim. dr Lili Džilvidžieva*

*Otorinolaringolog*

*Institut za zdravstvenu zaštitu dete i omladine Vojvodine*



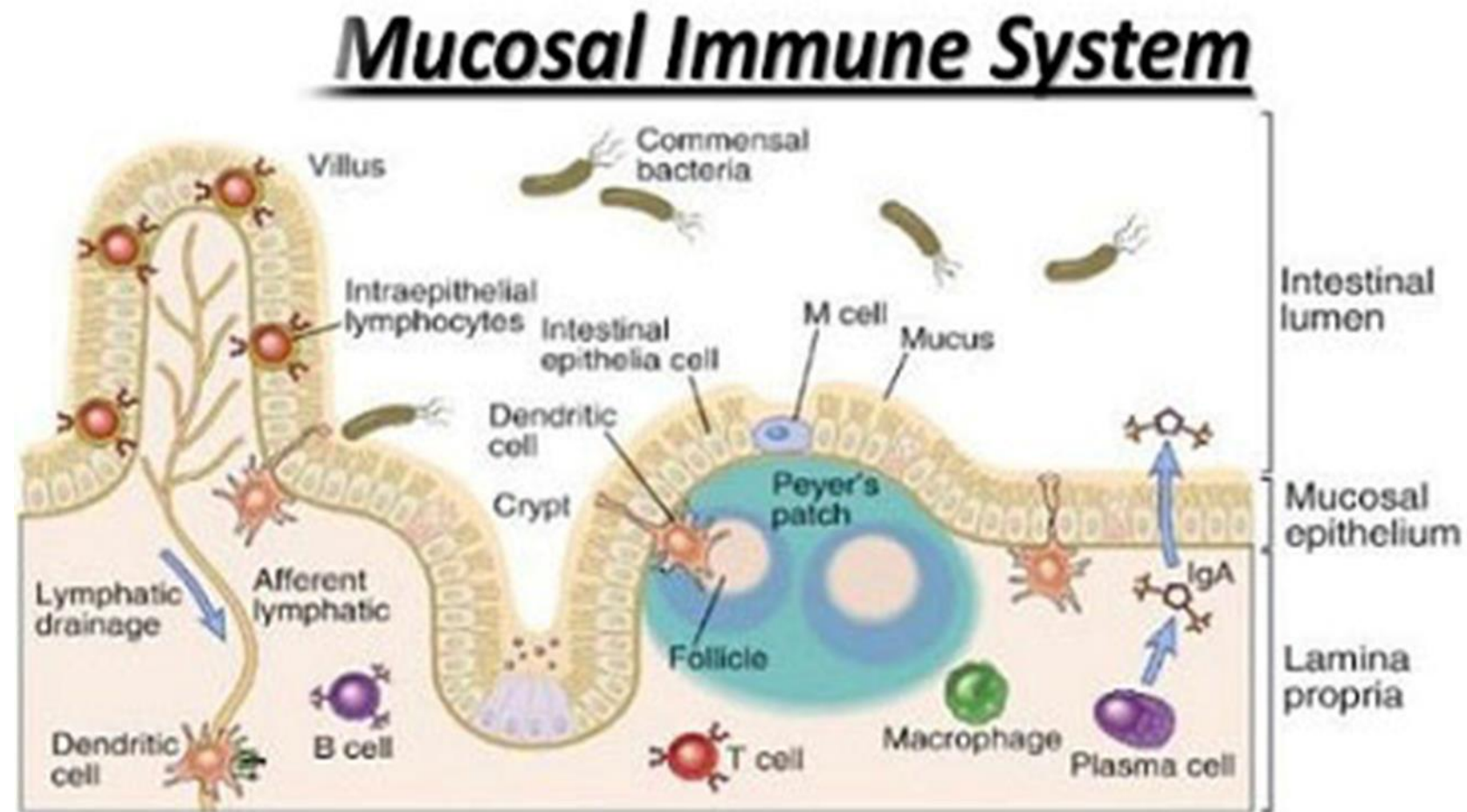


Nos – interaktivni organ

- Uloge nosa
- Disanje na nos je fiziološki oblik disanja
- Rezultira 10-20% većim unosom kiseonika i održavanjem elastičnosti pluća
- Zdrava nosna sluzica ima važnu ulogu u očuvanju imuniteta



# Nosna sluznica ima važnu imunološku ulogu



Imunološka funkcija-funkcija barijere nosa je jedna od najznačajnijih uloga epitela sluznice nosa

Pored uloge barijere sluznica nosa i PNŠ je značajna i sa aspekta imunoodbrane produkcijom imunoglobulina IgA i IgG koji su citotoksični i uništavaju mikroorganizme na svojoj površini

- **Sekretorni IgA čini 50% proteinskog sastava nosnog sekreta**



# Nosna sluznica ima važnu imunološku ulogu

**Nespecifični mehanizmi imunoodbrane nosa uključuju:**

- **Statičke mehanizme (struktura epitela)**
- **Dinamičke (konfiguracija endonazalnog protoka vazduha)**
- **Fizičke i hemijske mehanizme (struktura i sastav nazalnog mukusa, MCK, plazma ekstravazaci**



# Humoralni mehanizmi imunoodgovora nazalne sluznice

podrazumevaju aktivnost nespecifičnih supstanci odbrane  
lokalizovanih u nazalnom epitelu i sekretu:

- Lizozim utiče na peptidoglikane ćelijskog zida gram+ bakterija
- Laktoferin inhibira rast bakterija
- Ologosaharidi vezuju bakterije

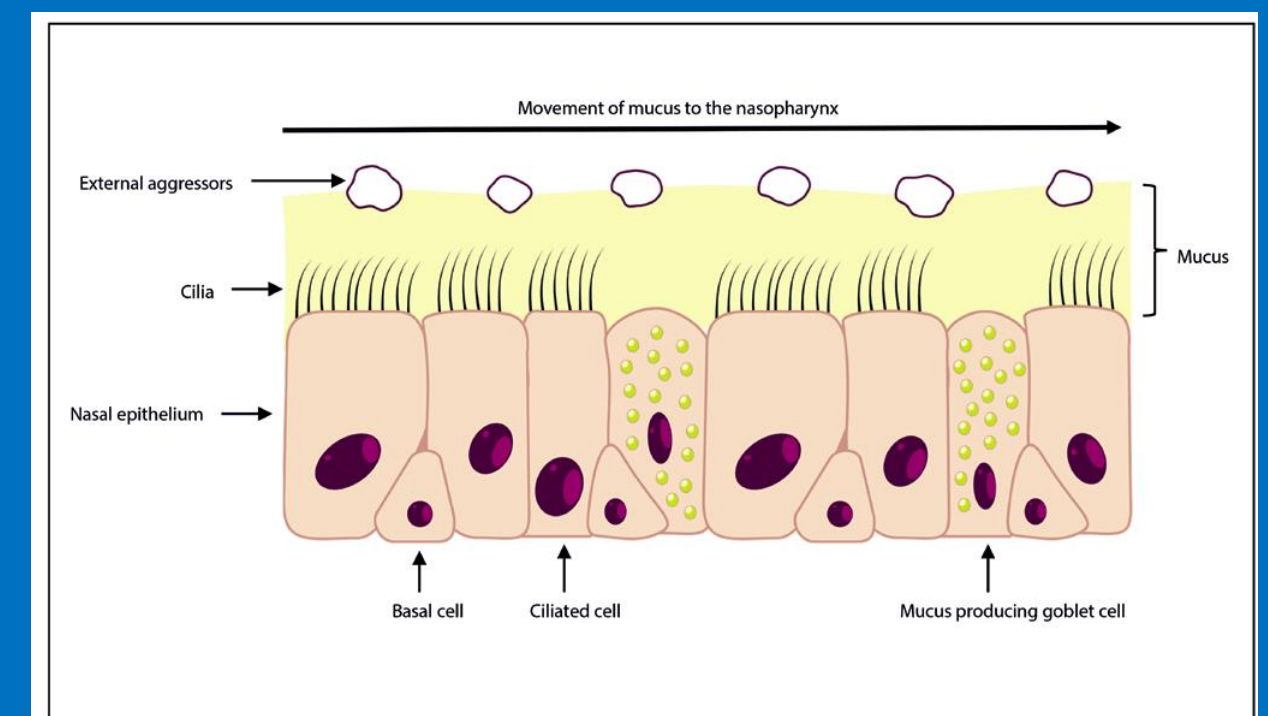
# **Celularna imunodbrana nazalne sluznice:**

- Neutrofilni granulociti stvaraju proteaze i hidrolaze koje razaraju ćelijske membrane bakterija i virusa
  - Protein komplement sistem
    - Kinin kalikrein sistem
    - Intracelularni interferon
    - Monociti i makrofagi

**SPECIFIČNI IMUNOSISTEM SLUZNICE NOSA JE DEO  
LIMFATIČNO-SLUZNIČNOG SISTEMA MALT  
(mucosa-associated-lymphatic tissue)**

- **CILIJE** su specijalizovane ćelije sluznice nosne šupljine.
- Sinhronizovano kretanje cilija pokreće sluz sa zarobljenim česticama ka zadnjoj strani nazofarinksa, tako da se mogu progutati ili iskašljati.
- Mukocilijarno vreme transporta kreće se od 1–10 mm na sat u različitim regionima nosa, u zavisnosti od broja trepljastih ćelija, dužine cilija, učestalosti pokreta cilija i viskoznost sluzi.
- Patogene čestice i alergeni mogu oštetiti aktivnost cilija i mogu dovesti simptoma kao što su kongestija nosa, curenje nosa, koji se šire na druge disajne organe.

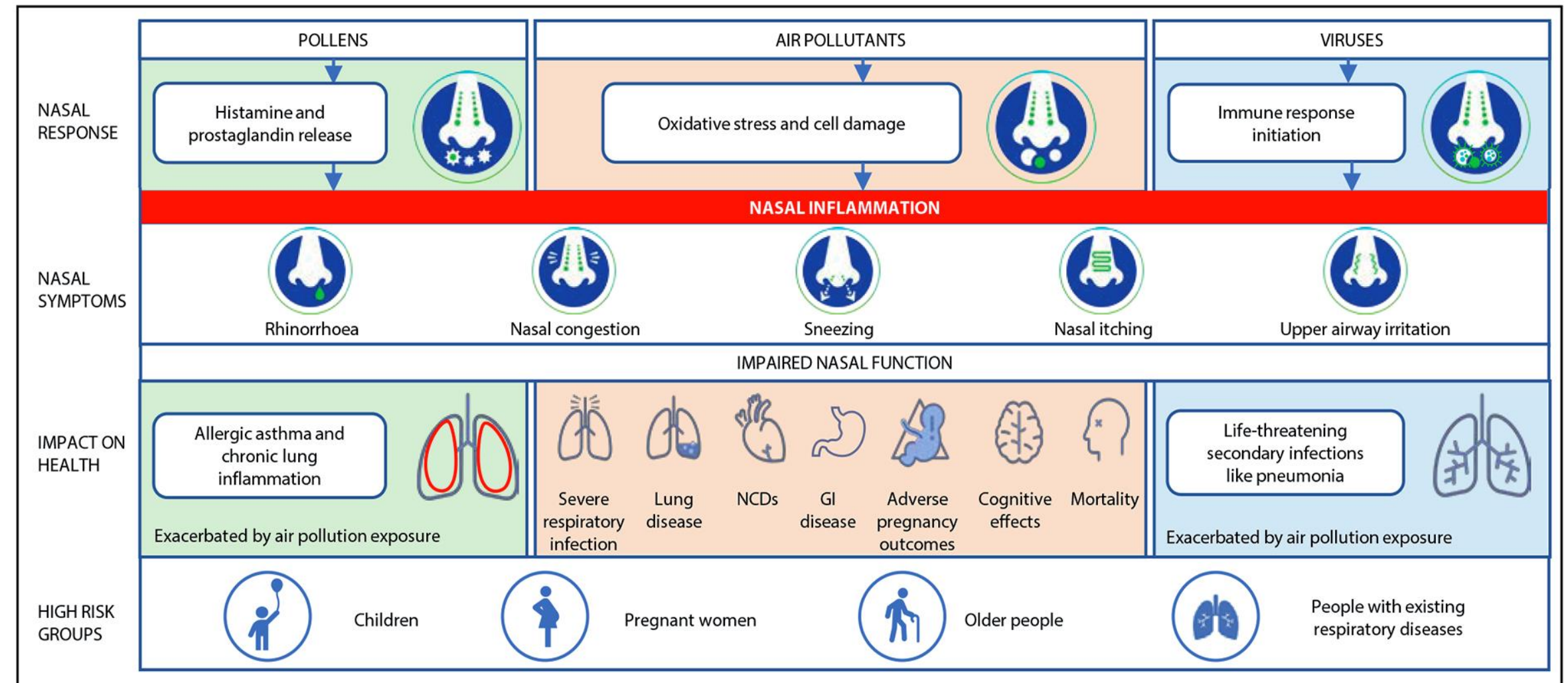
# Mukocilijarni klirens je važan odbrambeni mehanizam



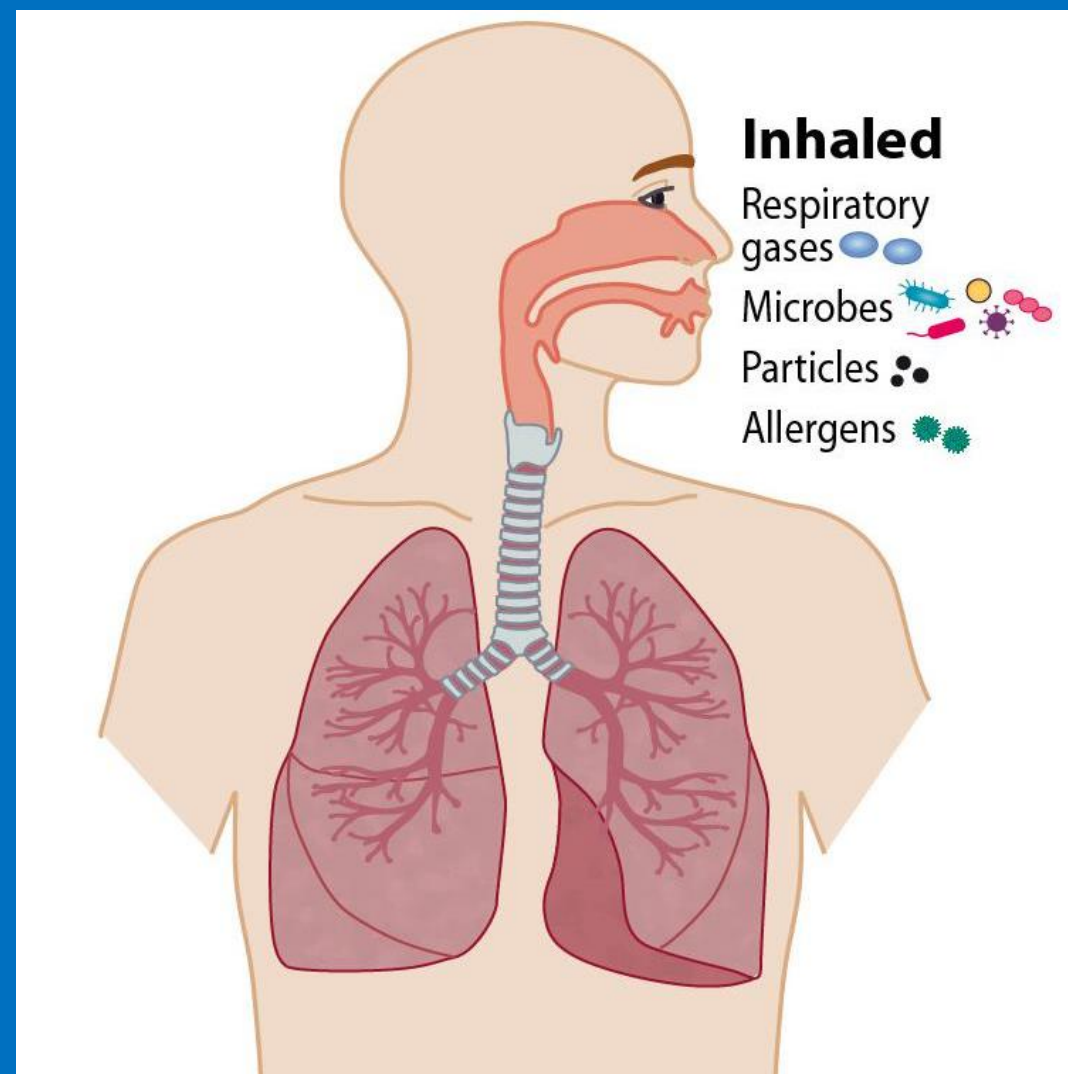


# Gornji I donji disajni put čine jedan disajni put

- Nos ima glavnu ulogu u odgovoru našeg organizma na zagađivače.
- Polen na sluznici nosa je jedan od najčešćih uzročnika alergijskog odgovora.



Zapaljenje nosne sluznice  
može smanjiti mukocilijarni  
klirens i aktivirati sistemski  
imunološki odgovor što čini  
da donji disajni put bude  
skloniji ozbiljnoj upali.



#### **Lower airways**

##### **Trachea, bronchi, bronchioles**

- **Mucus** secreted by goblet cells
- Mucins bind micro-organisms and disrupt bacterial aggregation.
- Lysozyme, lactoferrin, human-b-defensins, SP-A, SP-D to kill or neutralize micro-organisms
- **MCC**: Cilia move mucus away from lower airways. MCC is influenced by mechanical stress, inflammatory and neurochemical signals
- Microbiota communicates with barriers and host immune system
- PPRs detect PAMPs and DAMPs from foreign particles → homeostasis or immune responses
- UPR helps in clearing pathogens and infection
- Epithelial physical barriers: TJs, adhesions; with surface glyxes, claudins, connexins, paranexins, ZOs
- Smooth muscle contraction: acetylcholine, histamine, cysteinyl leucotrienes

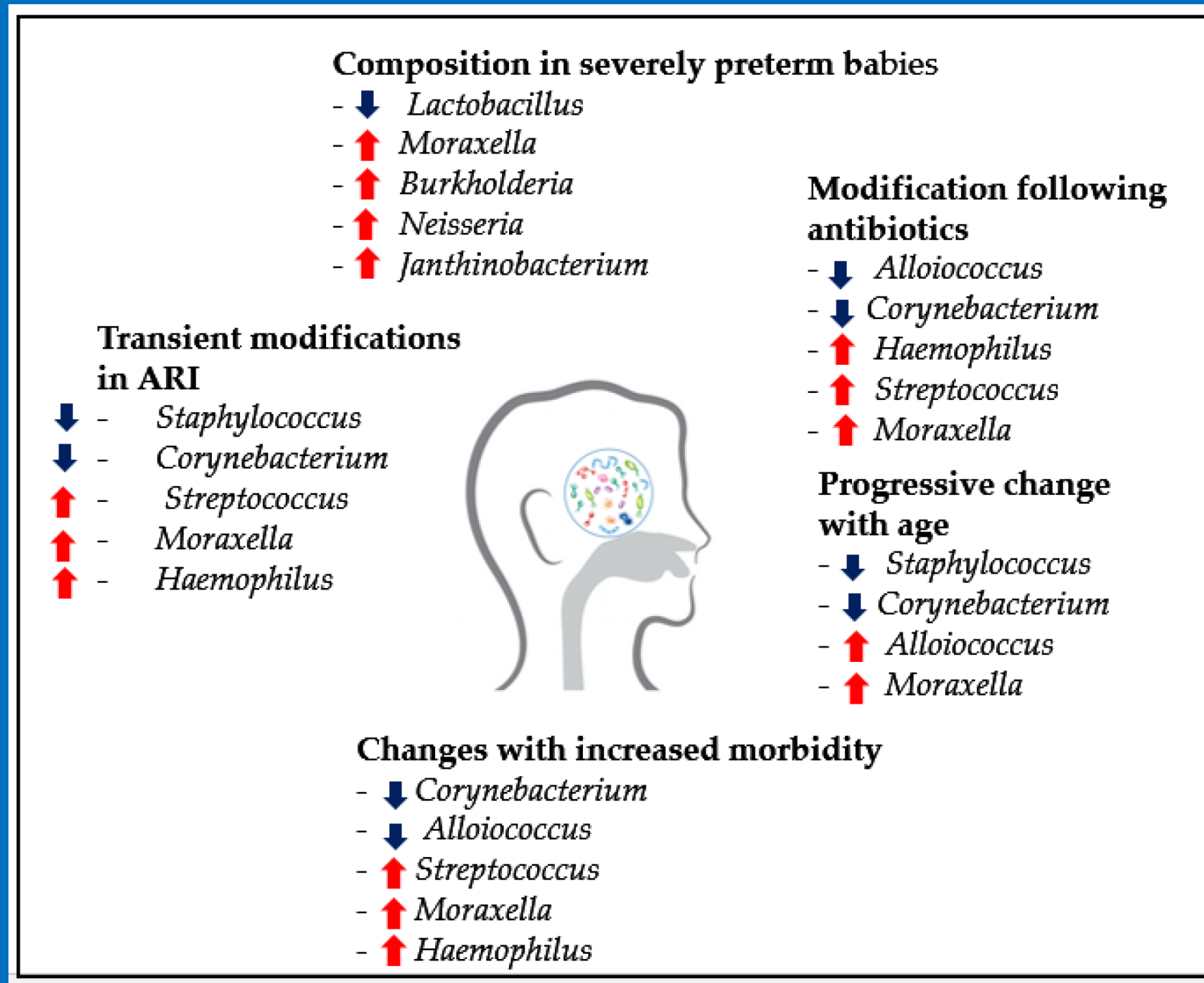
#### **Upper airways**

##### **Sinonasal tract**

- **Mucus** with lipopolysaccharides, mucins
- Surfactants, lactoferrin, defensins kill or neutralize micro-organisms.
- Protease inhibitors defend against environmental proteases.
- **MCC**: Cilia move mucus with captured micro-organisms and particles away from lower airways
- Microbiota communicates with sinonasal barriers and host immune system
- PPRs detect PAMPs and DAMPs from foreign particles
- Active transport of particles, allergens
- Epithelial physical barriers: such as TJs, adherens junctions: with claudins, desmogleins, ZOs, cadherins, connexins
- **EMT** turnover and repair. EMT related factors include such as MMPs, periostin
- Epithelial basal progenitor cells: epithelial self-renewal, repair injuries

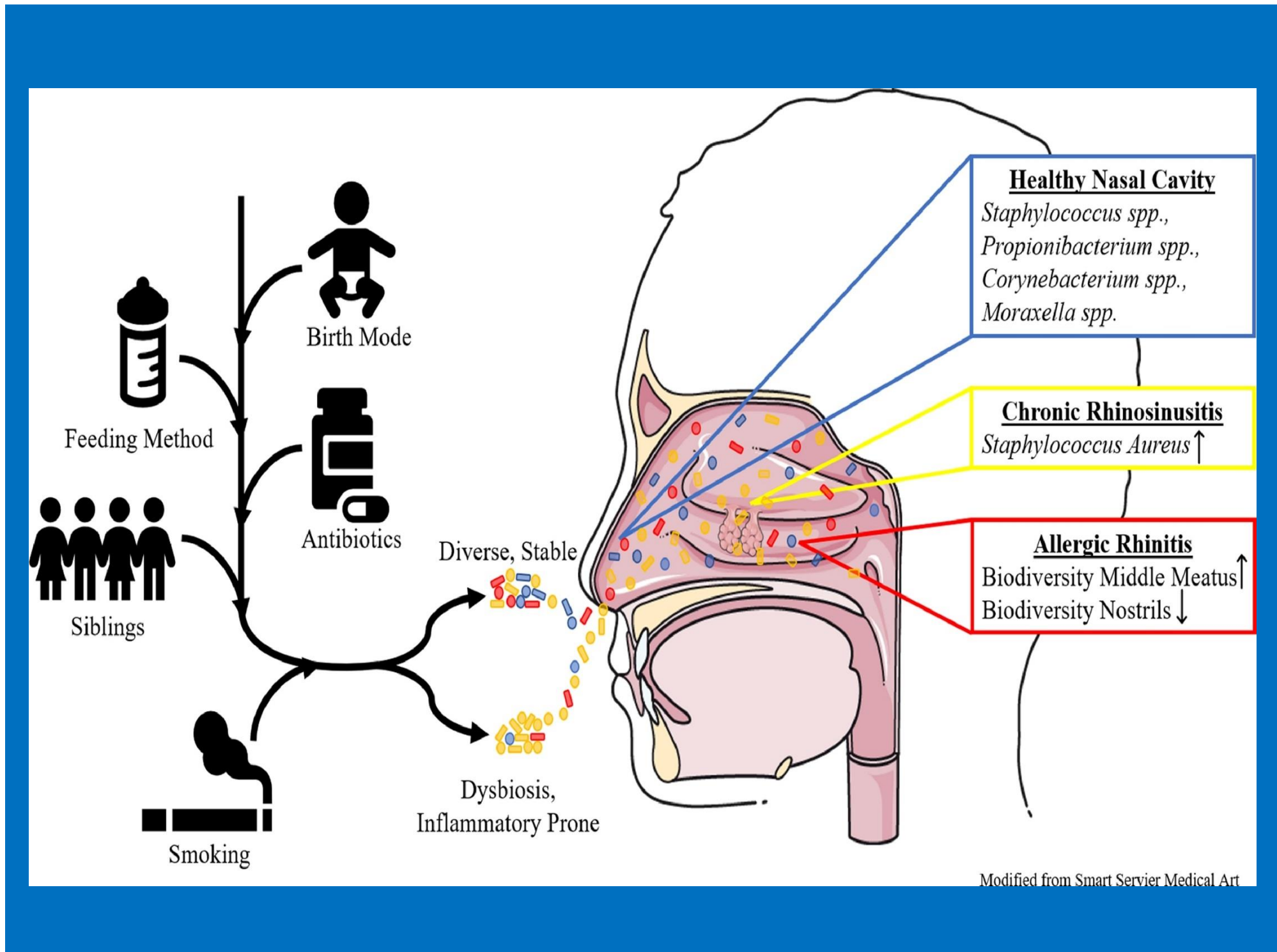


# Mikrobiota nosa



- Već u prvoj nedelji života dolazi do kolonizacije *S.aureus* koji vremenom iščezava potom *Corynebacterium* spp.
- U narednih šest meseci dolazi do kolonizacije sa bakterijama *Moraxella*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*
- Ovo prolazi asimptomatski ali ima i patogeni potencijal.
- Obzirom da bris nosa uzet iz donjih pristupačnih delova nosa često nije jasan pokazatelj situacije u gornjim partijama jer ima drugačiju mikrobiotu, u kojim situacijama se radi bris nosa?

# Mikrobiota nosa



- Već u prvoj nedelji života dolazi do kolonizacije *S.aureus* koji vremenom iščezava potom *Corynebacterium spp.*
- U narednih šest meseci dolazi do kolonizacije sa bakterijama *Moraxella catarrhalis*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*
- Ovo prolazi asimptomatski ali ima i patogeni potencijal.
- Obzirom da bris nosa uzet iz donjih pristupačnih delova nosa često nije jasan pokazatelj situacije u gornjim partijama jer ima drugačiju mikrobiotu, u kojim situacijama se radi bris nosa?



# Mikrobiota respiratornog trakta

Mikrobiota respiratornog trakta je poslednjih godina prepoznata kao kamen temeljac u patofiziologiji respiratornih bolesti.

Sastav mikrobiote pluća zavisi od mikrobiote orofaringsa i gornjih disajnih puteva koji predstavljaju i početak digestivnih puteva.

Tako da imunološki status crevne mikrobiote ovim putem utiče na imunološki status respiratornog trakta.



## **Mikrobiota of the airways<sup>5,6,7</sup>**

### **In the nasopharynx:**

↓ biodiversity and *C. accolens*<sup>E</sup>

↑ *Propionibacteriaceae*<sup>F</sup>

### **In the pulmonary tract:**

Presence of *Acinetobacter*<sup>G</sup>, *Chryseobacterium*<sup>G</sup>, *Burkholderia*<sup>G</sup>, *Brevundimonas*<sup>G</sup>, *Sphingobium*<sup>G</sup>, *Enterobacteriaceae*<sup>F</sup> and *Cryptococcus*<sup>G</sup>.

*Bacteroides*<sup>G</sup>: Modulation of HS stopping the virus from binding.



Mostafa HH, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing of Nasopharyngeal Specimens Collected from Confirmed and Suspect COVID-19 Patients. *mBio*. 2020;11:e01969-20.

Fan J, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;S0163-4453:30429-31.

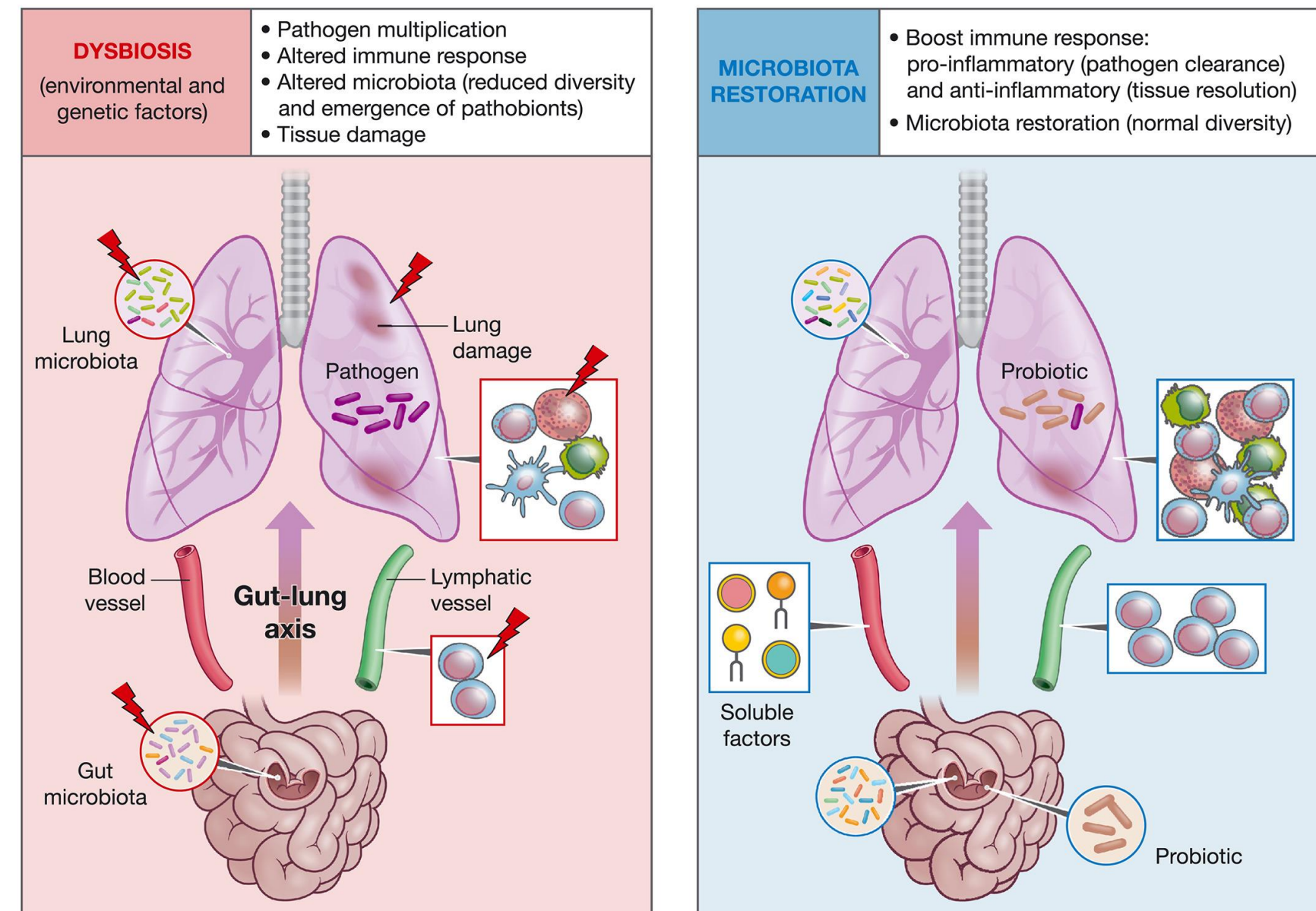


# Osovina - creva pluća – Veza između mikrobiote pluća i intestinalnog sistema

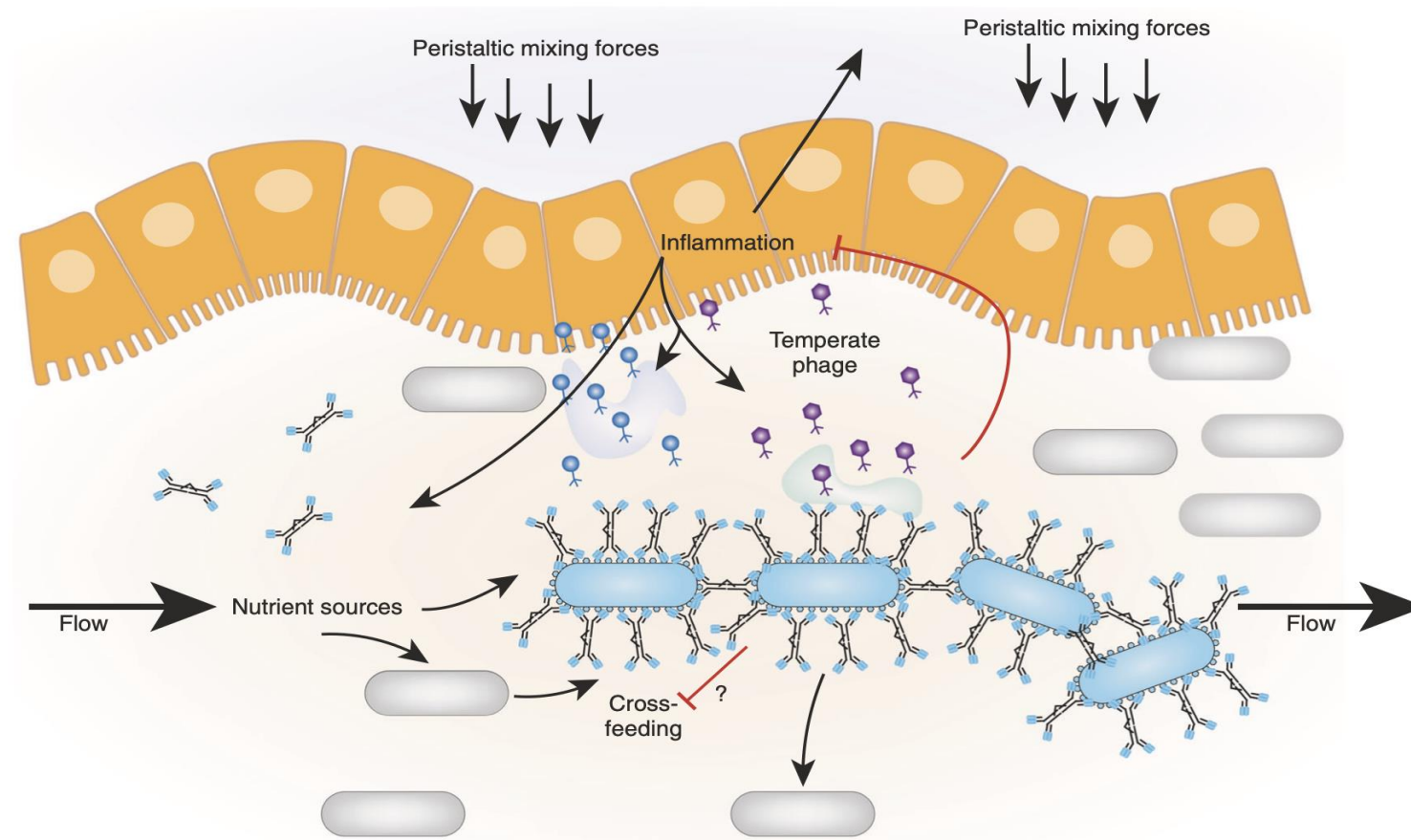
Komunikacija između plućne mikrobiote i intestinalne mikrobiote ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze i razvoju i tok bolesti.

Veza mikrobiota pluća i intestinalnog sistema - imunološka modulacija tokom respiratornih oboljenja posreduje crevna mikrobiota.

Upotreba specifičnih sojeva mikrobiote - „probiotici“, sa blagotvornim efektima na imunitet domaćina i/ili protiv patogena, pokazala se uspešnom u lečenju crevnih poremećaja i da ima značajne efekte na bolesti disajnih puteva.



# slgA i intestinalna mikrobiota



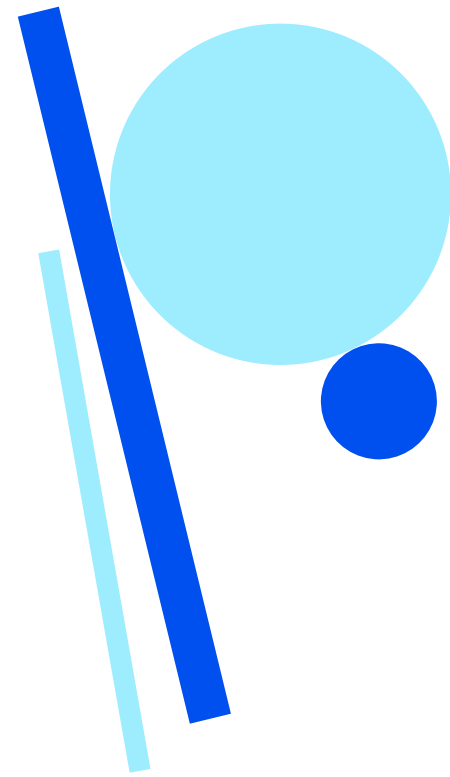
Bakterijski antigeni crevne flore podstiču proizvodnju niskih količina slgA

IL-10 i TGF- $\beta$  presudni su u održavanju tolerancije sluznice, što dokazuje vezu između proizvodnje slgA, imuniteta i crevne homeostaze.

## Sekretorna IgA (slgA) antitela

- regulišu kolonizaciju mikroorganizama na sluznicama.
- Inhibiraju mukoznu penetraciju potencijalno opasnih Ag.
- Regulišu i eliminišu mikroorganizme.

# Prevenција je pola zdravlja



- U ovo vreme epidemije, higijena je veoma važna jer tako štitimo naše zdravlje.
- Samo pranjem ruku, dokazano smanjujemo prenos respiratornih infekcija za 21%.\*
- **Koliko nas štiti ispiranje nosa?**
- Dokaz efikasnosti primene 100% nerazblažene morske vode za redovno ispiranje nosa
  - smanjuju se ponovne epizode infekcija za 50%
  - održavamo sluznicu nosa zdravom
  - dokazano pojačavamo odbranu od virusa, bakterija i patogeni\*



# COVID globalni izazov

- Svet je suočen sa globalnom zdravstvenom krizom bez presadana, izazvanom ozbiljno patogenim virusom SARS – COV -2.
- Nažalost, do sada nema potpuno efikasnih tretmana u borbi protiv COVID koji su dostupni, sem vakcine!
- Na raspolaganju je malo medicinskih postupaka koji bi mogli smanjiti virusno opterećenje, smanjiti vreme hospitalizacije pacijenta, širenje virusa i broj pacijenata sa teškim simptomima.

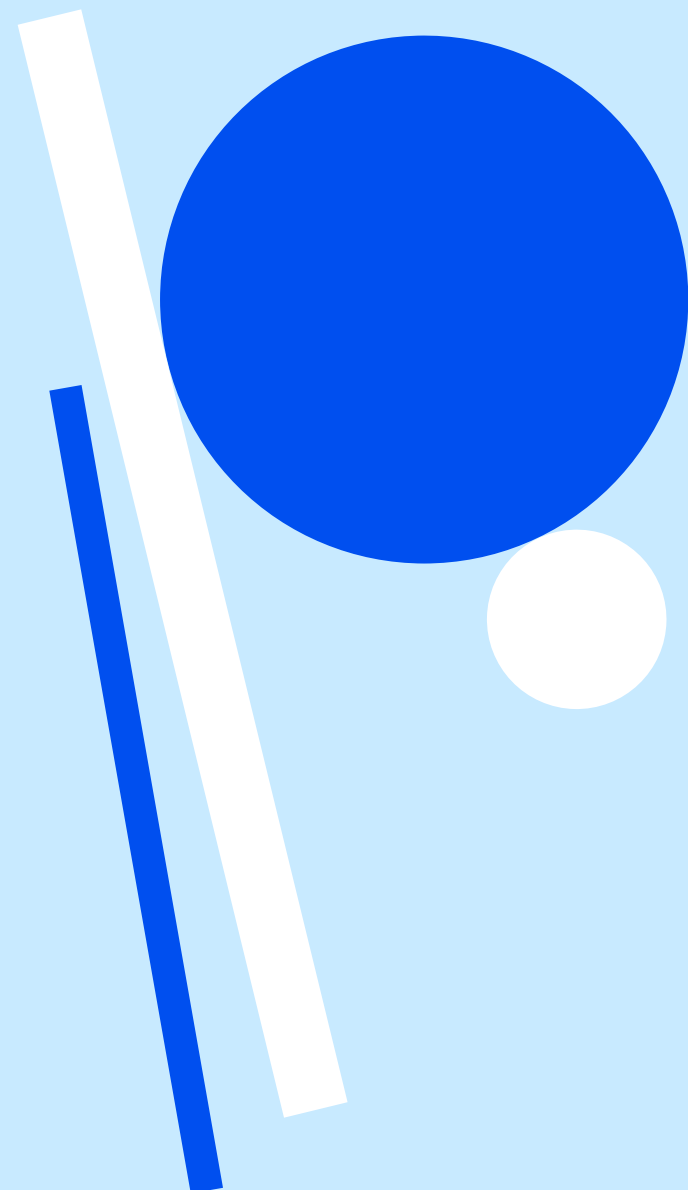


Šta  
primeniti  
u  
prevenciji?

# U pogledu trenutne pandemije

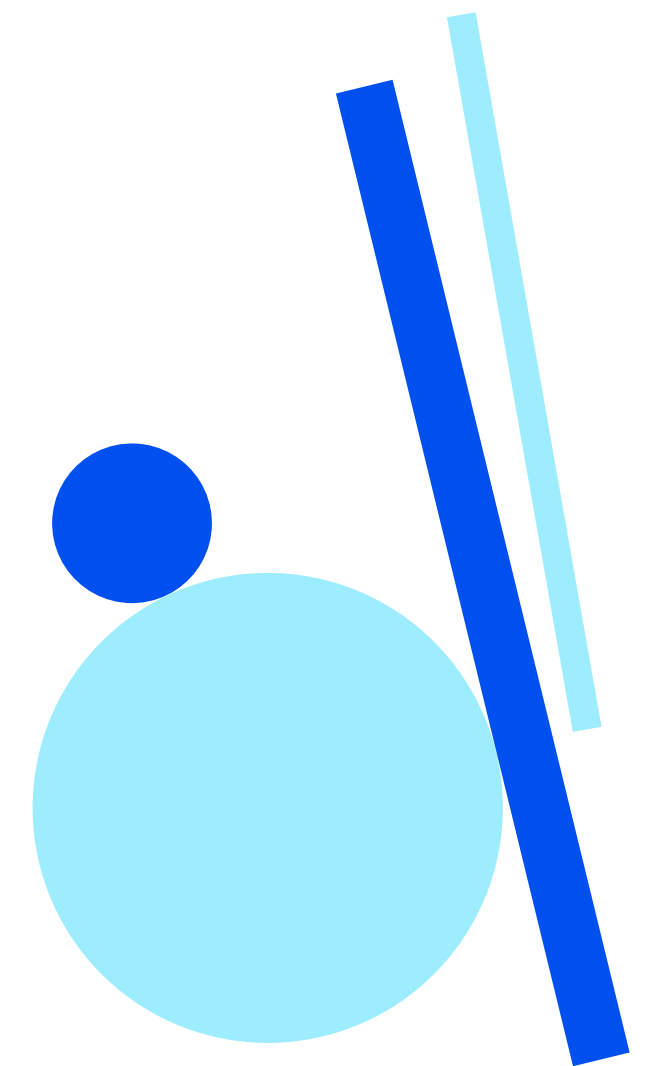
- Virusni titri SARS-CoV-2 izuzetno visoki u nosu i grlu.\*
- Utvrđeno je da je receptor hACE2, koji SARS-CoV-2 koristi za uspostavljanje infekcije, visoko izražen nosnim tkivima i sluznici usne duplje.\*
- Antimikrobna barijera, imunološki mehanizmi, mukocilijarni klirens i kašalj su važni zaštitni mehanizmi
- 85% pacijenata sa COVID infekcijom pokazuje znake rinosinuzitisa
- Pošto je prateća simptomatologija takva da je narušen mukocilijarni klirens, u terapiji se savetuju sredstva za poboljšanje mukocilijarnog klirensa





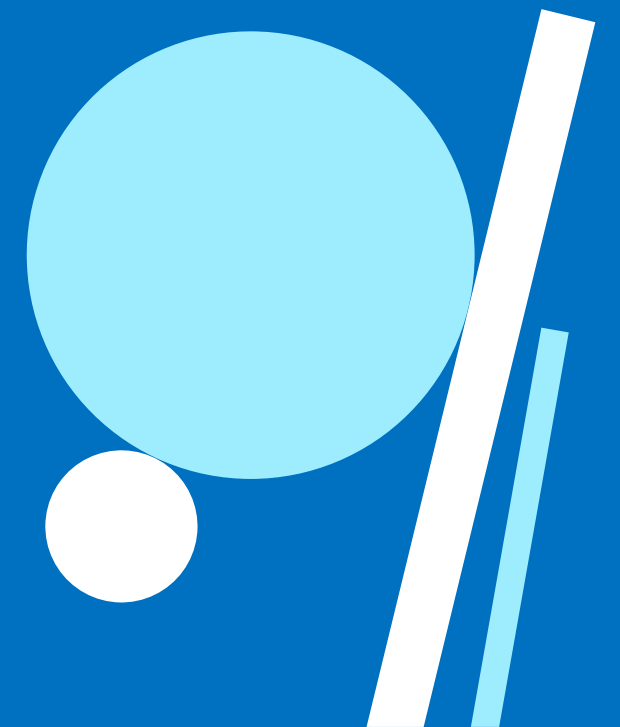
# **Preporuke Francuskog udruženja rinologa tokom COVID**

- Pacijenti nastavljaju svoju uobičajeni terapiju jer nema dokaza da primena nazalnih KS povećava osetljivost na SARS CoV 2 virus
- Za sinonazalne tegobe -opostruktivna nazalna polipoza, bakterijska infekcija sinusa- nakon potvrde da je pacijent PCR negativan I da nije bio u kontaktu sa virusom proteklih 7 dana, mogu se primeniti nazalni KS, vazokonstriktorni sprejevi, antihistamici u spreju I oralni antihistaminici. Antibiotici uobičajeno
- **Kakva je preporuka za ispiranje nosa?**



- Ispiranje nosa je indikovano kod virusnih infekcija gornjih disajnih puteva (rinovirus, koronavirus (drugi), enterovirus, virus gripa A, RSV).
- Smanjuje vreme infekcije, posebno delujući na trajanje nazalne opstrukcije, rinoreje, kijanja i kašljanja.
- **NIJE PRIKAZAN POVEĆAN RIZIK OD BRONHOPULMONALNOG ŠIRENJA VIRUSA.**
- Prvi rezultati ispiranja nosa kod blažih SARS CoV 2 oblika pokazuju **SMANJENJE TRAJANJA INFEKCIJE** delujući naročito na nazalnu opstrukciju i glavobolje.
- Mere predostrožnosti prilikom izvođenja tretmana su opravdane (i treba ih primeniti) kako bi se izbegla kontaminacija površina i okoline.

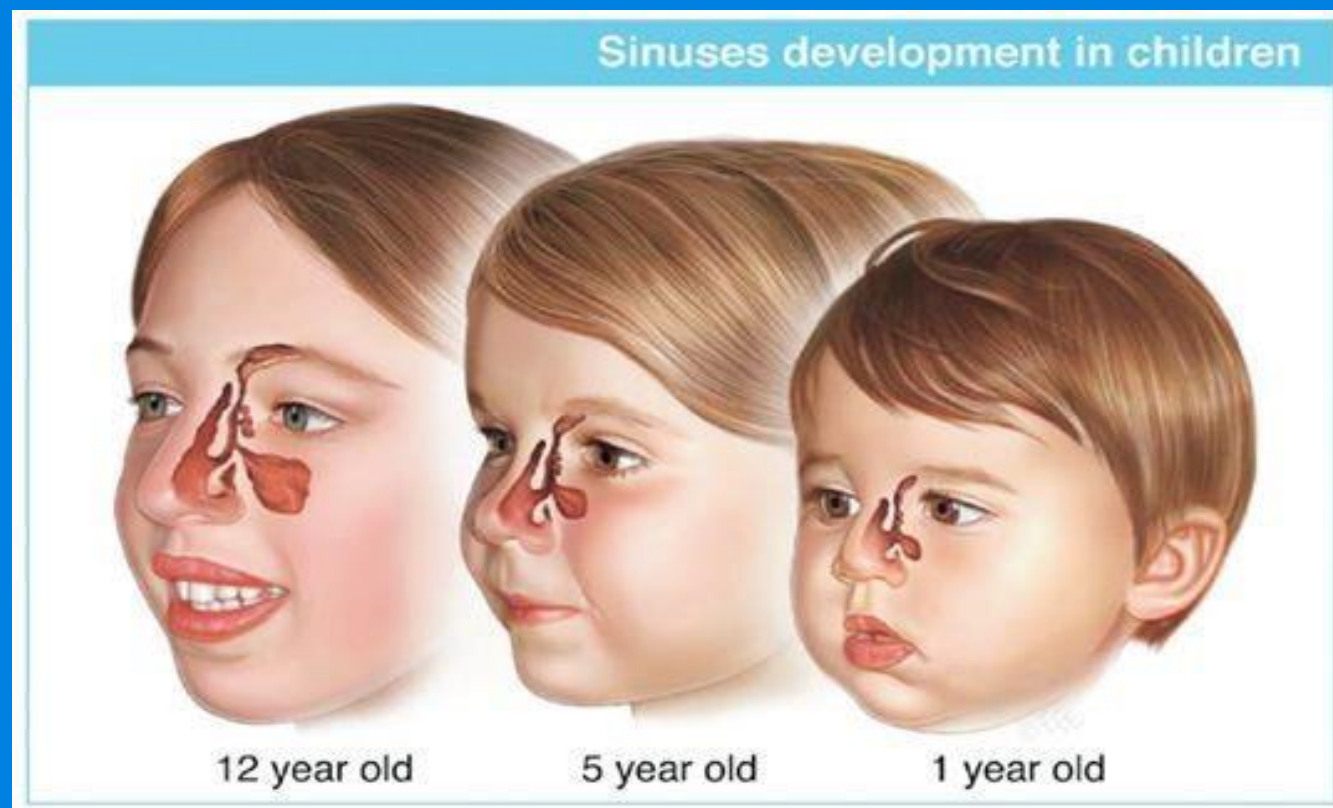
Savetuje se  
redovno ispiranje  
nosa tokom  
COVID infekcije





# Potpun efekat ispiranja nosa zavisi od zapremine nosne šupljine

- **Zapremina nosne šupljine rast I razvoj:**
  - Zdrava odrasla osoba 15 do 20 cm<sup>3</sup> čija je površina sluznice oko 200 cm<sup>2</sup>
  - Novorođenče 2 do 4 dana - 1,76 cm<sup>3</sup>
  - Odojče od 1-2 god. - 2,44 do 4,08 cm<sup>3</sup>
  - Mala deca od 3-4 god.- 3,5 do 4,14 cm<sup>3</sup>
- Zapremina rastvora za ispiranje nosa treba biti prilagođenazapremeni šupljina koje se leče.
- Za potpun efekat ispiranja nosa potrebno je prilagoditi protok I jačinu mlaza spreja za ispiranje nosa kako bi se uklonile čestice I višak sluzi.
- Nije dovoljno samo napuniti nosne šupljine



# Da li su svi rastvori za ispiranje nosa isti?

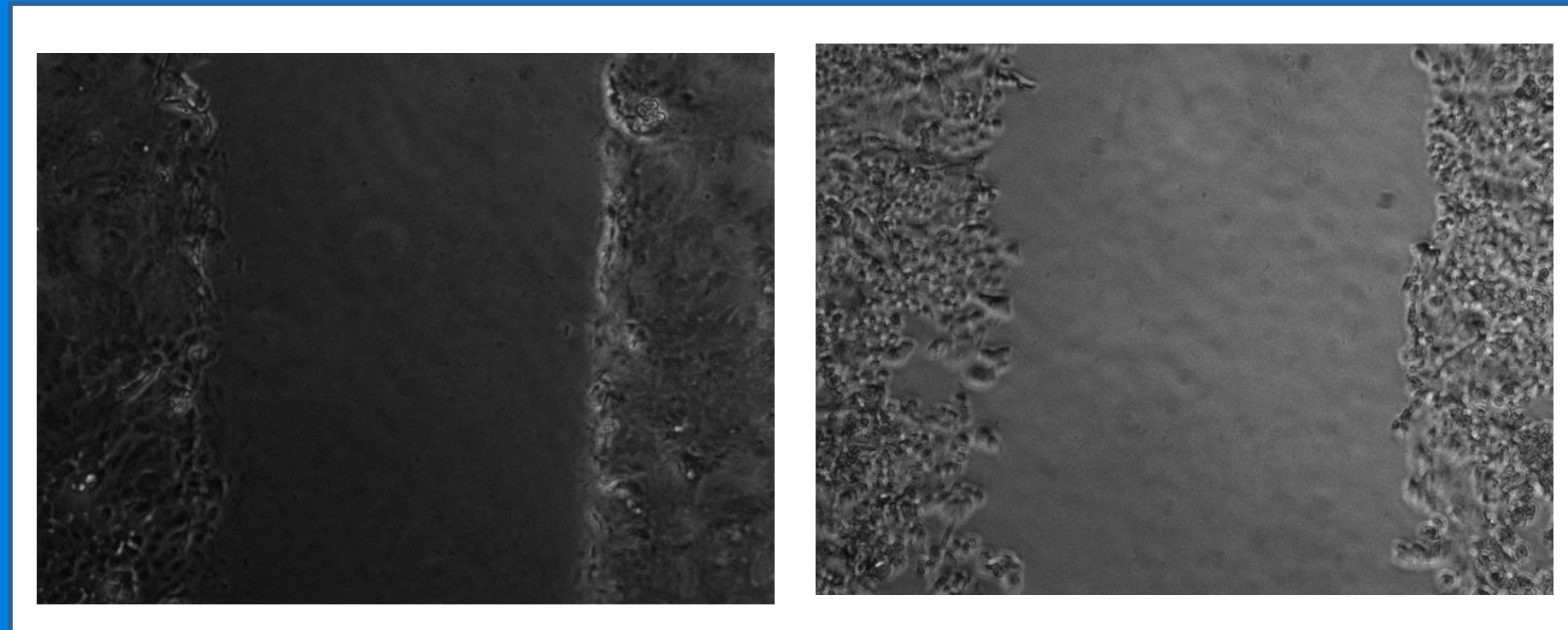
## Randomizovana, prospektivna, komparativna studija

*in vitro*, izvedena je na fragmentima dobijenih iz nosnih polipa, kultivisanih a zatim tretiranih sa tri različita rastvora - 100% nerazblažena morska voda

- razblažena morska voda
  - fiziološki rastvor
- vs. kontrolni rastvor.

## 100% nerazblažena morska voda

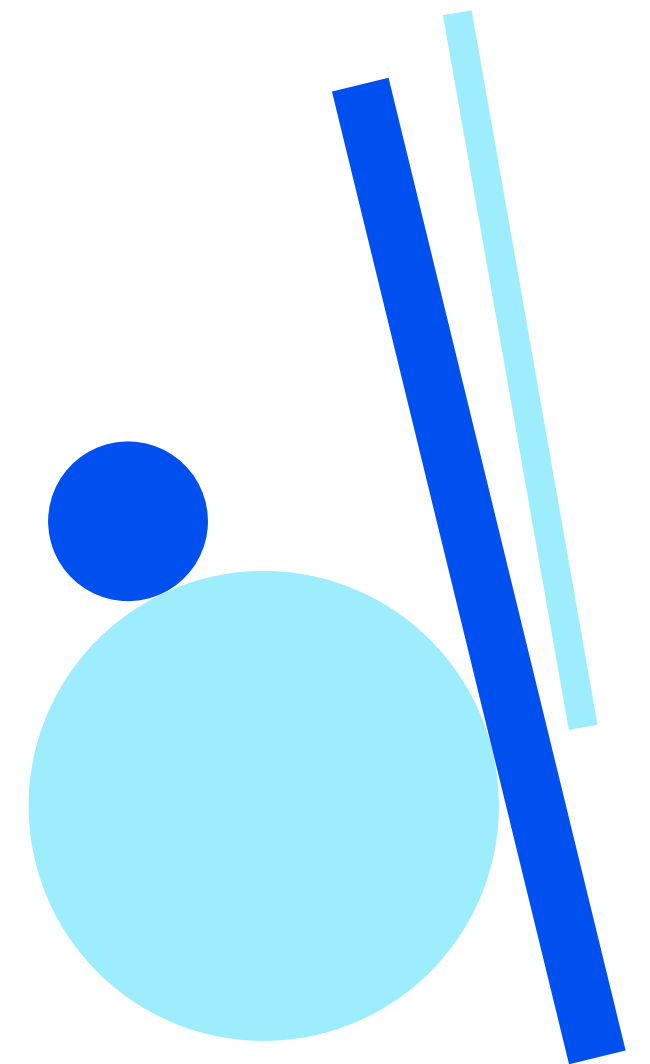
1. Povećava frekvencu rada cilija= odbrambena uloga
2. Povećava brzinu zarastanja rana = efekat barijere



**Nerazblažena 100% morska voda značajno unapređuje funkcionalnost respiratornog epitela *u odnosu na* razblaženja morske vode i fiziološki rastvor <sup>(1)</sup>**

Nerazblažena 100% morska voda je superiorna u odnosu na razblaženja morske vode I fiziološki rastvor.

- Zdrava sluznica nosa ima važnu ulogu u očuvanju imuniteta
- Redovnim, svakodnevnim ispiranjem nosa morskom vodom u prevenciji
  - Povećava se otpornost sluznice nosa
  - Regeneracija sluznice nosa
  - Održava vlažnost sluznice i
  - Pravilan MCK



## Physiomer® reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells

O. Tabary<sup>\*,#</sup>, C. Muselet<sup>\*</sup>, J-C. Yvin<sup>#</sup>, B. Halley-Vanhove<sup>#</sup>, E. Puchelle<sup>\*</sup>, J. Jacquot<sup>\*</sup>

*IL-8* igra važnu ulogu u aktivaciji i degranulaciji neutrofilnih granulocita u upalnoj reakciji gornjih disajnih puteva.

**Zaključak:**

Physiomer značajno smanjuje nivo IL-8

u bronhijalnim epitelnim ćelijama

u odnosu na 9% NaCl,

što bi značilo da smanjuje i sprečava upalnu reakciju sluznice respiratornih puteva, kako neaktiviranih tako i aktiviranih ćelija.

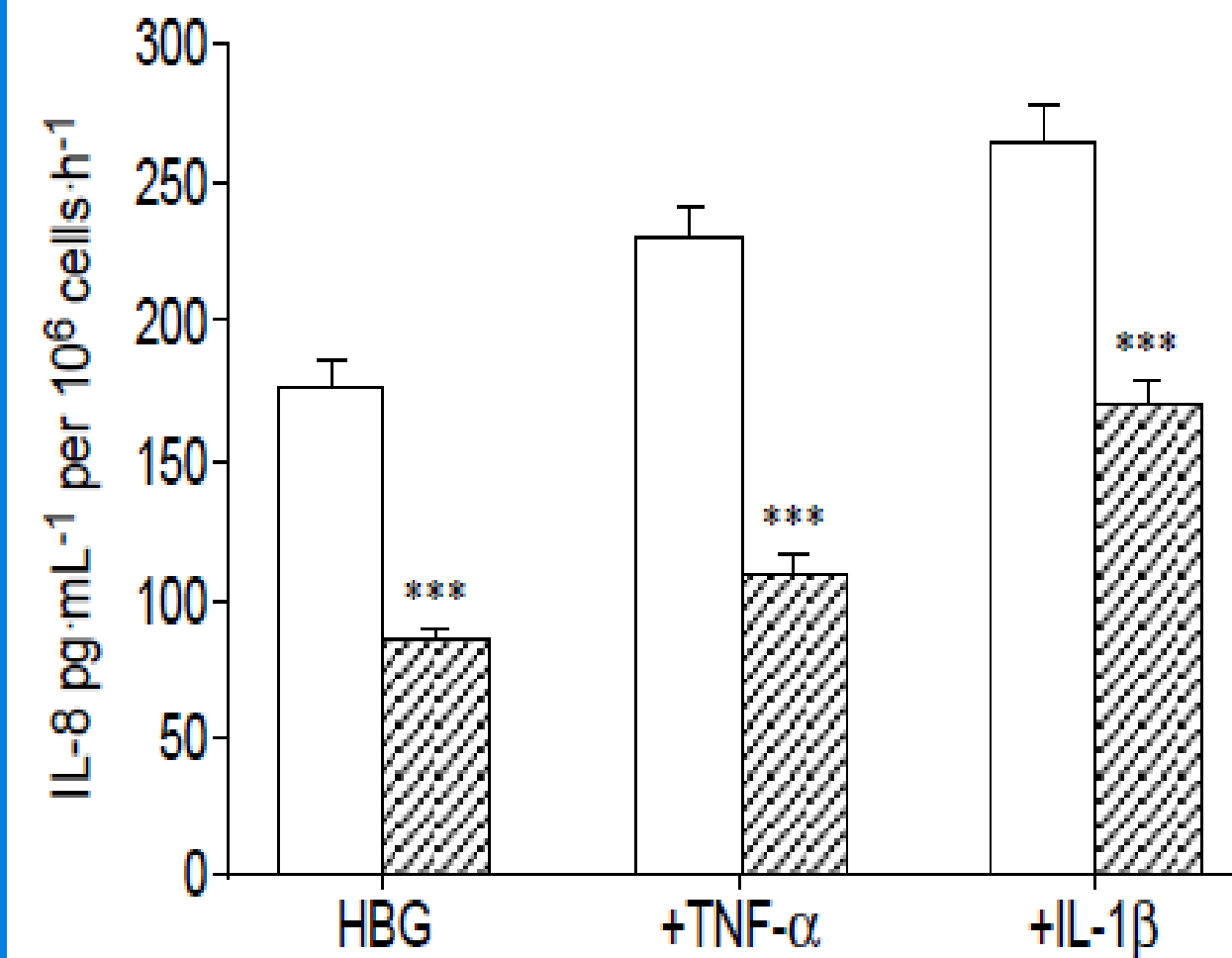


Fig. 1. – Levels of interleukin (IL)-8 production in cultured human bronchial gland (HBG) cells after exposure to either Physiomer® (▨) or the 9% NaCl solution (□). Basal production of HBG cells (unstimulated state) and cells stimulated with 20 ng·mL<sup>-1</sup> tumour necrosis factor-α (TNF-α) and IL-1β are shown. Values in enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) of IL-8 levels in 4-h supernatants represent mean±SD of HBG cell cultures obtained from four different patients, each assayed in triplicate. \*\*\*: p<0.001, compared with the 9% NaCl solution.



# Za najmlađe za koje nije odobrena vakcinacija, prevencija samim tim ima još veći značaj



- Terapijske strategije koje mogu da moduliraju imunološki odgovor mogu se pokazati vrlo korisnim u prevenciji.
- Redovim ispiranjem nosa nerazblaženom 100% prirodnom morskom vodom u prevenciji, povećava se otpornost sluznice nosa i poboljšavaju mehanizmi odbrane i MCK.

# Koji rastvor i tehniku ispiranja nosa treba primeniti?

## Koji rastvor?

Fiziološki rastvor vs. razblažena morska voda vs. morska voda?

Sa ili bez antiseptika, antibiotika?

Izotonični vs. hipertonični?

## Koji uređaj?

Doze ili sprej ili irigacija velikom zapreminom?



# Bogatstvo minerala čini bitnu razliku

|                    | 100%<br>izotona<br>morska voda<br>Physiomer® | Rekonstituisana<br>morska voda za<br>irigaciju<br>Respimer® | Ringer<br>laktat<br>(izvor Ed.<br>Vidal 2014) | Razblaž-<br>ena<br>morska<br>voda | Fiziološki<br>rastvor<br>0,9% | Morska<br>voda |
|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Natrijum (mg/L)    | 2400-2600                                    | 1128                                                        | 3000                                          | 3800                              | 3500                          | 11400          |
| Hlor (mg/L)        | 5400-6300                                    | 4379                                                        | 3900                                          | 6633                              | 5500                          | 19900          |
| Magnezijum (mg/L)  | 1100-1500                                    | 720                                                         |                                               | 402                               |                               | 1205           |
| Kalcijum (mg/L)    | 280-390                                      | 313                                                         | 120                                           | 140                               |                               | 420            |
| Kalijum (mg/L)     | 44-62                                        | 25                                                          | 150                                           | 135                               |                               | 405            |
| Sulfati (mg/L)     | 2500-3000                                    |                                                             |                                               | 890                               |                               | 2670           |
| Laktati (mg/L)     |                                              |                                                             | 2500                                          |                                   |                               |                |
| Bikarbonati (mg/L) | 129                                          | 68.7                                                        |                                               | 46.2                              |                               | 138.6          |
| Gvožđe (ug/L)      | 5-10                                         |                                                             |                                               |                                   |                               | <10            |
| Cink (ug/L)        | 27-90                                        |                                                             |                                               |                                   |                               | <1             |
| Selen (ug/L)       | 35-40                                        |                                                             |                                               |                                   |                               |                |
| Bakar (ug/L)       | 13-40                                        |                                                             |                                               |                                   |                               | <1             |

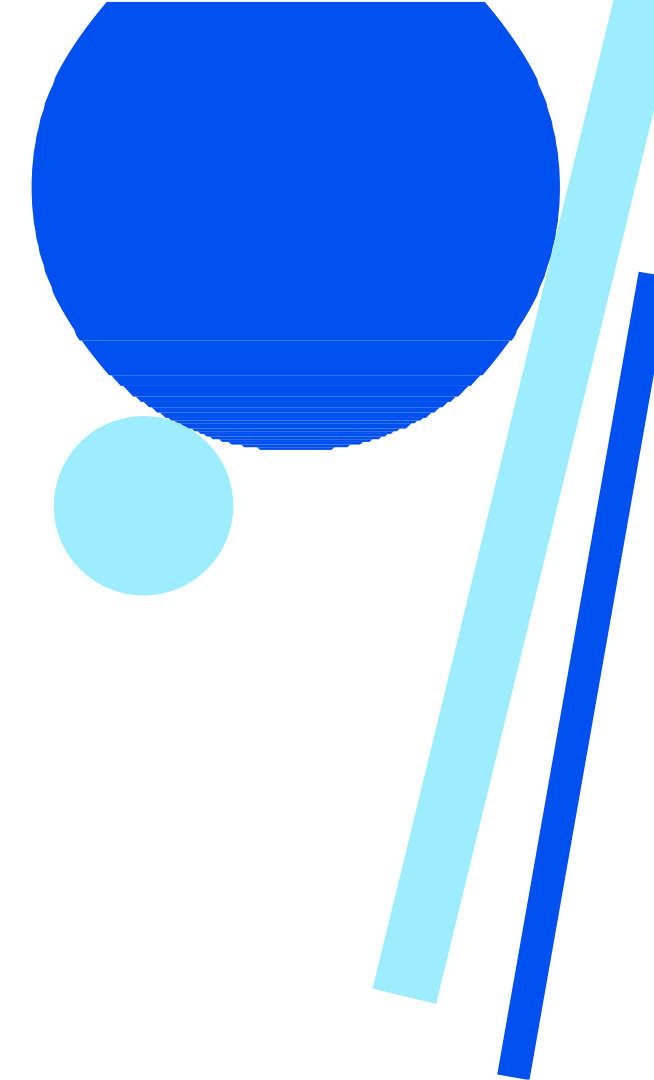
Data from Laboratorie de  
la Mer

# Efekat jona na sluznicu nosa

| Studije                                                       | Joni               | Uloga                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Di Benedetto et al 1991<br>Schmid et al 2011                  | <b>Kalcijum</b>    | <b>Ubrzava frekvencu pokreta cilija <i>in vitro</i></b>                                                                                                                                                                                                 |
| Trinh et al 2008                                              | <b>Kalijum</b>     | K <sup>+</sup> kanali su uključeni u <b>reparaciju epitela (EGF/EGFR)</b><br>Ima anti-inflamatorni efekat kao A4-lipoxin                                                                                                                                |
| Ludwig et al 1995<br>Larbi et al 1997<br>Tesfaigzi et al 2006 | <b>Magnezijum</b>  | ↘ <b>Lokalna inflamacija (na modelu atopskog dermatitisa)</b><br>↗ Produkcija TGF-β, v-EGF, bFGF: + angiogeneza i zarastanje (intestinalna sluznica)<br>↘ Degranulacija i oslobađanje medijatora inflamacije<br>↘ Apoptoza ćelija respiratorne sluznice |
| Chen et al 2010                                               | <b>Bikarbonati</b> | Ima ulogu <b>pufera</b><br>↘ <b>Agregaciju mukusa</b><br>↗ <b>Difuziju mukusa</b>                                                                                                                                                                       |
| Ma et al 1999                                                 | <b>Natrijum</b>    | ↘ <b>Influks Ca<sup>2+</sup></b><br>↘ <b>Pokrete cilija</b>                                                                                                                                                                                             |



# Prednosti 100% nerazblažene morske vode



Efekti jona na nazalnu mukozu vs NaCl

- Ritmičnost cilijarnih pokreta
- Regeneracija epitela
- Smanjenje lokalne inflamacije
- Razvodnjavanje i oslobađanje mukusa

Antiinflamatorno dejstvo: smanjenje produkcije IL-8

Optimalan pH

Jedino alkalni rastvori  
poboljšavaju nazalne simptome  
kod alergijskih pacijenata

Fiziološki rastvor je  
citotoksičan *in-vitro* i kiseo:

**Verovatno nije najbolji izbor za  
nazalno ispiranje**

# Efekti ispiranja nosa

## 100% nerazblaženom morskom vodom

A semi-circular diagram with a blue arc on the left and a light blue arc on the right, representing the microscopic effects of nasal irrigation.

### MIKROSKOPSKI

- Potpomaže zarastanje
- Regeneriše nazalni epitel
- Poboljšava mukocilijarni klirens

A semi-circular diagram with a blue arc on the left and a light blue arc on the right, representing the macroscopic effects of nasal irrigation.

### MAKROSKOPSKI

Čisti i odstarnjuje:

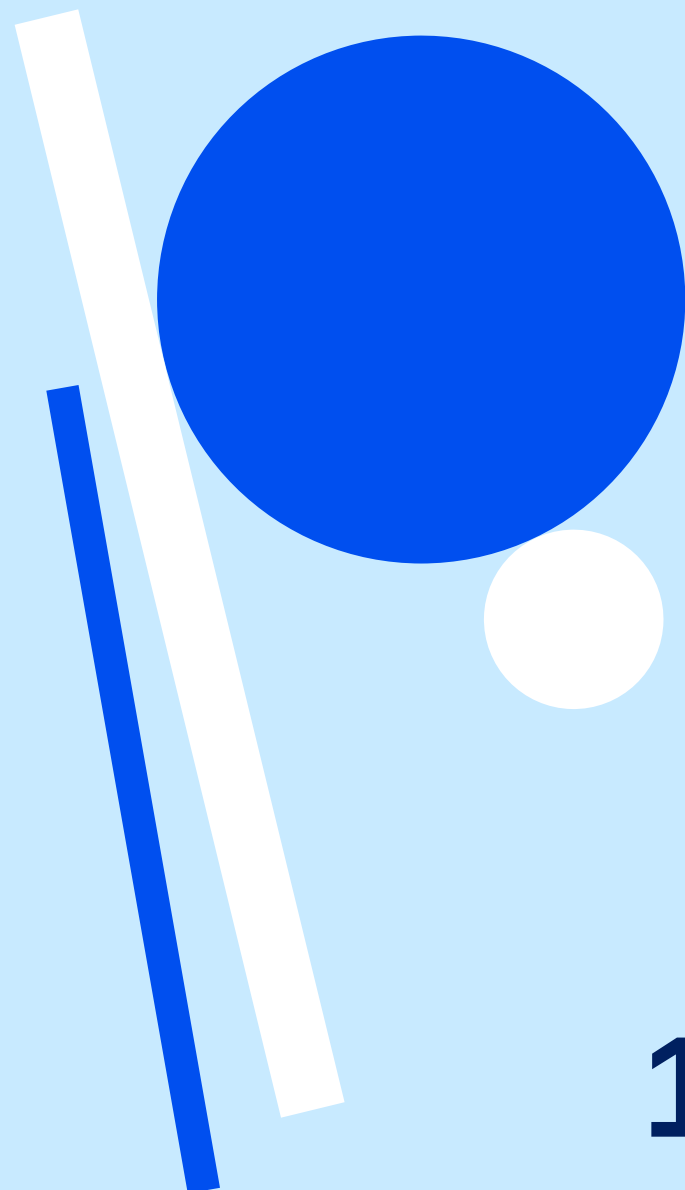
- Sekrete
- Medijatore zapaljenja
- Mrtve ćelije
- alergene
- Zagađivači iz vazduha

A semi-circular diagram with a blue arc on the left and a light blue arc on the right, representing the clinical effects of nasal irrigation.

### KLINIČKI

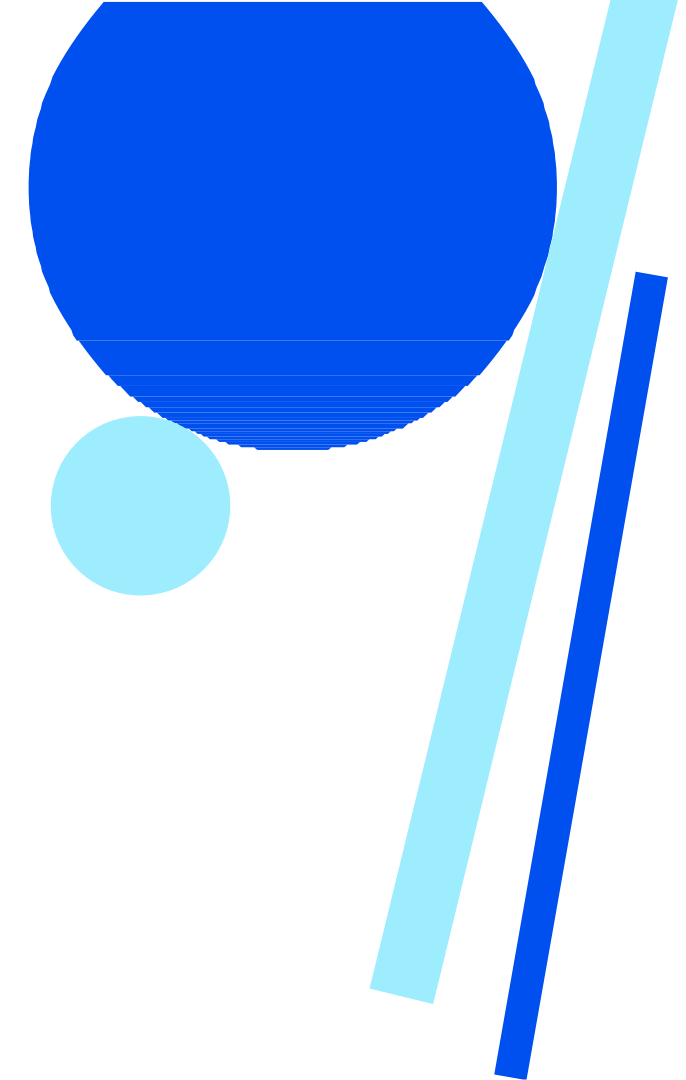
U slučaju  
Infekcije respiratornog trakta,

- Umanjuje sinonazalne simptome
- Ubrzava ozdravljenje
- Umanjuje ponovne epizode infekcija za 50%



**Kliničke prednosti**  
**100% nerazblažene MORSKE VODE**  
**u prevenciji infekcija gornjih respiratornih**  
**puteva**

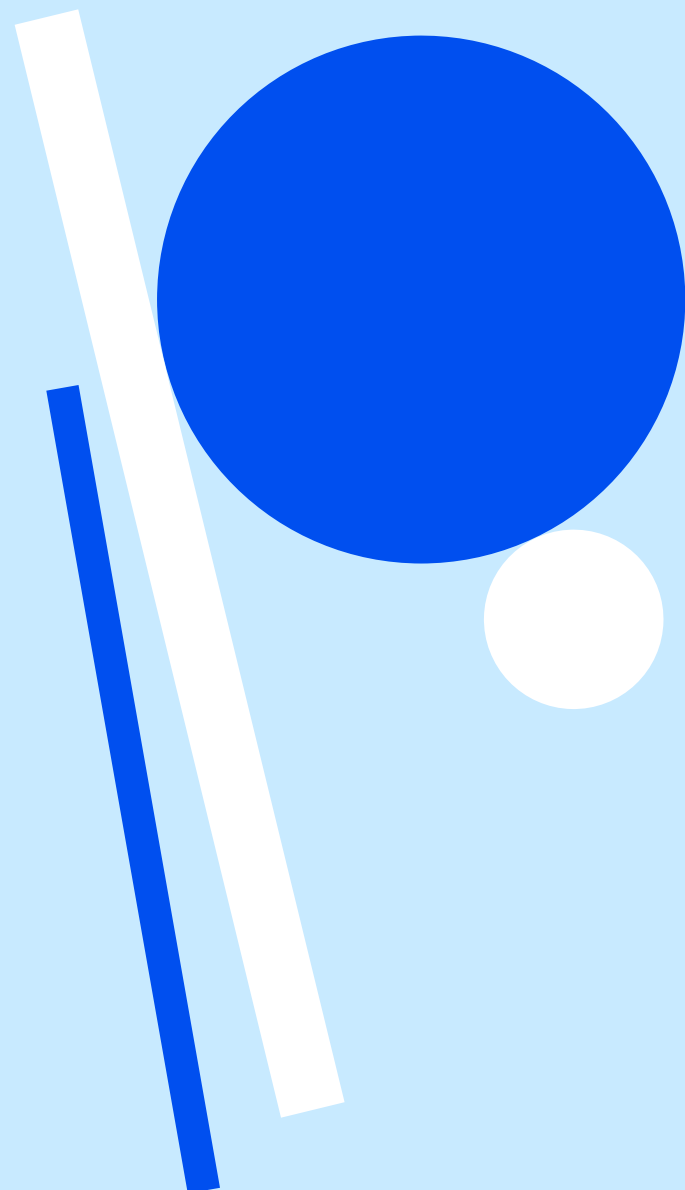
# Efikasnost nerazblažene izotonične 100% morske vode u tretmanu i prevenciji rinitisa i rinosinuzitisa kod dece



**Svakodnevno ispiranje nosa kao dodatna terapija sa  
nerazblaženom izotoničnom 100% morskom vodom kod dece**

- **U toku akutne faze rinitisa i rinosinuzitisa kod dece** smanjuje učestalost prehlade za 50%
- **U toku faze prevencije** smanjuje rizik komplikacija ORL infekcija za 75% <sup>1</sup>  
(otitis, bronhiolitis)



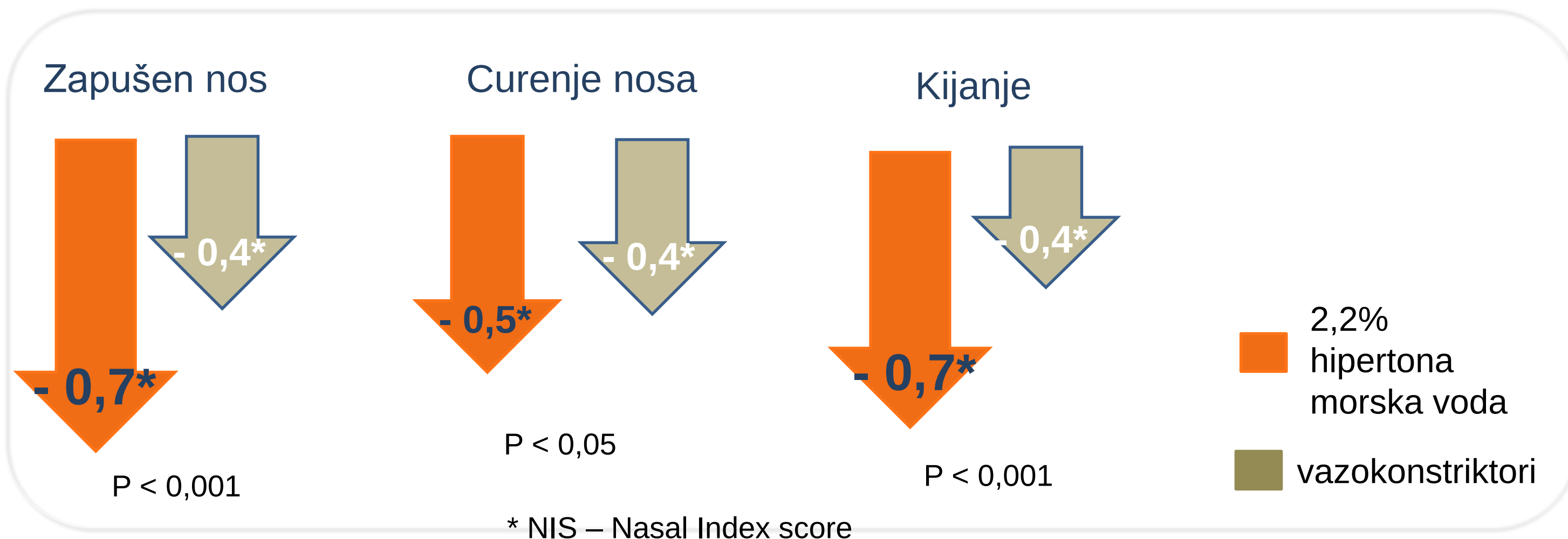


**Kliničke prednosti**  
**100% nerazblažene hipertone**  
**2,2% morske vode**  
**kod alergijskog rinitisa I hroničnog rinosinuzitisa**



# Prednost primene hipertone 2,2% nerazblažene morske vode u odnosu na hemijski vazokonstriktore kod alergijskog rinitisa

- Smanjuje zavisnost od farmakoloških dekongestiva
- Poboljšava kvalitet života
- Značajno smanjenje simptoma u odnosu na vazokonstriktore

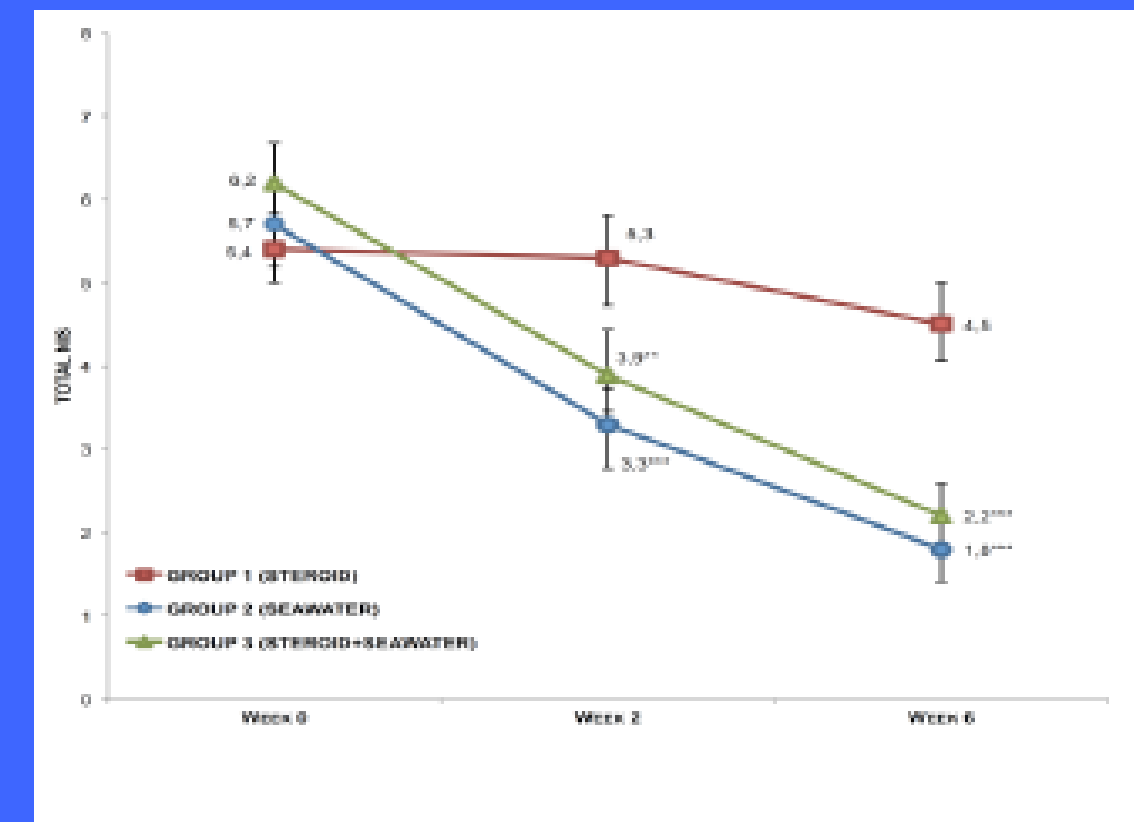


# Prednost primene 2,2% hipertone morske vode u odnosu na KORTIKOSTEROIDE kod hroničnih rinosinuzitisa

Multicentrična, randomizovana studija  
256 pacijenata alergijski i nealergijski HRS

Anti H1 +:

- Korkikostreoid (Grupa 1)
- 2,2% Hipertonična morska voda (Grupa 2)
- 2,2% Hipertonična morska voda + kortikosteroid (Grupa 3)



➡ Smanjenje nazalnih simptoma i upotrebe kortikosteroida

**Morska voda > Morska voda + kortikosteroid > KS**

# Izotonični ili hipertonični?

- Oba rastvora i izotonični i hipertonični su delotvorni jer poboljšavaju nazalne simptome u odnosu na opciju „bez ispiranja“
- U slučaju zapušenog nosa i teških simptoma:  
hipertonični > izotonični
- U slučaju hroničnih respiratornih simptoma:
  - značajno poboljšanje kvaliteta života pacijenata<sup>(1)</sup>,
  - smanjenje nazalne kongestije do 2,7% <sup>(2)</sup>
- 2,2% je gornja granica efikasnosti i bezbednosti
- U slučaju akutnih respiratornih simptoma
  - poboljšanje nazalnih simptoma <sup>(3)</sup>

(1)Cordray, 2005  
(2)Culig, 2010  
(3)Marchisio, 2012





Hvala Vam na pažnji!







# Značaj probiotika u prevenciji i lečenju respiratornih alergijskih bolesti

dr Andrea Đuretić

*Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine*



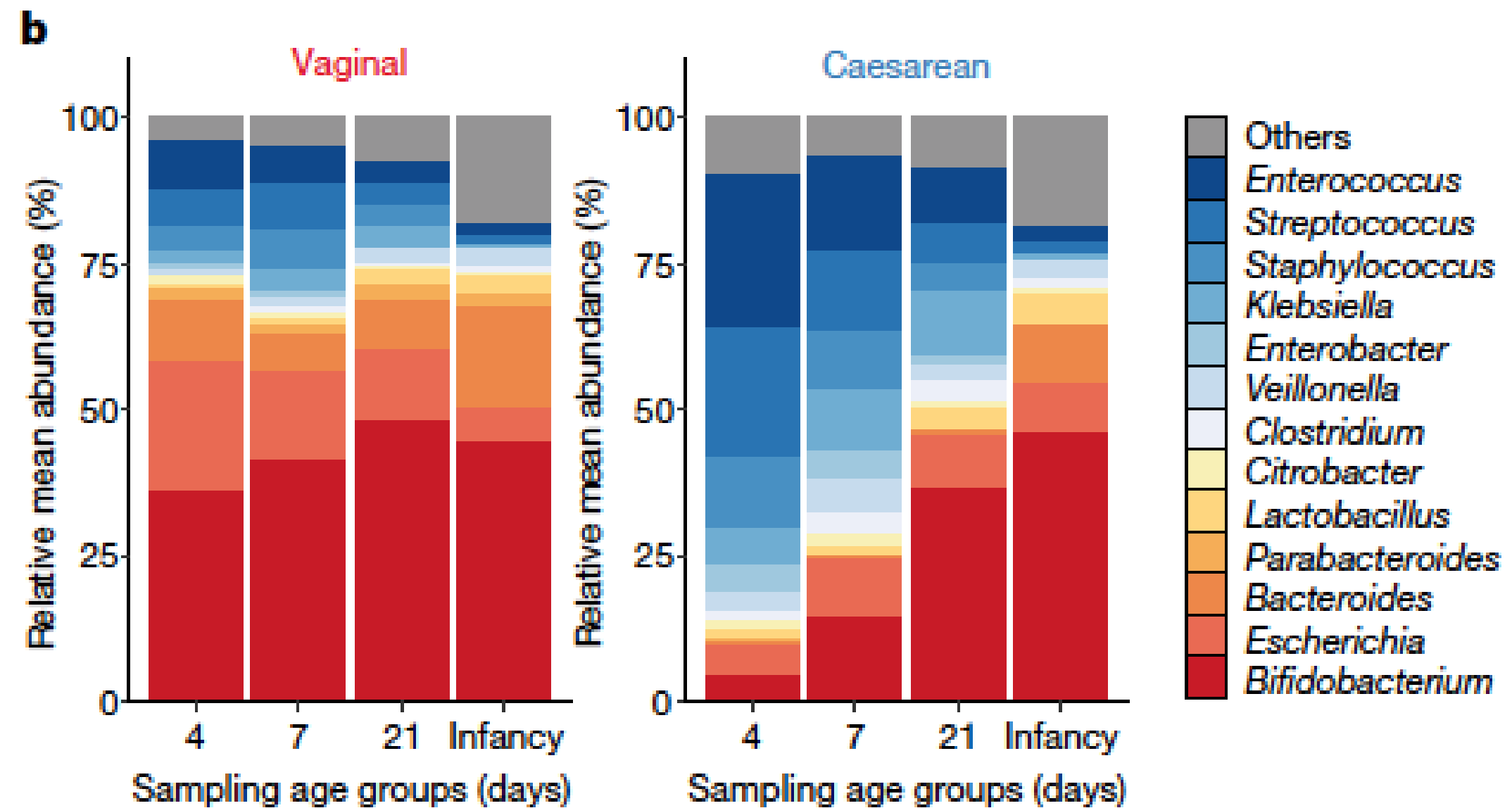
# Mikrobiota



- Mikrobiota je skup mikroorganizama koji žive u specifičnom okruženju tj. domaćinu.

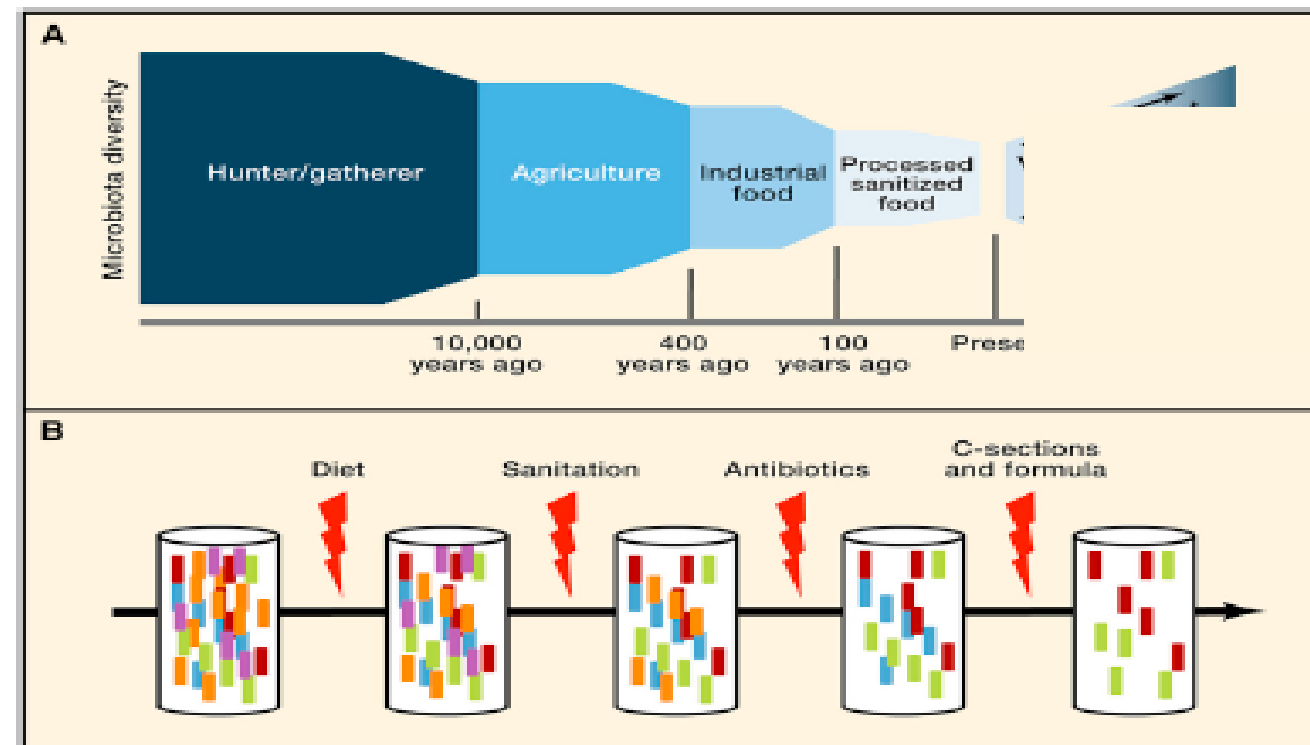
Razlicit sastav mikrobiote odojceta u zavisnosti od vrste porođaja

- Intestinalna mikrobiota ima najviše mikroorganizama  $10^{14}$ .
- 90% su bakterije.
- Ostalo čine virusi, gljivice, arahneae.

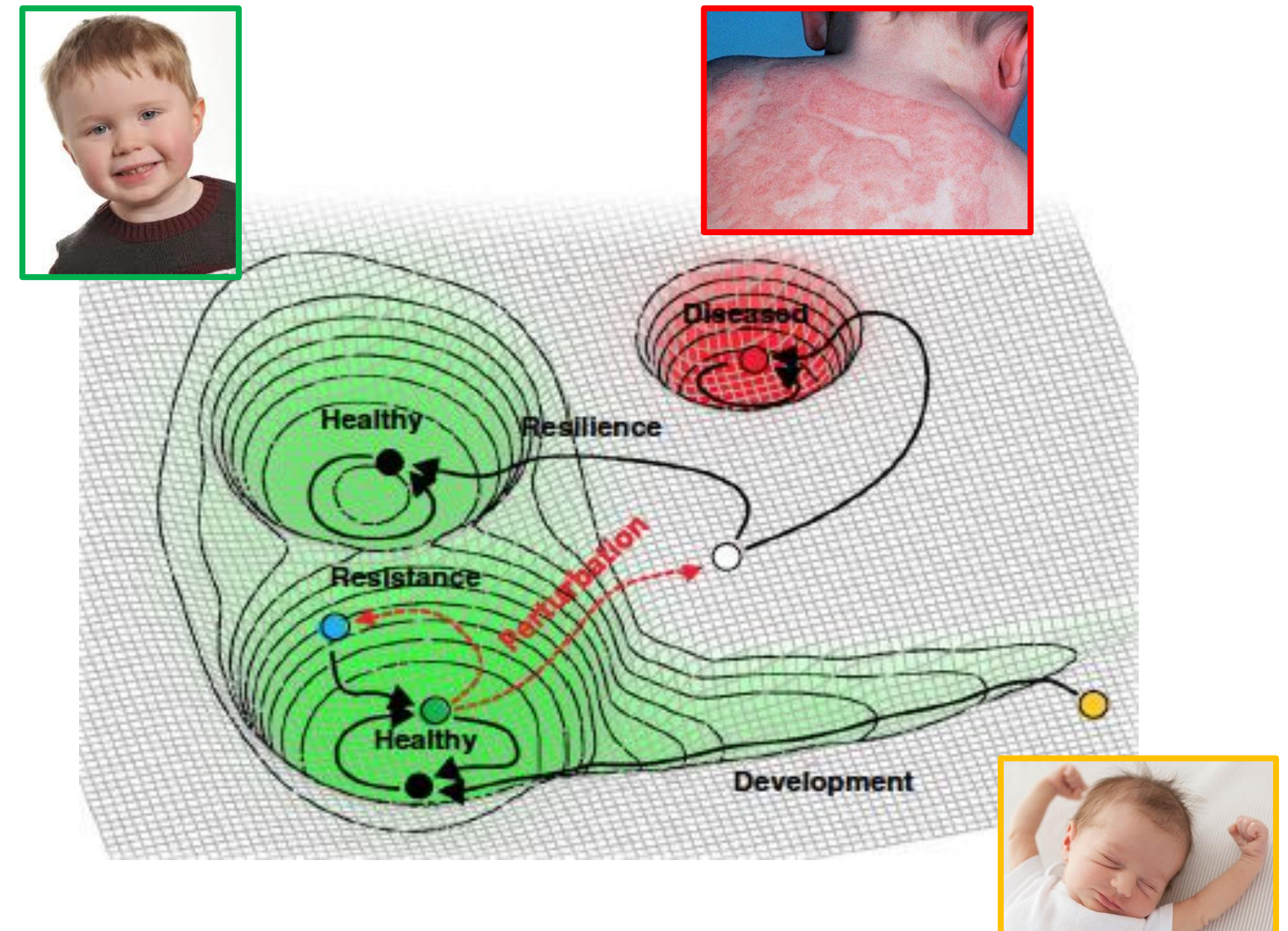


# Sastav mikrobiote

- Intestinalna mikrobiota sastoji se od više familija bakterija
  - *Firmicutes* (*Clostridiaceae*, *Lactobacacillus*..)
  - *Bacteroidetes*
  - *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*)
  - *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*)



Sonnenburg, Cell Metabolism, 2014



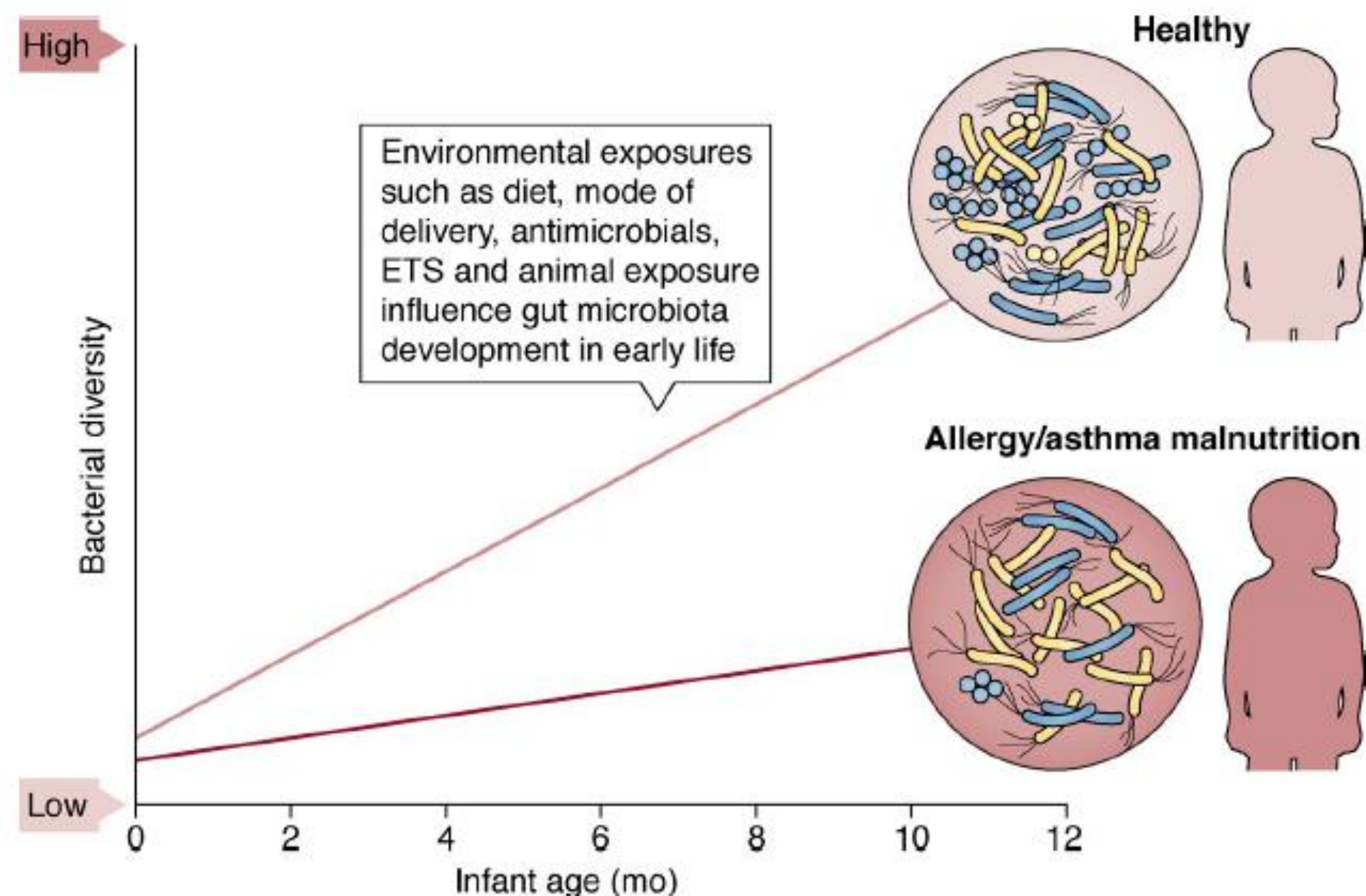
Lloyd-Price et al. Genome Medicine, 2016



# Mikrobiota u očuvanju zdravlja

Presudna je uloga mikrobiote u očuvanju zdravlja ali i u pokretanju bolesti putem nekoliko mehanizama:

- Ljudska mikrobiota osigurava fizičku barijeru štiteći svog domaćina od stranih patogena kroz kontinuiranu proizvodnju antimikrobnih činioca.
- Ima značaj u metabolizmu hranjivih sastojaka i sintezi pojedinih vitamina.
- Mikrobiota je ključna u razvoju crevne sluznice i imunološkog sistema domaćina.



# Poremećaj mikrobiote i hronične bolesti

- Na osnovu navedenog intestinalna mikrobiota se smatra veoma bitnim činiocem u održavanju zdravlja dece i odraslih.
- Poremećaji na nivou mikrobiote mogu dovesti do pojave mnogih bolesti (infekcija, respiratornih, digestivnih, metaboličkih i mentalnih bolesti, tumora).

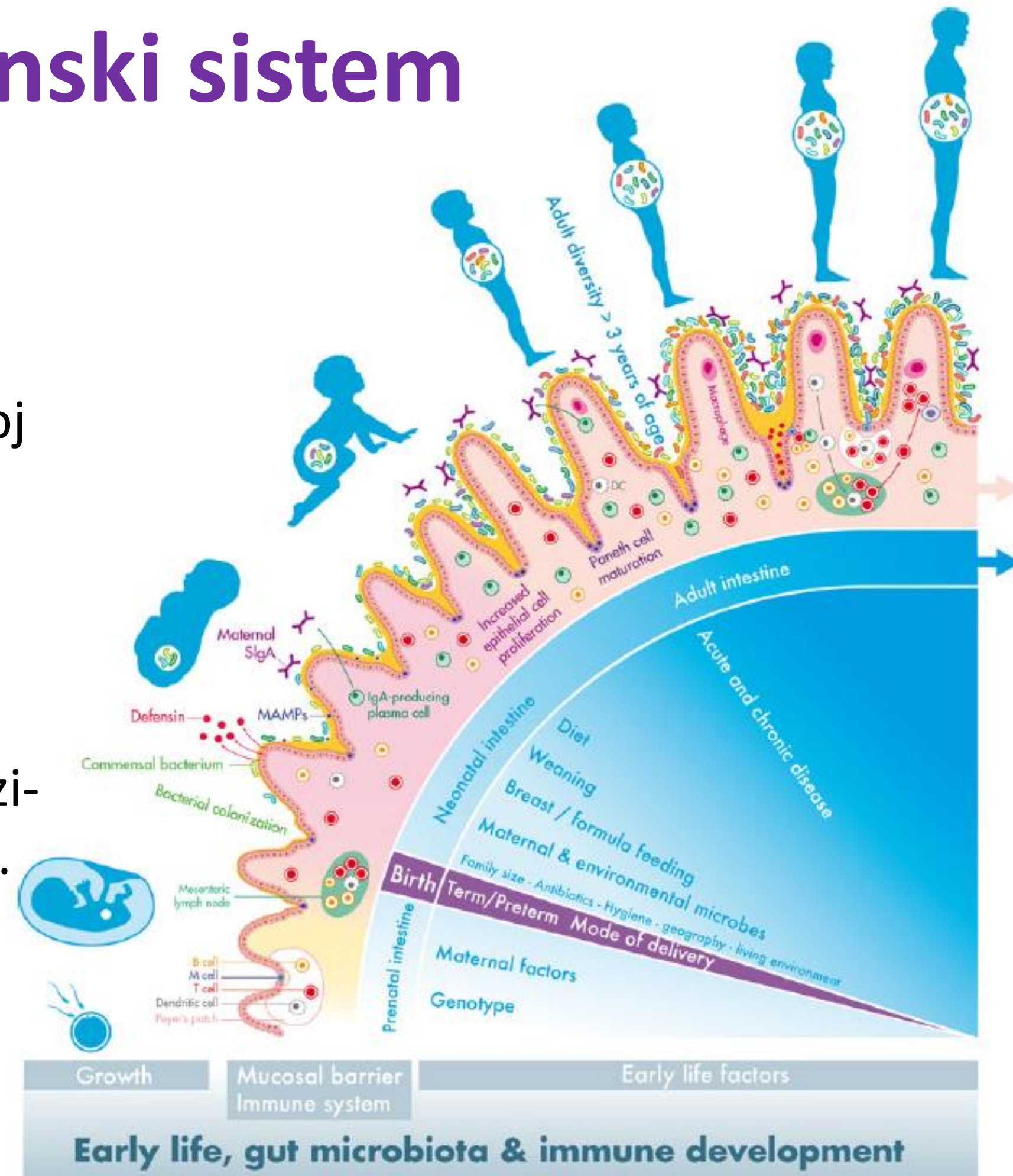
**TABLE 1** IRRs by Cesarean Delivery in the 35-Year Period 1977–2011 Following 1.9 Million Term Children in the Age Span 0 to 15 Years

|                                      | Cases   | aIRR (95% Confidence Interval); <i>P</i> | PARF (Cases)   |
|--------------------------------------|---------|------------------------------------------|----------------|
| Asthma <sup>a</sup>                  | 103 822 | 1.23 (1.21–1.25); <i>P</i> < .0001       | 3.07 (3187)    |
| Asthma >5 y <sup>b</sup>             | 48 858  | 1.16 (1.13–1.19); <i>P</i> < .0001       | 2.19 (1070)    |
| Systemic connective tissue disorders | 7498    | 1.11 (1.04–1.19); <i>P</i> = .0021       | 1.53 (115)     |
| Juvenile arthritis                   | 6946    | 1.10 (1.02–1.18); <i>P</i> = .0117       | 1.34 (93)      |
| Diabetes type 1                      | 6136    | 1.01 (0.93–1.10); <i>P</i> = .82         | — <sup>d</sup> |
| Inflammatory bowel diseases          | 2697    | 1.20 (1.06–1.36); <i>P</i> = .004        | 2.70 (73)      |
| Immune deficiencies                  | 2589    | 1.46 (1.32–1.62); <i>P</i> < .0001       | 6.09 (158)     |
| Celiac disease                       | 1944    | 0.99 (0.87–1.14); <i>P</i> = .89         | — <sup>d</sup> |
| Leukemia                             | 1631    | 1.17 (1.00–1.36); <i>P</i> = .048        | 2.31 (38)      |
| Psoriasis                            | 1306    | 0.98 (0.81–1.18); <i>P</i> = .81         | — <sup>d</sup> |
| Arm fracture <sup>a,c</sup>          | 77 490  | 0.99 (0.96–1.01); <i>P</i> = .19         | — <sup>d</sup> |



# Mikrobiota i imunski sistem

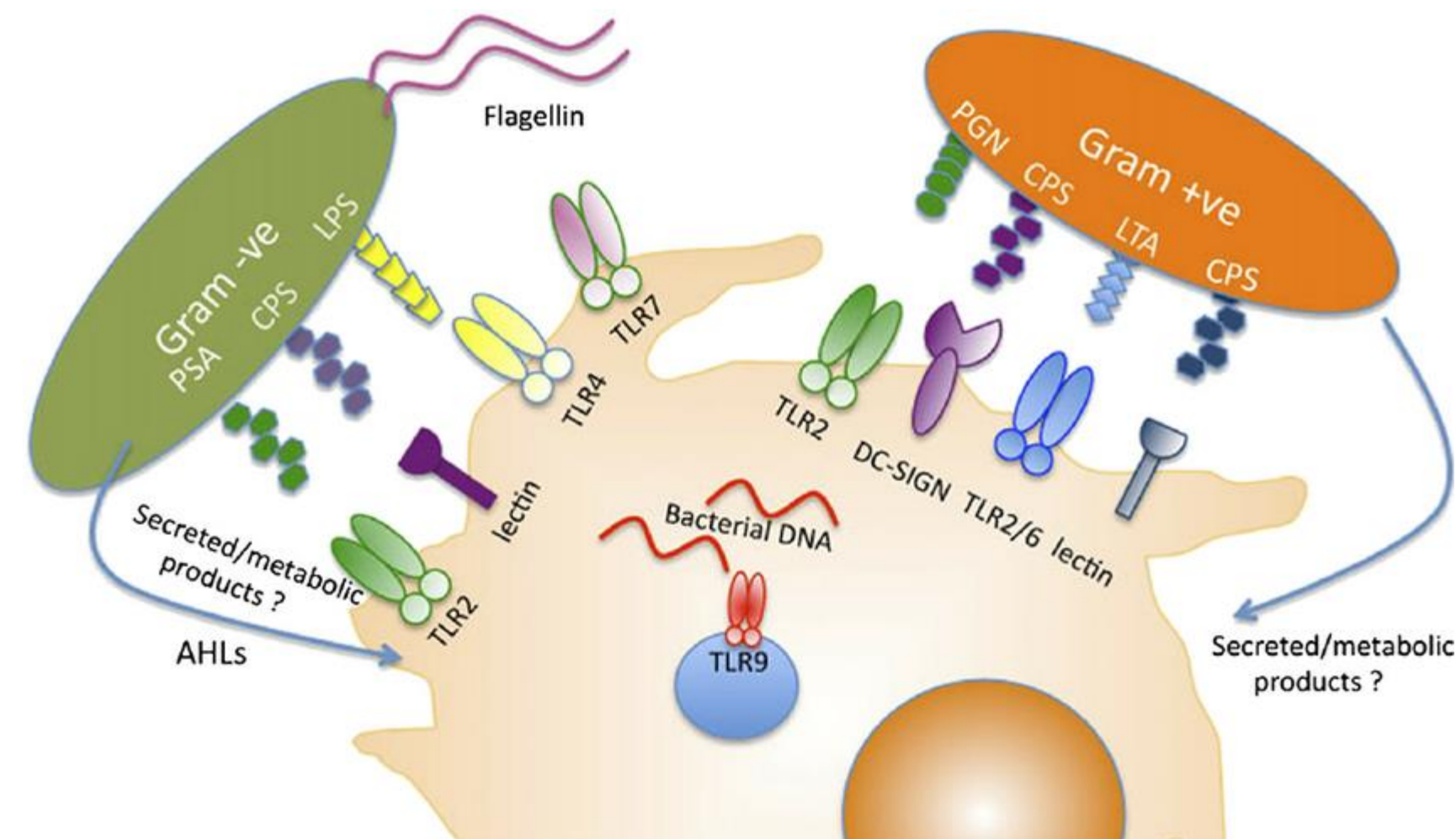
- Funkcije imunološke modulacije mikrobiote prvenstveno su uključeni u podsticanju sazrijevanja imunoloških ćelija i normalan razvoj imunoloških funkcija ( tj.odgovora).
- Crevna mikrobiota potrebna je za sazrevanje imunološkog sistema, koji „uči“ razlikovati komensalne bakterije (koje postaju gotovo kvazi-same i tolerantni antigeni) i patogene bakterije.



# Probiotici i imunski sistem

- Toll like receptori (TLR) iz membrane epitelnih i limfoidnih ćelija tankog creva odgovorni su za normalan razvoj imunološkog sistema crevne sluznice.
- Toll like receptor (TLR) suzbijaju pojavu upalnog odgovora i stvaraju imunološku toleranciju na normalne komponente hrane.

Probiotske bakterije komuniciraju sa dendritičkim ćelijama preko Toll like receptora:

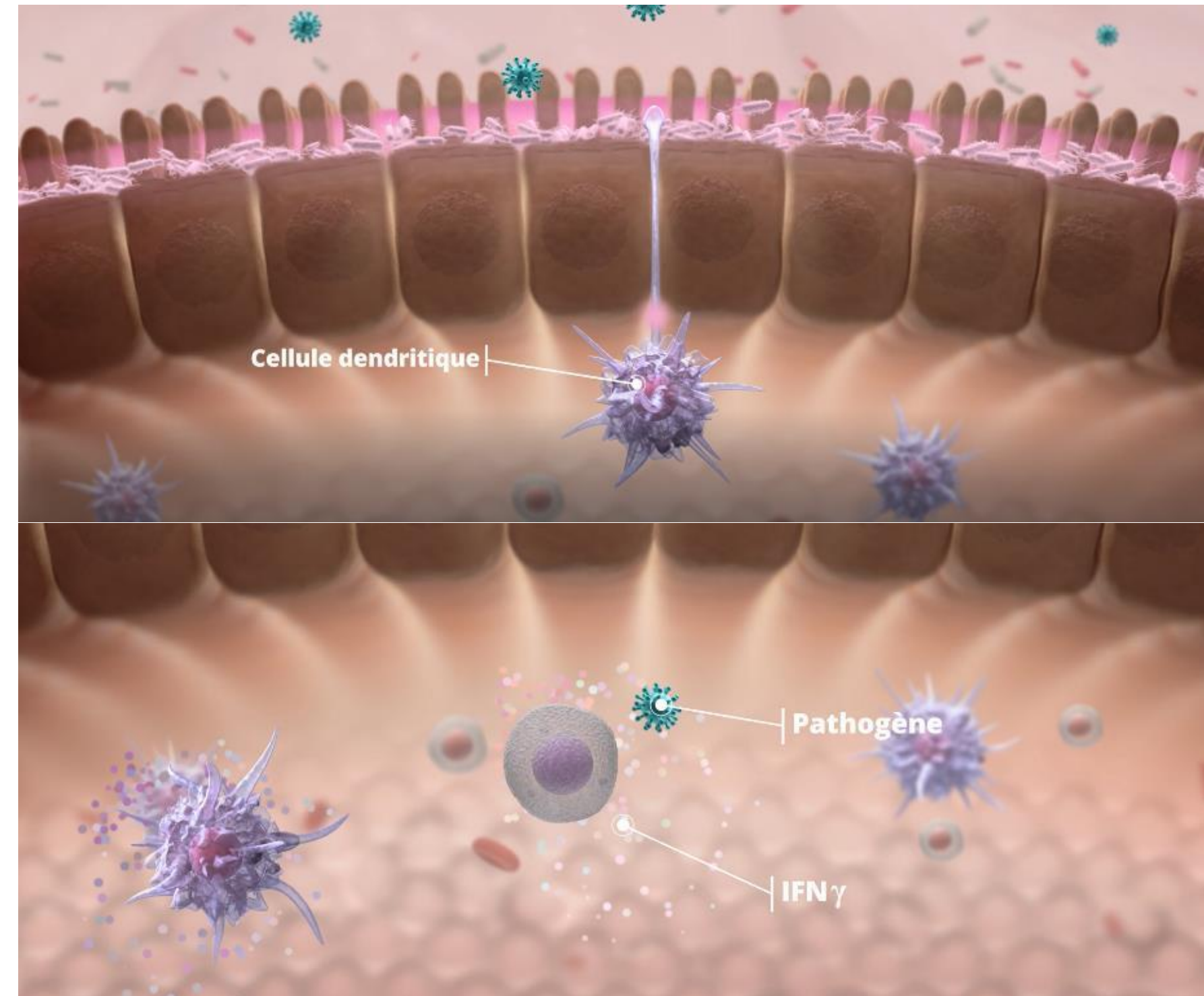




# Mikrobiota gastrointestinalnog trakta

Dokazano je da mikrobiota gastrointestinalnog trakta:

- ✓ Modulira migraciju i funkciju neutrofila.
- ✓ Utiče na diferencijaciju populacije T ćelija u različite vrste pomoćnih (helper) ćelija (Th).



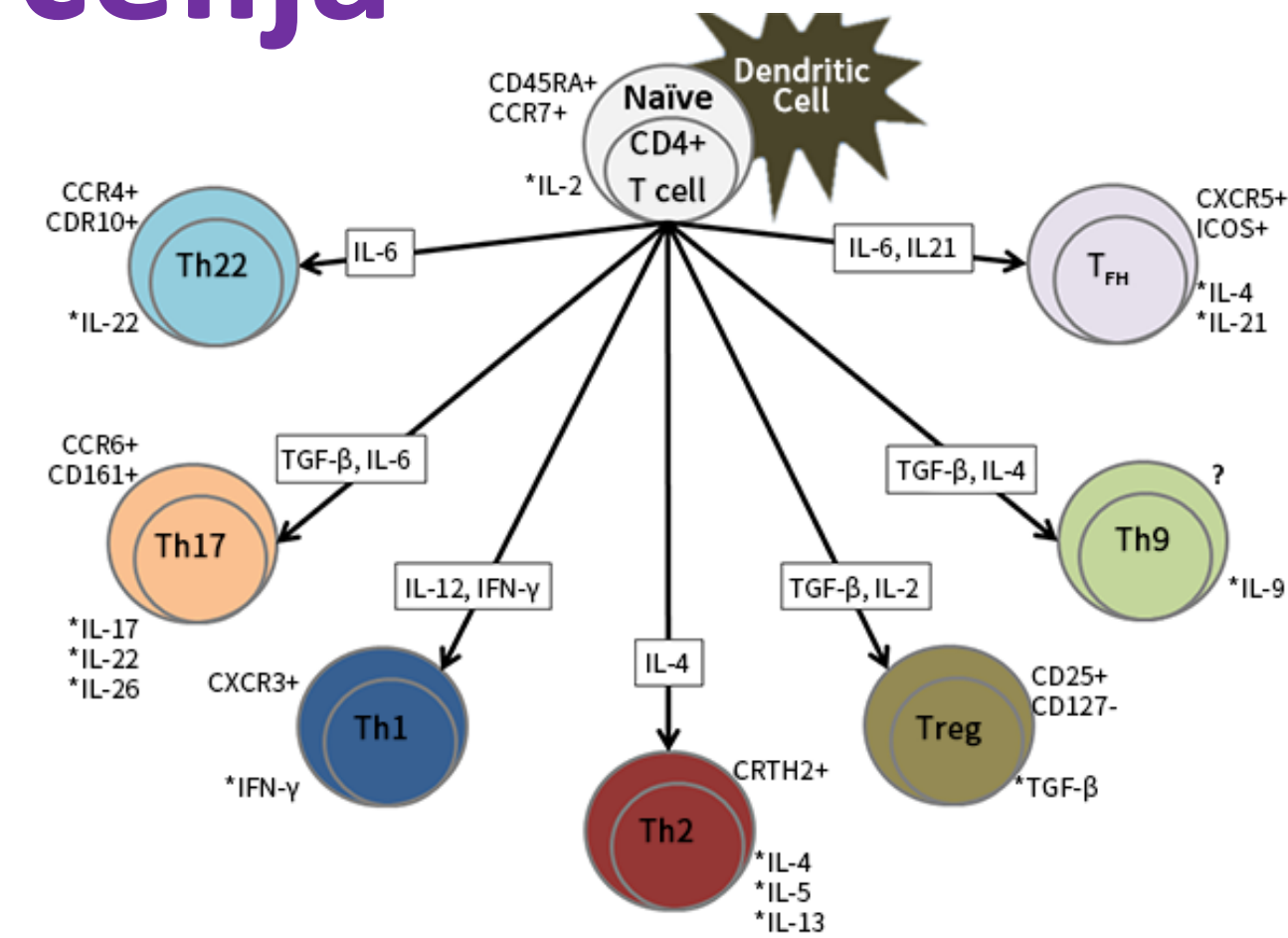
Korpela K. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG Intake Modifies Preschool Children's Intestinal Microbiota, Alleviates Penicillin-Associated Changes, and Reduces Antibiotic Use. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0154012/ Mack D.R. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 2003;52(6):827-33  
Seth A. et al. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(4):G1060-G1069

# Diferencijacija imunskih ćelija

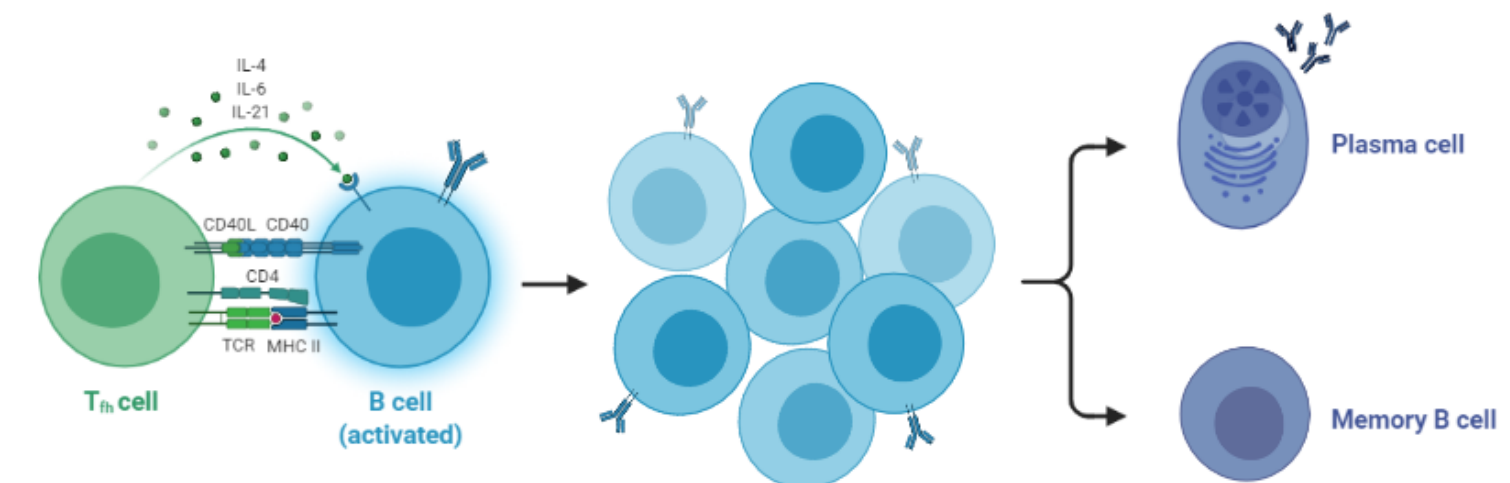
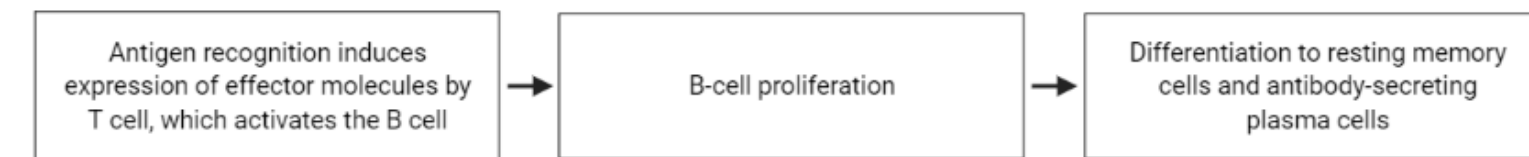
- Na membrani Th (T-helper) limfocita nalaze se receptori koji prepoznaju antigen i nakon aktivacije oni se razvijaju u:
  - Th-1 memorijske limfocite
  - Th-2 memorijske limfocite
  - Th17
  - regulatorne T ćelije (Tregs)Time se određuje dalji put imunološke reakcije.

- Na membrani B limfocita kao receptori nalaze se antitela.

- Pokretanjem imunskog odgovora nakon aktivacije ćelija posredstvom kostimulirajućih molekula proizvode se citokini.



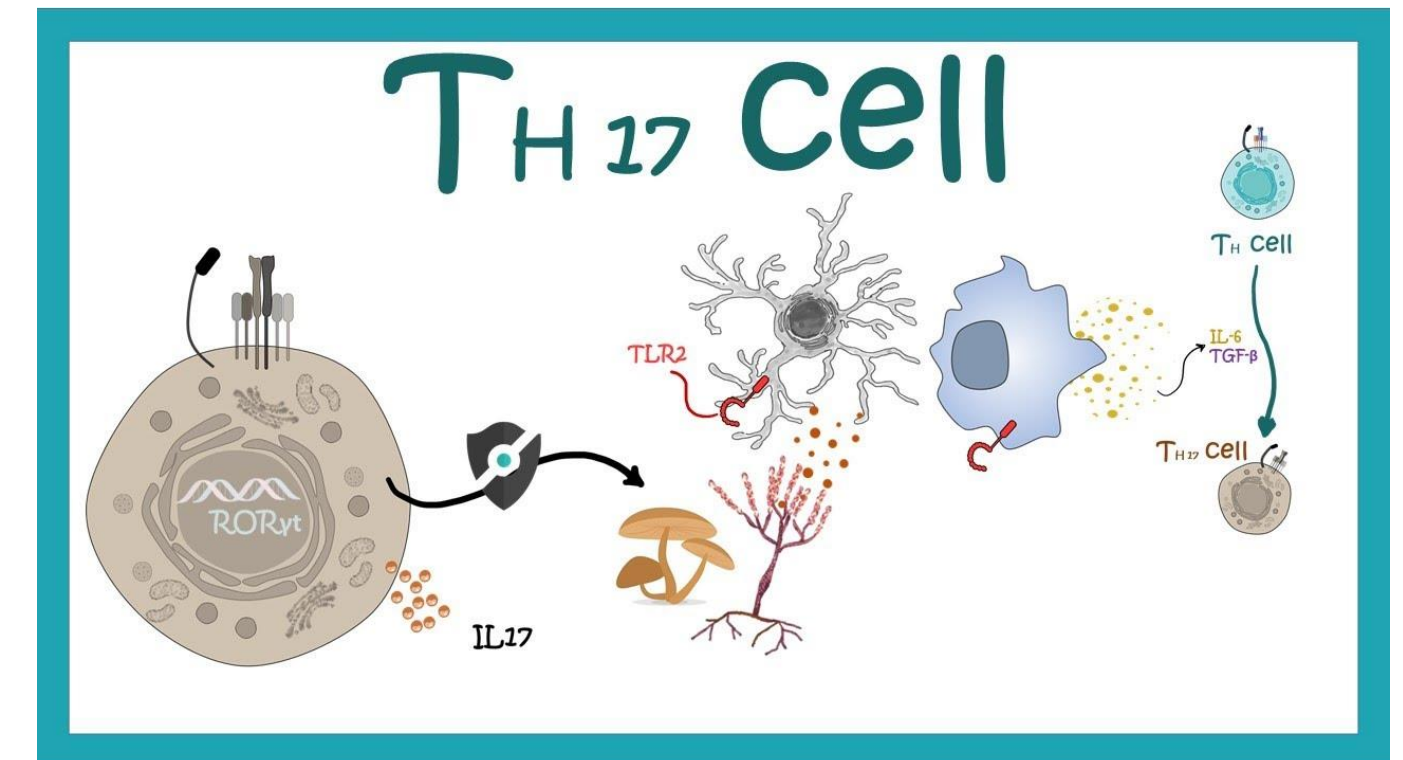
## Steps in B-cell Differentiation





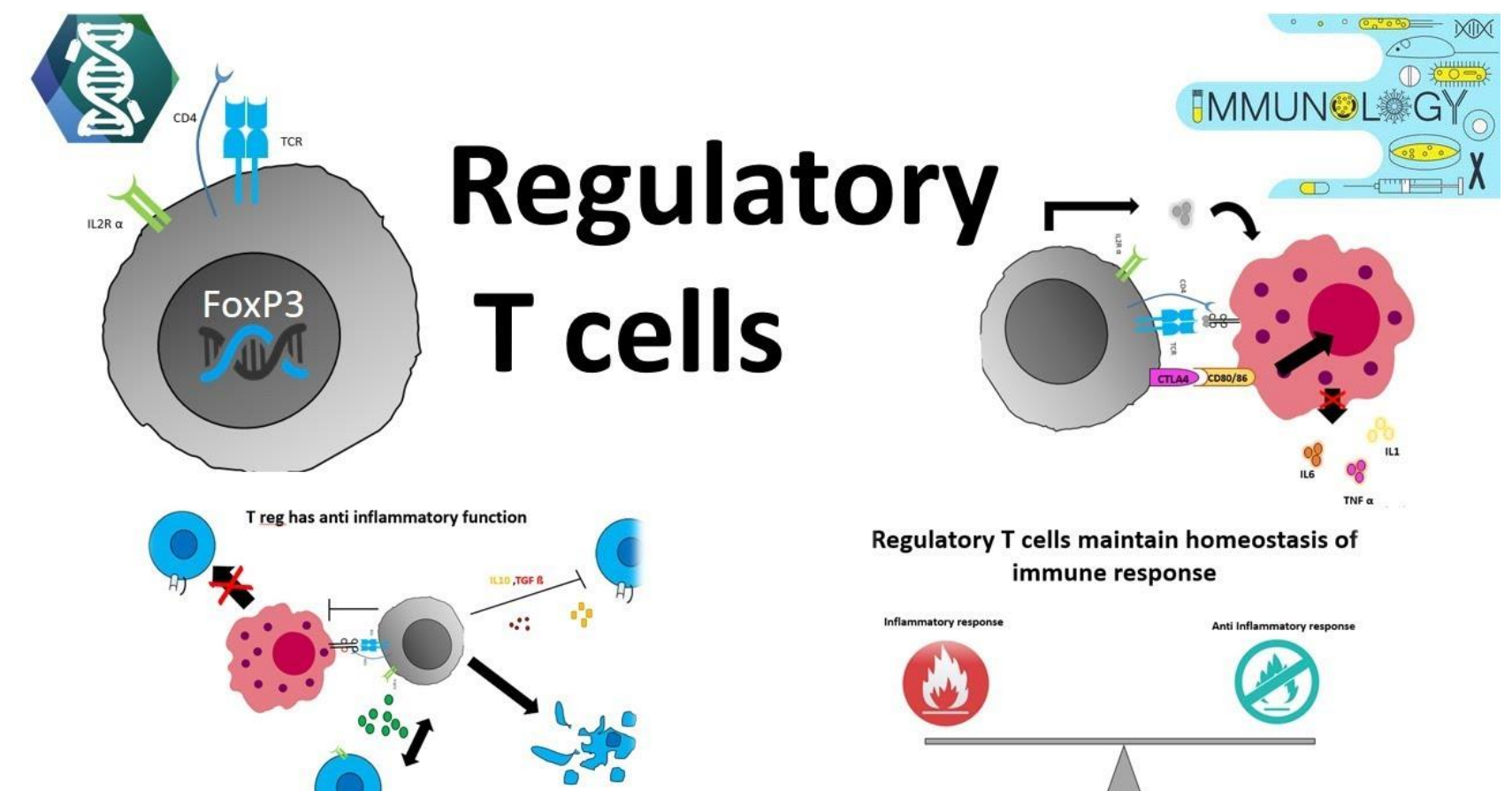
# Diferencijacija imunskih ćelija

- Th17 ćelije su podskupina TCD4 + ćelija koje izlučuju višestruke citokine (IL-22, IL-17A i IL-17F), sa značajnim uticajem na imunološku homeostazu i upalu.



*Animated biology With arpan, Jul 31, 2020*

- Regulatorne T ćelije (Tregs) su posrednici imunološke tolerancije, njihova disfunkcija dovodi do autoimunih poremećaja.

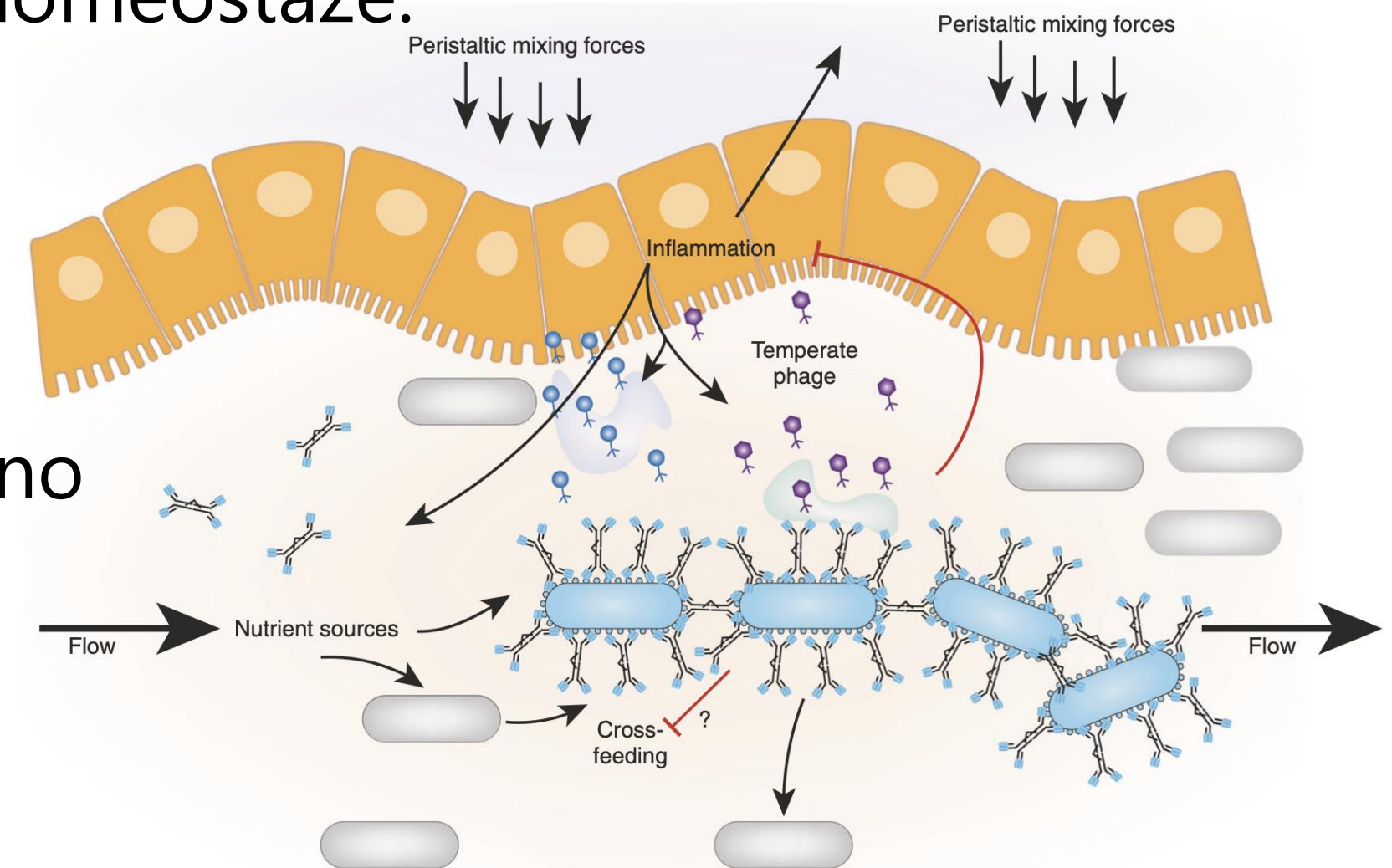


*Animated biology With arpan, May 28, 2018*



# IgA i intestinalna mikrobiota

- Bakterijski antigeni crevne flore podstiču proizvodnju niskih količina sIgA
- Skup citokina, uključujući TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-5 i IL-6 stimulira proizvodnju IgA.
- IL-10 i TGF- $\beta$  presudni su u održavanju tolerancije sluznice, što dokazuje vezu između proizvodnje sIgA, imuniteta i crevne homeostaze.
- **Sekretorna IgA (sIgA) antitela**
  - regulišu kolonizaciju mikroorganizama na sluznicama.
  - Inhibiraju mukoznu penetraciju potencijalno opasnih Ag.
  - Regulišu i eliminišu mikroorganizme.





# Mikrobiota respiratornog trakta

- Mikrobiota respiratornog trakta je poslednjih godina prepoznata kao kamen temeljac u patofiziologiji respiratornih bolesti.
- Sastav mikrobiote pluća zavisi od mikrobiote orofaringsa i gornjih disajnih puteva koji predstavljaju i početak digestivnih puteva.
- To je razlog što je mikrobiota respiratornog trakta „slična“ mikrobioti digestivnog trakta.
- Tako da imunološki status crevne mikrobiote ovim putem utiče na imunološki status respiratornog trakta.

## Mikrobiota of the airways<sup>5,6,7</sup>

### In the nasopharynx:

↓ biodiversity and *C. accolens*<sup>E</sup>

↑ *Propionibacteriaceae*<sup>F</sup>

### In the pulmonary tract:

Presence of *Acinetobacter*<sup>G</sup>, *Chryseobacterium*<sup>G</sup>, *Burkholderia*<sup>G</sup>, *Brevundimonas*<sup>G</sup>, *Sphingobium*<sup>G</sup>, *Enterobacteriaceae*<sup>F</sup> and *Cryptococcus*<sup>G</sup>.

*Bacteroides*<sup>G</sup>: Modulation of HS stopping the virus from binding.



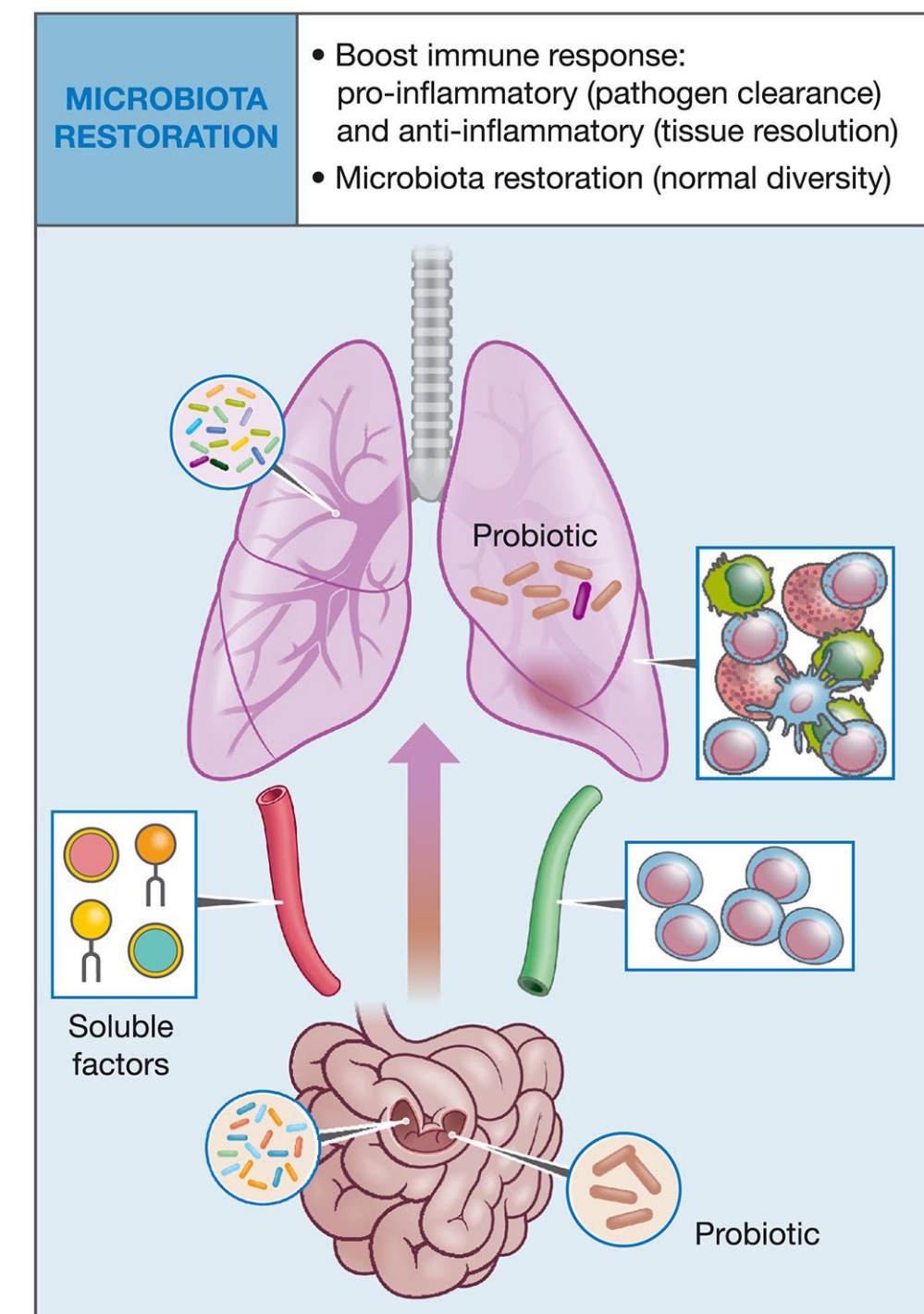
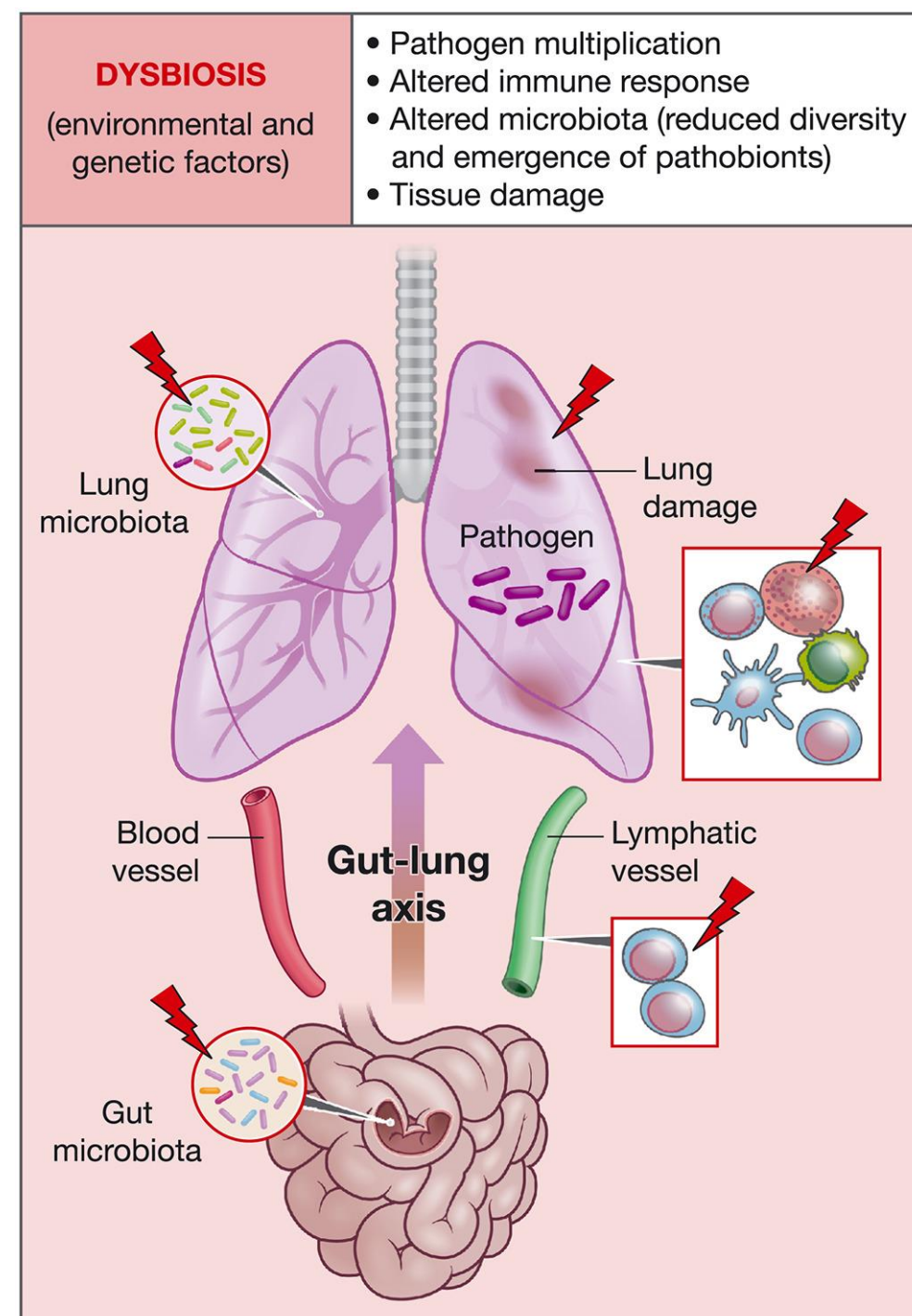
Mostafa HH, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing of Nasopharyngeal Specimens Collected from Confirmed and Suspect COVID-19 Patients. *mBio*. 2020;11:e01969-20.

Fan J, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;S0163-4453:30429-31.



# Veza mikrobiota pluća i intestinalnog sistema

- Drugi put je preko mezenterijalnog limfnog sistema to je osnovni put između pluća i creva gde bakterije, njihovi fragmenti ili metaboliti mogu preko crevne barijere doći u sistemsku cirkulaciju i tako do pluća.
- Mikrobiota pluća utiče na imunitet sluznice i doprinosi imunološkoj toleranciji kroz regrutovanje neutrofila, proizvodnju TLR i Th-17.

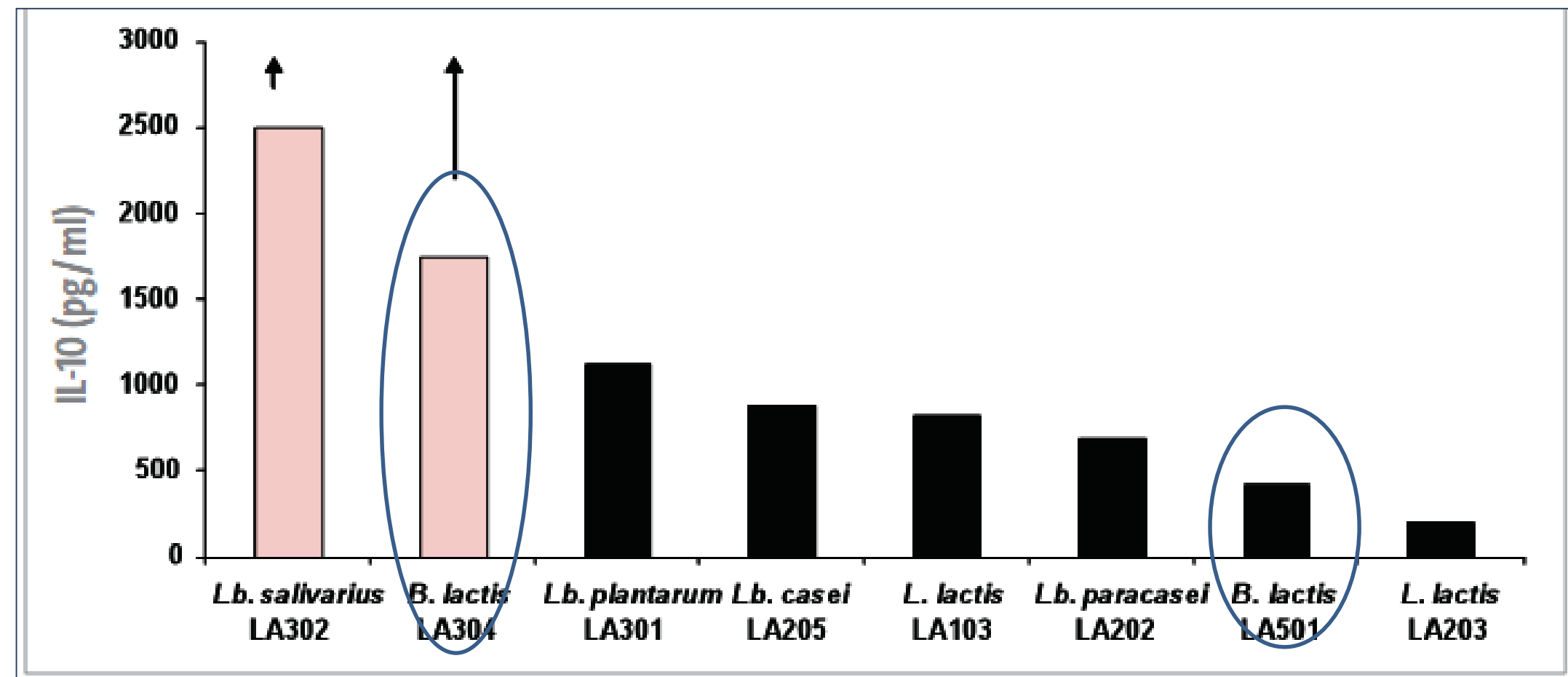




# Izbor specifičnih sojeva je ključ imunomodulacije

- Probiotici su živi mikroorganizmi koji imaju višestruku ulogu.
- Mogu ojačati epitelnu barijeru.
- Proizvesti antimikrobne supstance.
- Modelirati reakciju imunskog sistema.

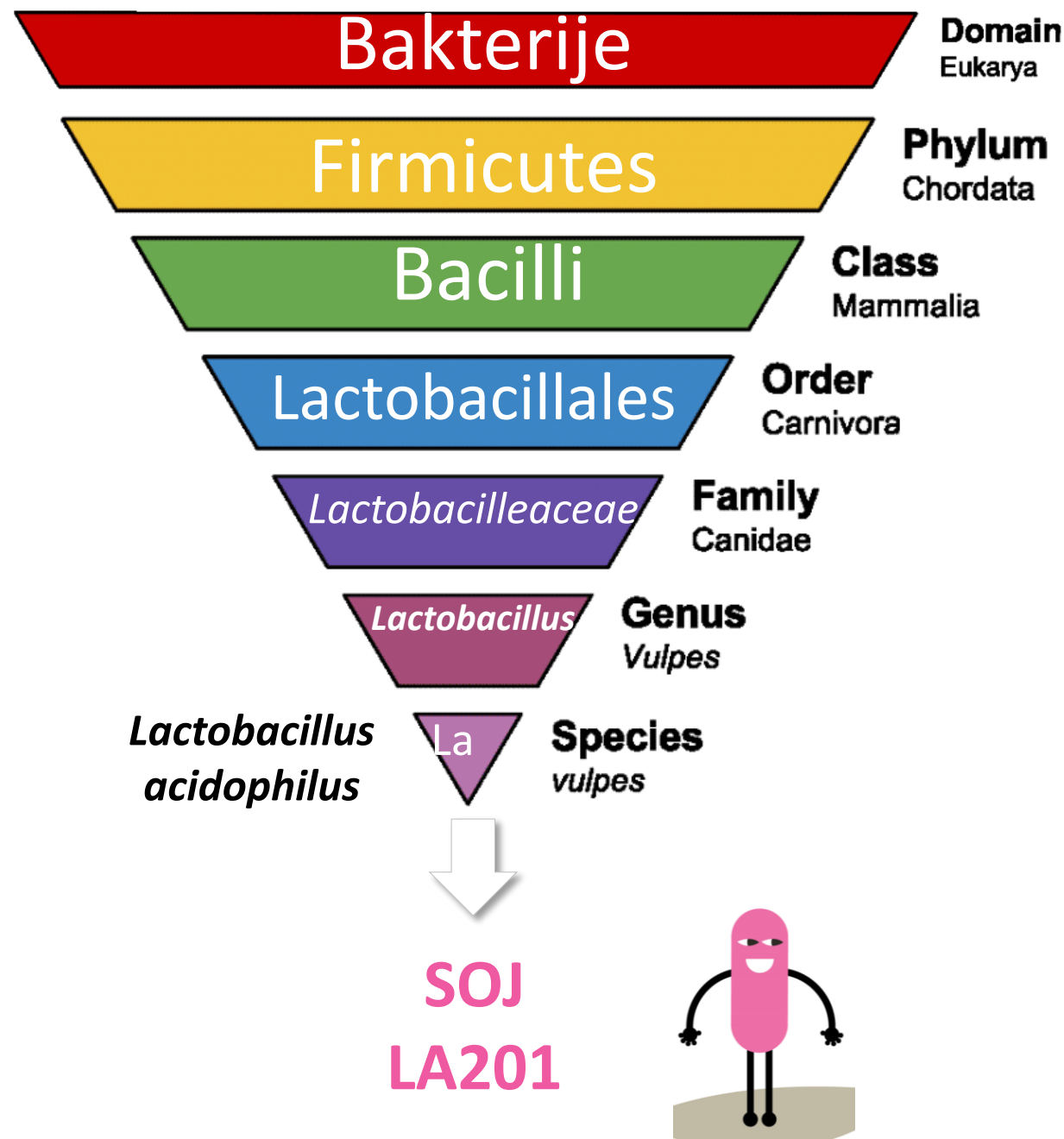
*Različiti sojevi iste vrste, Bifidobacterium lactis, mogu imati različita svojstva. B. lactis LA304 stimuliše proizvodnju IL-10 tri puta više od B. lactis LA501.*



IL-10 koji proizvode mononuklearne ćelije iz krvi dobijene od zdravih davalaca, nakon inkubacije sa probiotskim sojevima tokom 24 sata. *INSERM, Francuska*

Od suštinskog je značaja poznavati osobine korisnih bakterija, vrstu ali i osobine pojedinih sojeva

# Probiotici održavaju homeostazu mikrobiote



Probiotici imaju ključnu ulogu u kontroli homeostaze crevne mikrobiote tako što:

- ✓ Mogu modulirati imunski odgovor sluznice.
- ✓ Podstiču stvaranje antiinflamatornih citokina.
- ✓ Olakšavaju održavanje imunološke tolerancije.

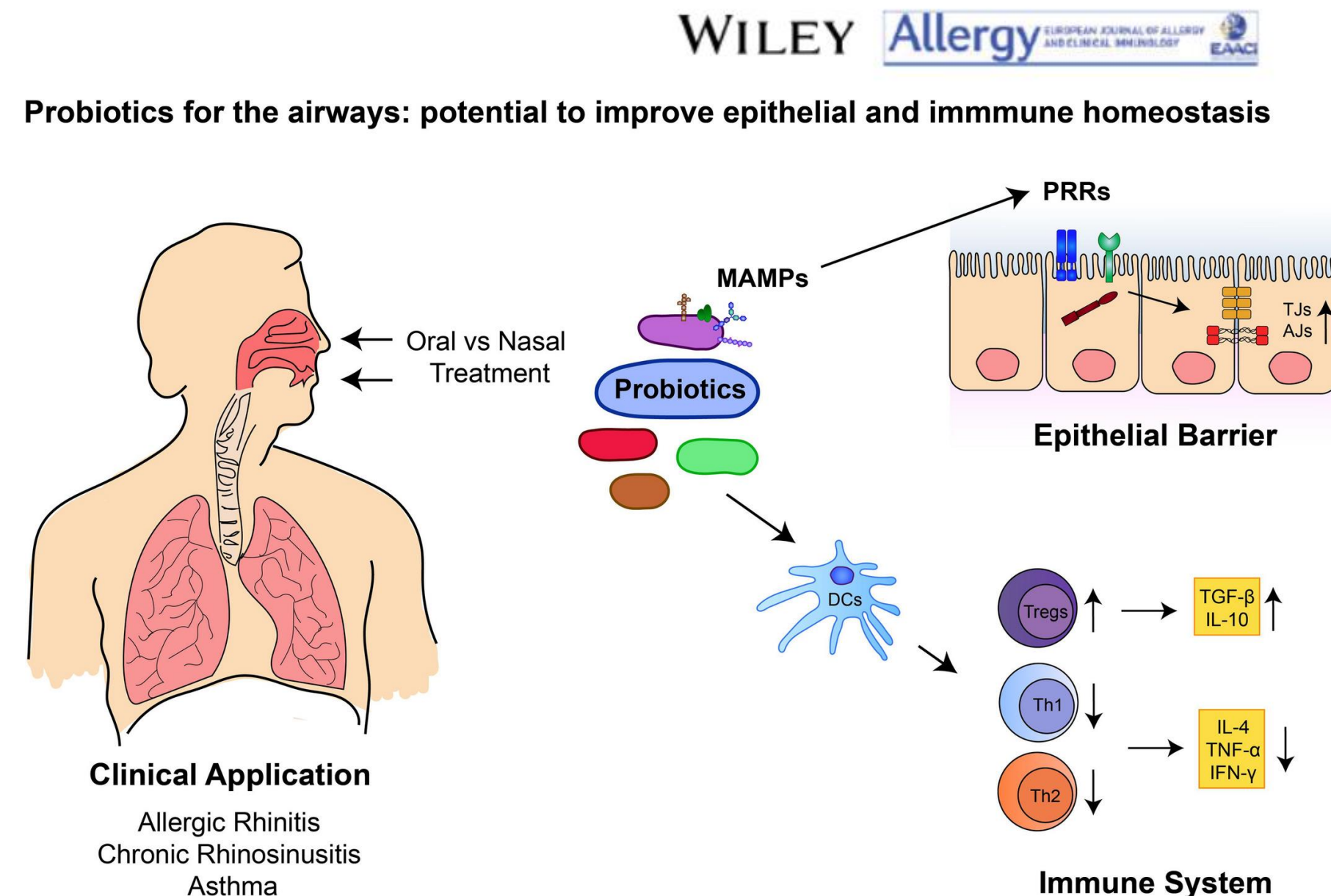
Svaki učinak probiotika zavisi od soja.

# Probiotici, alergijski rinitis i astma

- Studije su pokazale da je kod dece koja su lečena specifičnim probioticima došlo do smanjenja Th-2 citokinskog profila, održavajući Th-1 citokinski profil stabilnim.

- *Lactobacillus salivarius* u kombinaciji sa *Bifidobacterium breve* ima sposobnost da:

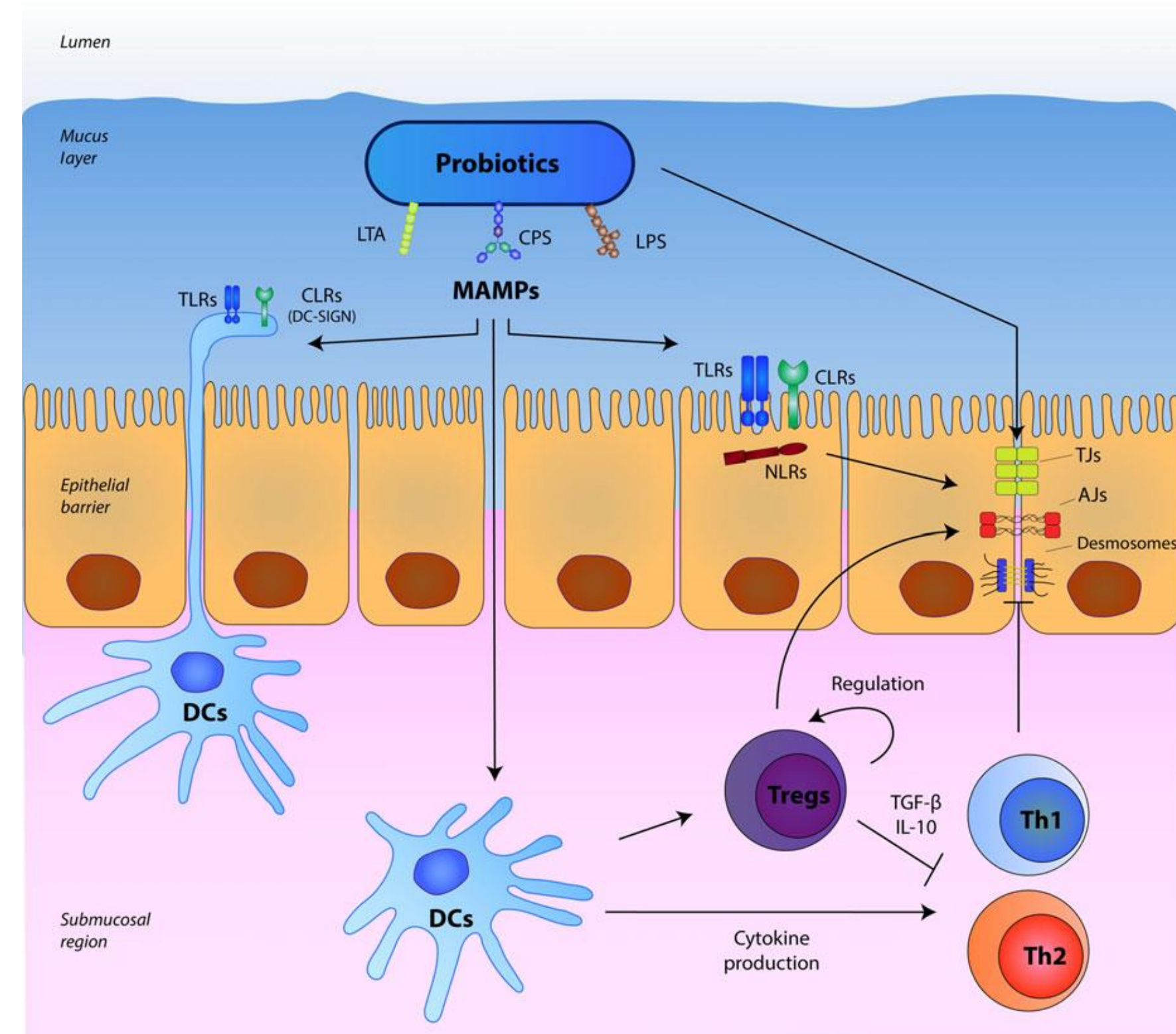
- ✓ Smanji proizvodnju pro Th-2 citokinskog profila.
- ✓ Favorizuje ulogu T helper ćelija.
- ✓ Favorizuje proizvodnju Th-1 pro inflamatornih citokina.





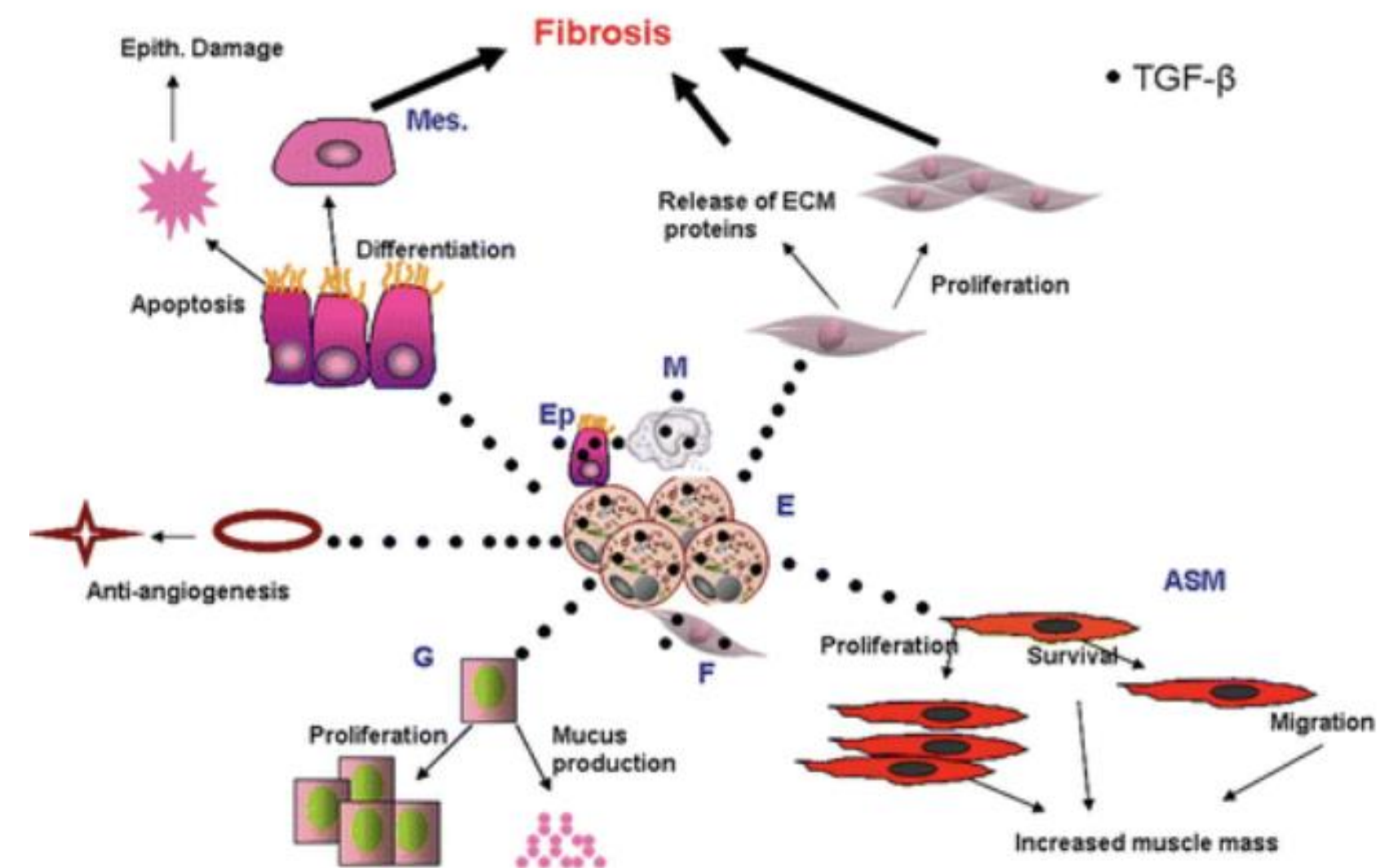
# Imunomodulatorni efekti *L. salivarius* i *B. breve*

- ***Lactobacillus salivarius* i *Bifidobacterium breve*** aktiviraju monocite i proizvodnju IL-10 koji je inhibitor proinflammatory citokina IL-4,5.
- Ekspresija IL-10 je smanjena u alveolama makrofaga astmatičara.
- Ovi probiotički sojevi uspjeli su da inhibiraju lučenje proinflammatory citokina, kao što su TGF-beta, IL-13 i IL-17.



# Uloga TGF-beta u remodelovanju tkiva u plućima asmatičara

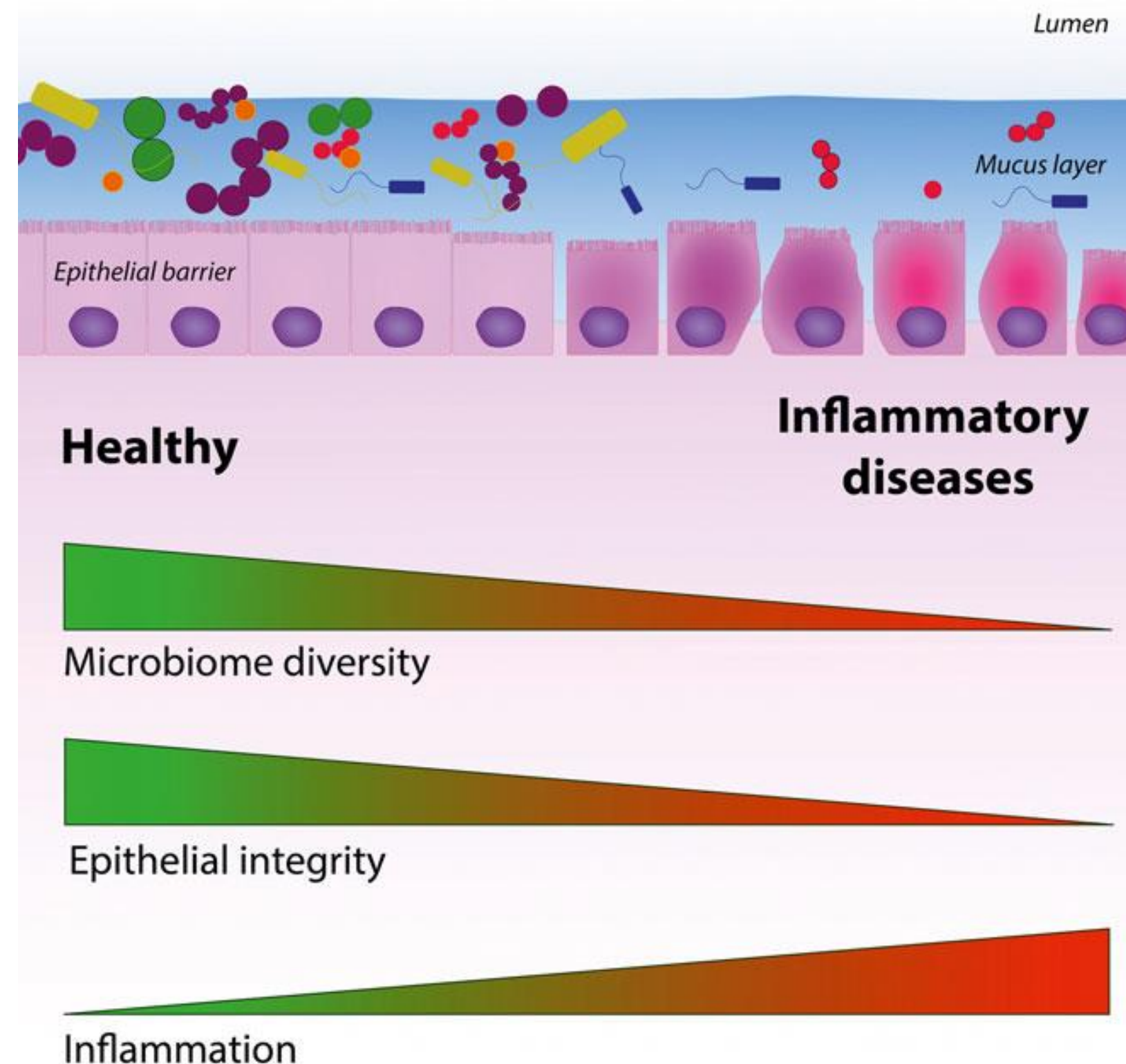
- TGF-beta je jedan od posrednika uključenih u mnoge aspekte upornog zapaljenja i preoblikovanja tkiva u plućima asmatičara.
- Prekomerna sekrecija TGF-beta može dovesti do poremećaja regulacije regulatorne aktivnosti T (TReg) ćelija i na razvoj alergijskih bolesti kod ljudi.





# Uticaj imunomodulatornih sojeva na zdravlje

- Prema tome, sposobnost ova dva probiotička soja da regulišu smanjenje sekrecije TGF-beta, IL-13 i IL-17 kod astmatičara može dovesti do rebalansa odnosa Th1 / Th2 i do poboljšanja alergijskih simptoma.
- Zanimljivo je da u brojnim studijama kombinacija ova dva soja u istoj formulaciji izgleda da nadopunjuje imunomodulatornu aktivnost svakog soja.

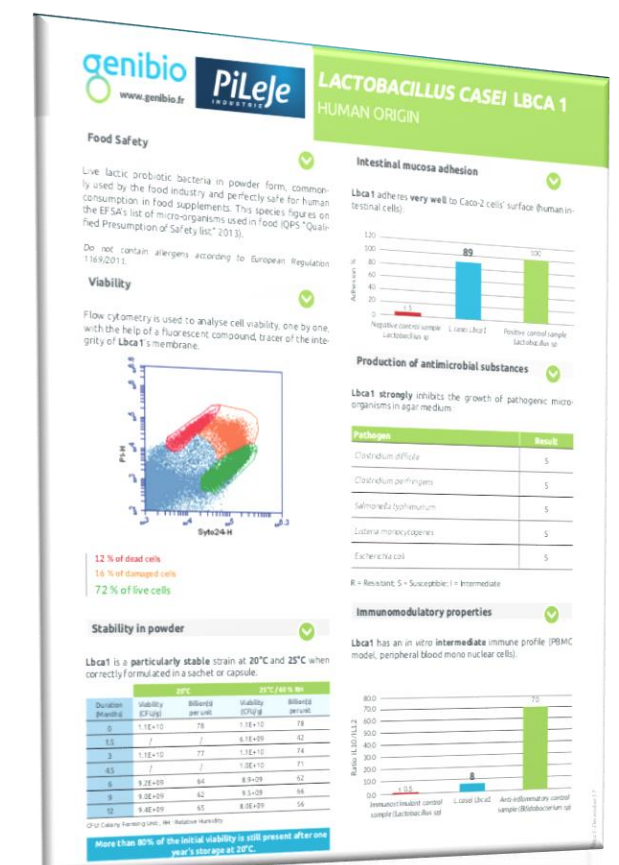




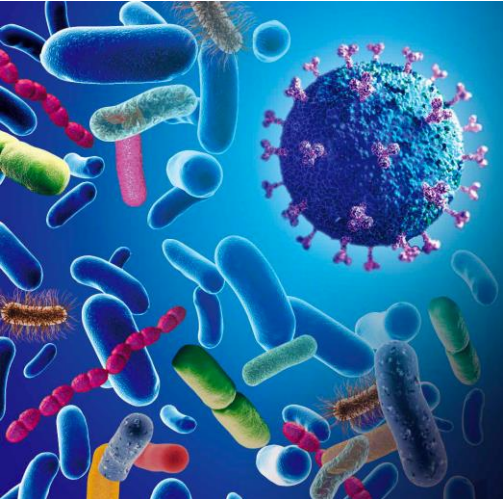
# Imunomodulatorni sojevi čine Imunolak

- ***Lactobacillus casei*** indukuje razvoj CD4+T ćelija koje proizvode TGF-beta, IL-10 koji smanjuju IgE proizvodnju.
- Baš ovaj mehanizam može biti od pomoći za ublažavanje simptoma alergijskog rinitisa.

1. ***Lactobacillus salivarius* BL 2201**
2. ***Bifidobacterium breve* BL 3406**
3. ***Lactobacillus casei* BL 2401**

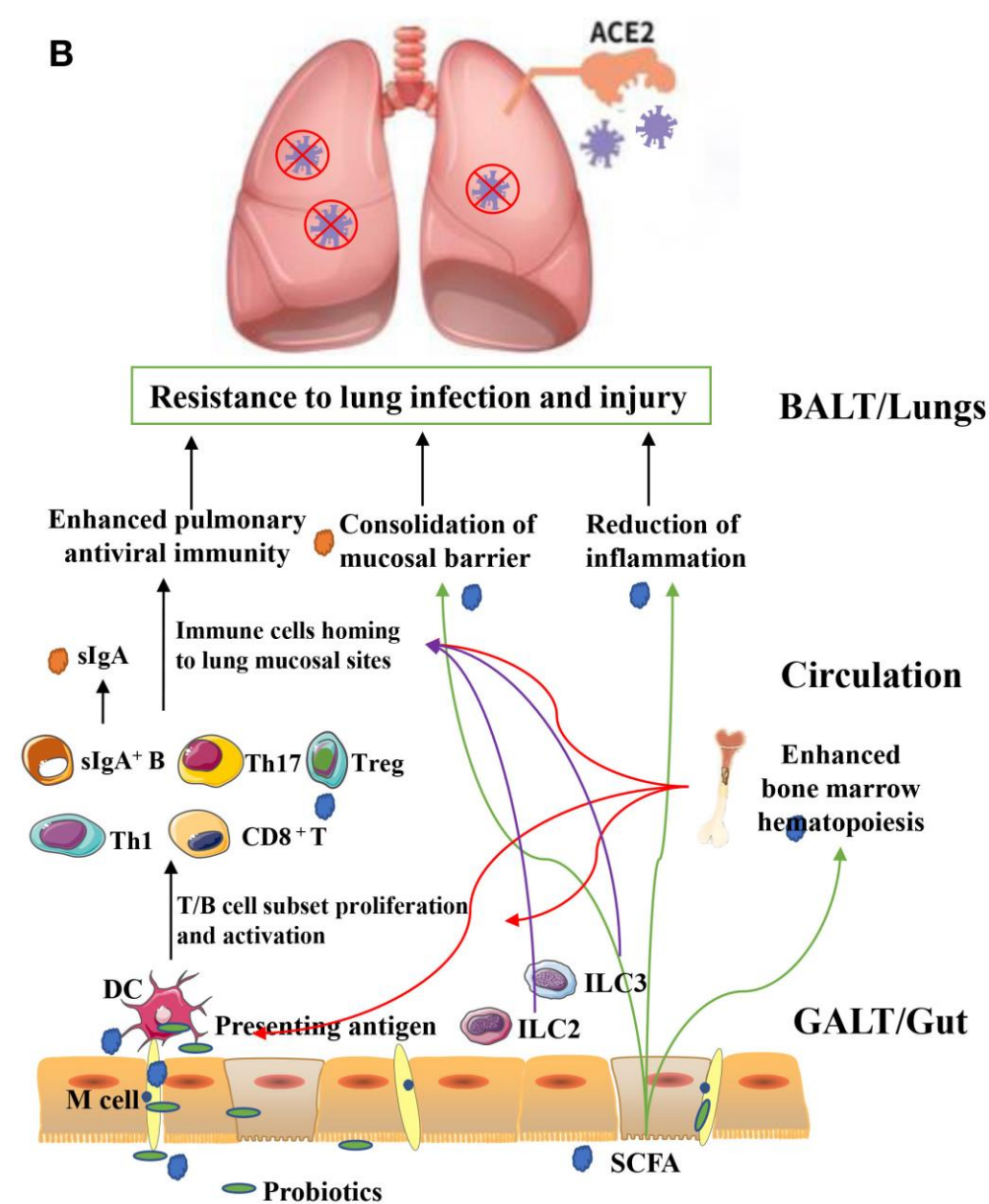
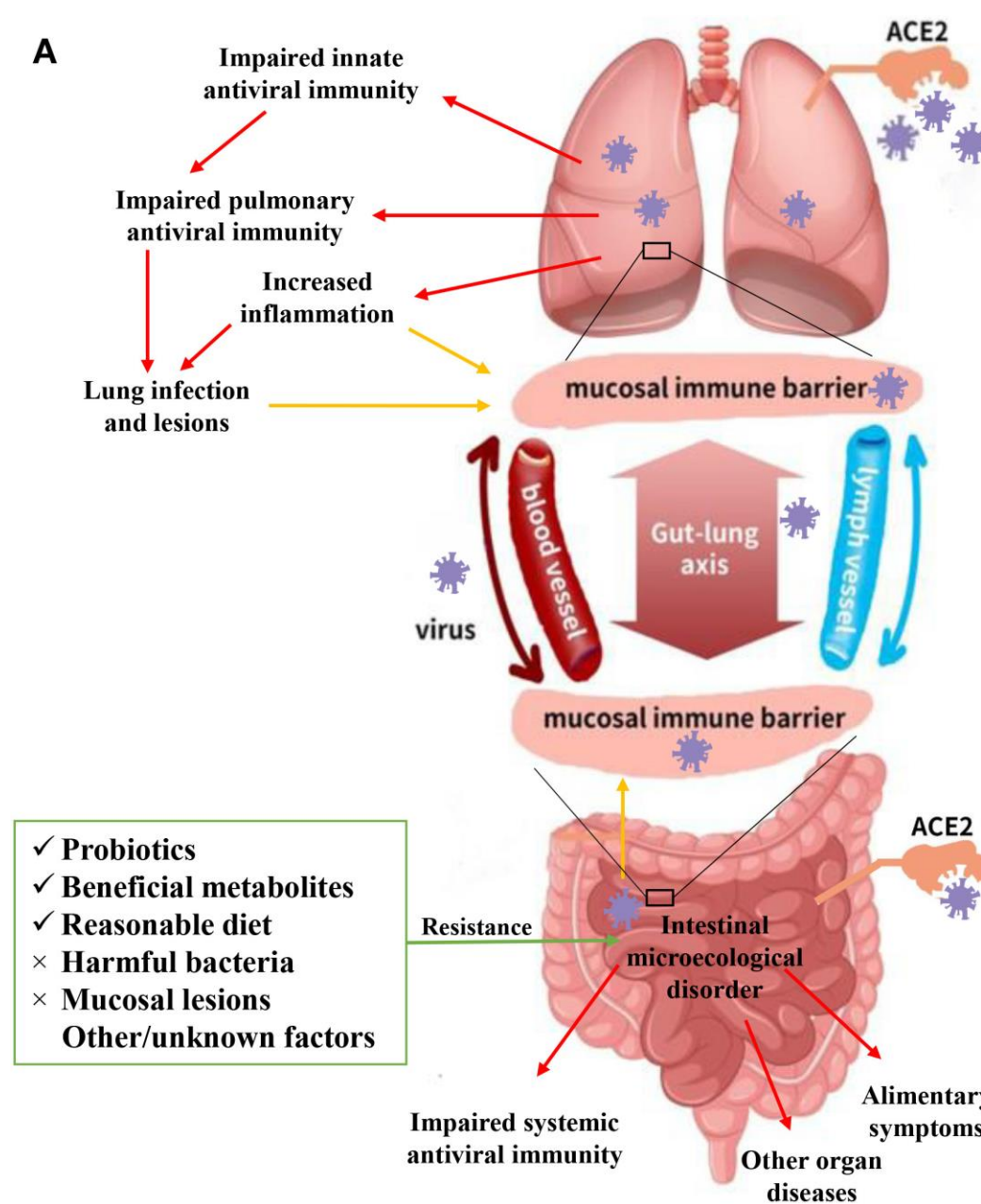


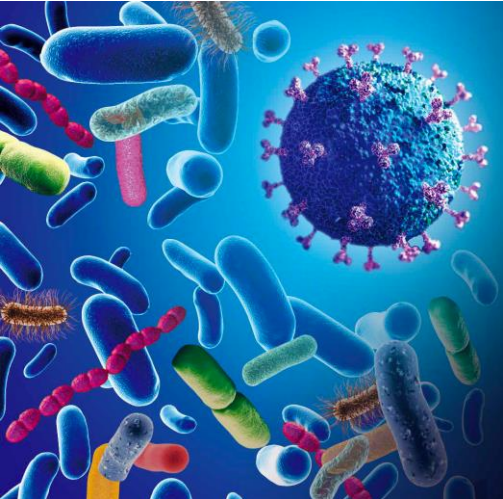




# Probiotici - uloga u infekciji SARS-CoV-2

- Pojedini probiotici sprečavaju ulazak virusa u ćeliju i inhibiraju replikaciju virusa u crevima<sup>2</sup>.
- Izveštaji iz Kine ukazuju da bi COVID-19 mogao biti povezan sa crevnom disbiozom koja izaziva zapaljenje i smanjen odgovor na patogene<sup>1</sup>.





# Probiotici i citokinska oluja

- S obzirom da se citokinska oluja javlja kod mnogih pacijenata sa COVID-19, vrsta modulacije koju vrše probiotici može biti vrlo važna.
- Oralno dati probiotički sojevi doprinose da se uključi imuni odgovor koji potiče od creva - fokalna tačka odbrane tela pojačavanjem dejstva antiinflamatornih citokina (IL-4, IL-10).

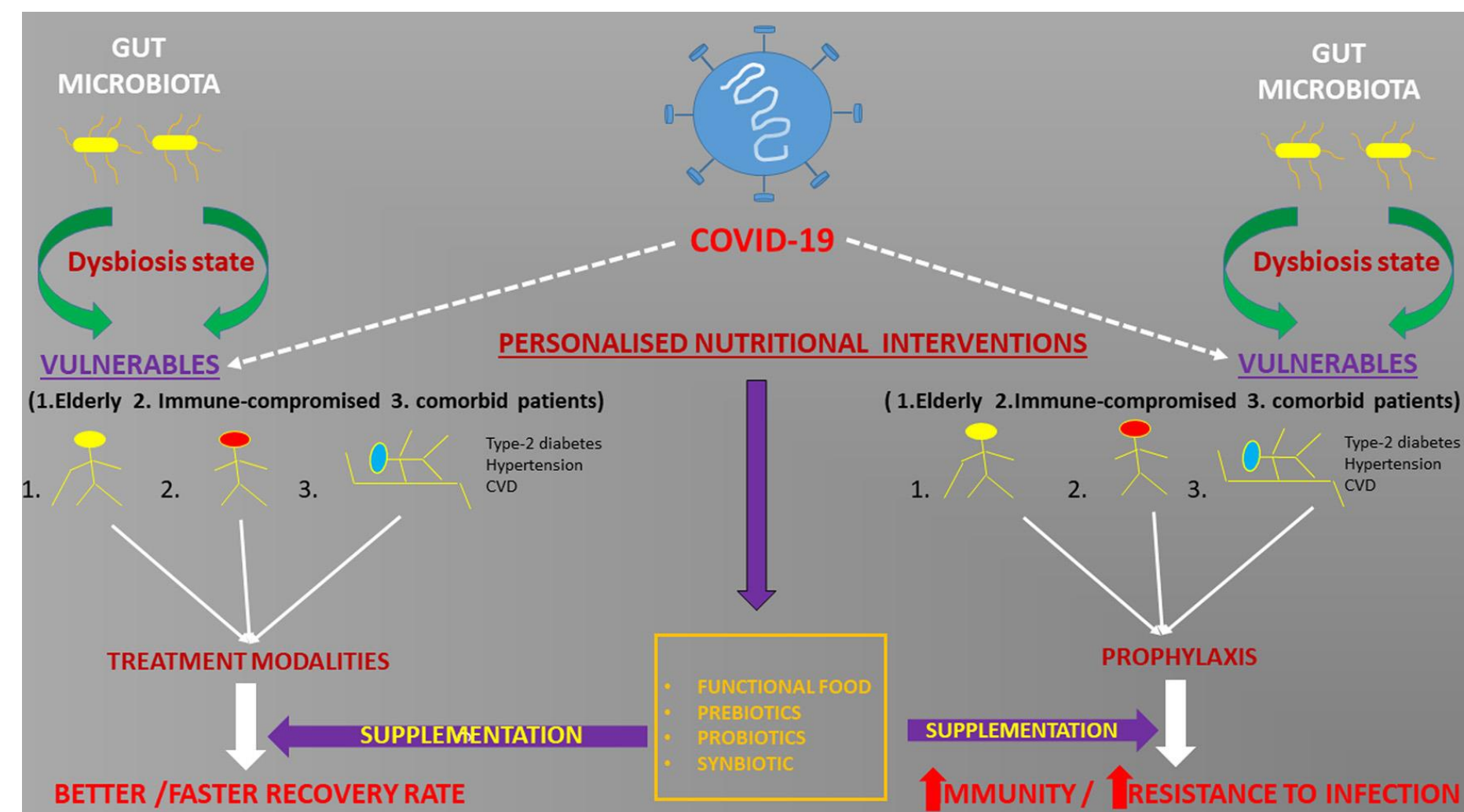
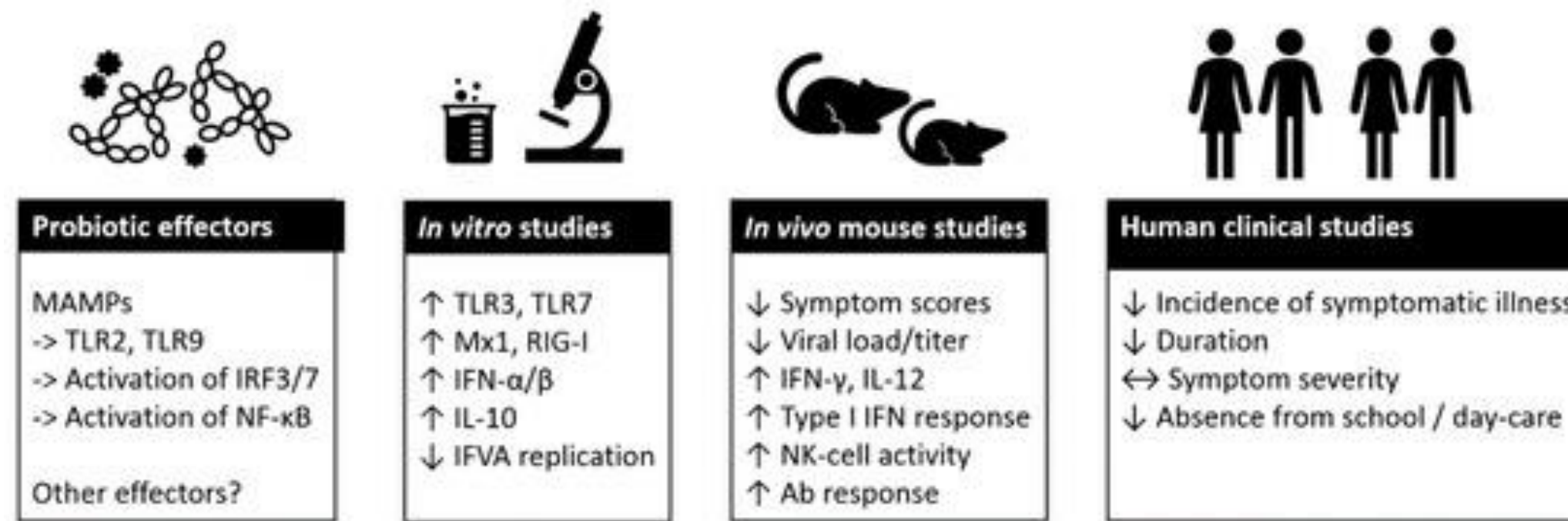


Fig. 1. Personalizovana nutritivna strategija u profilaksi i kao dodatak lečenju COVID-a.



# Probiotici stimulišu imunski sistem pluća

- Mikrobiom creva ima kritičan uticaj na sistemski imunski odgovor i imunski odgovor na udaljenim sluzokožama, uključujući i pluća<sup>2</sup>.



- Probiotski sojevi poboljšavaju nivo interferona 1, povećavaju broj i aktivnost antigen prezentujućih ćelija, NK ćelija, T ćelija, kao i nivoe sistemskih i specifičnih antitela u plućima<sup>1</sup>.

1. Lehtoranta, L.; Latvala, S.; Lehtinen, M.J. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 3163. <https://doi.org/10.3390/nu12103163>

2. Schluter, J., Peled, J.U., Taylor, B.P. *et al.* The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. *Nature* **588**, 303–307 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2971-8>

# Ključna uloga bifidobakterija i laktobacila

- Uzimanje određenih bifidobakterija ili laktobacila ima blagotvorno dejstvo na uklanjanje virusa iz respiratornog trakta.

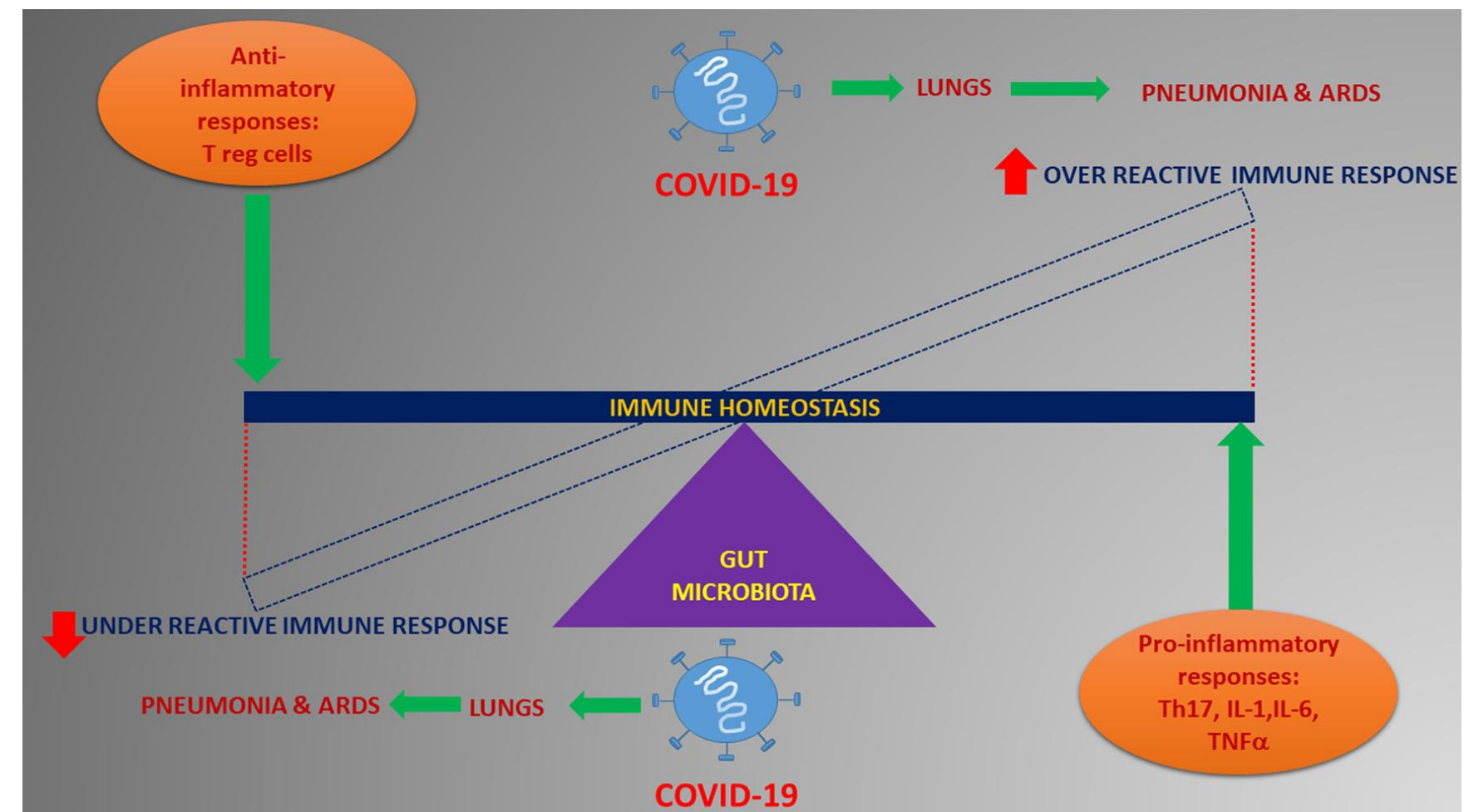


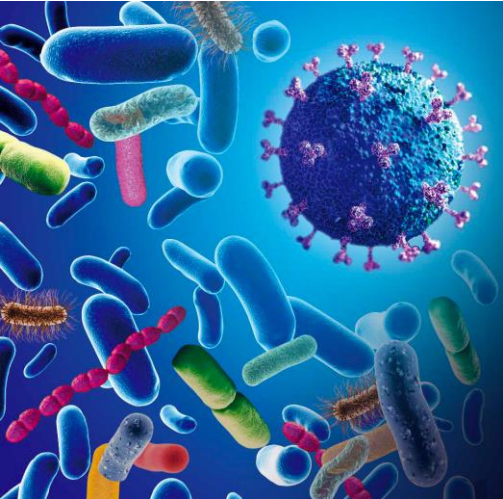
Bifidobacteria



Lactobacilli

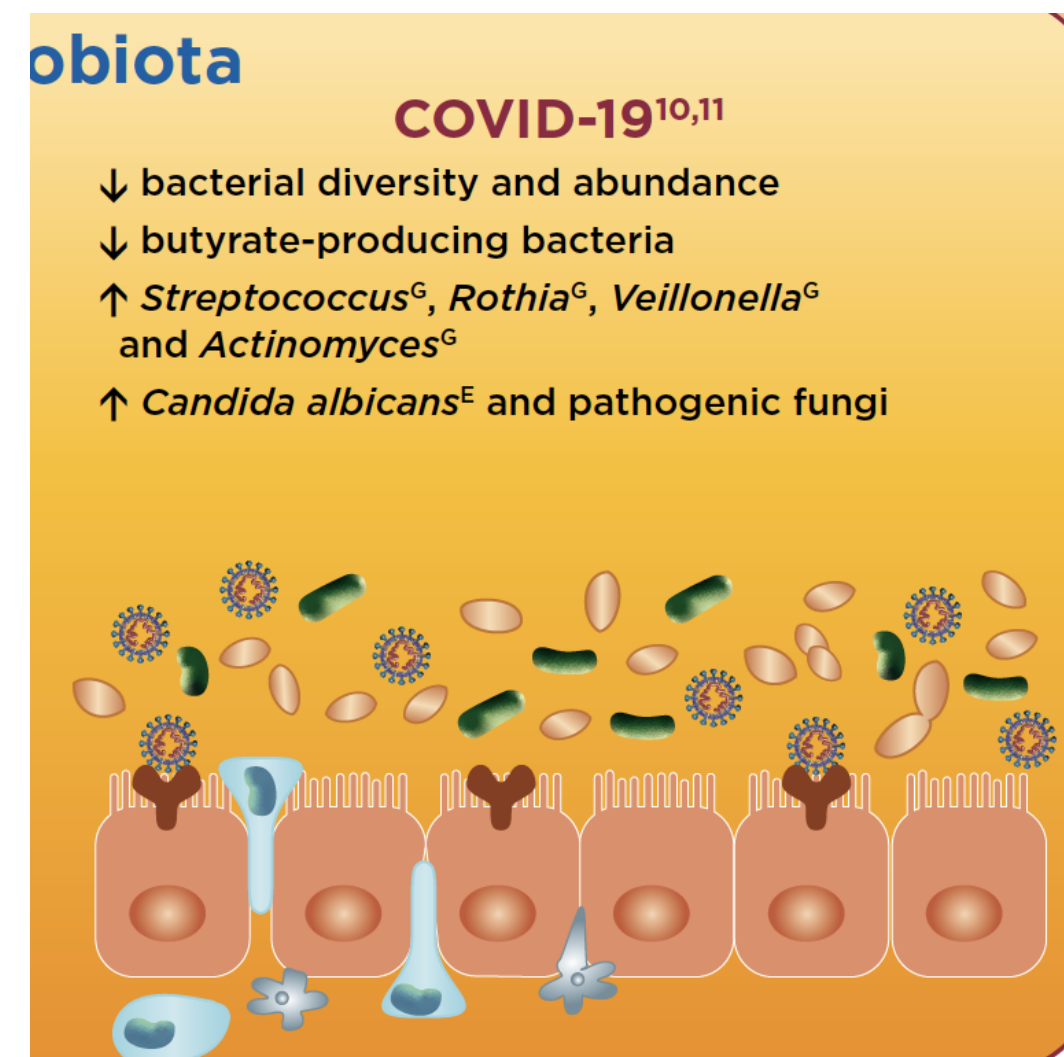
- Postoje i dokazi da probiotički sojevi menjaju dinamičku ravnotežu između proinflamatornih i imunoregulatornih citokina koji dozvoljavaju virusni klirens uz minimiziranje imunološkog odgovora koji dovodi do oštećenja pluća.





# Probiotici i virusne respiratorne infekcije

- Oralno primenjeni sojevi probiotika mogu smanjiti incidencu i težinu virusnih respiratornih infekcija<sup>1</sup>.
- U vreme kada lekari koriste razne lekove protiv COVID-19 sa različitim uspehom nikako ne treba zaboraviti probiotike koji svakako **mogu doprineti da ne dođe do komplikacije** Covid infekcije ili **mogu skratiti hospitalizaciju** o čemu dokumentuju brojne studije koje su objavljene prvo u Kini a potom i u Americi<sup>1</sup>.



1. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G and Giannoni E (2020) Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Front. Public Health 8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186

10. Gu S, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. Clin. Infect. Dis. 2020. Jun 4;ciaa709.

11. Zuo T, et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. Gastroenterology



**Hvala na pažnji**