

Застосування препарату лізоциму і деквалінію хлориду в лікуванні гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) – група найбільш поширених хвороб дихальних шляхів. За даними офіційної статистики, щороку в Україні у дітей реєструється до 4-4,5 млн випадків захворювання на грип та гострі респіраторно-вірусні інфекції.

У порівнянні з дорослим населенням діти хворіють на ГРІ в 1,5-3,0 рази частіше. Більше за інших схильні до респіраторних інфекцій діти, які відвідують дитячі (шкільні та дошкільні) установи. Так, на першому році відвідування дошкільного дитячого закладу понад 50% дітей хворіють на ГРІ >6 разів на рік, на другому році – 25% дітей. На третій рік відвідування 10% дітей мають часті ГРІ [1].

Безумовно, основним проявом ГРІ є катаральний синдром, який насамперед проявляється запальними змінами в глотці. За останні роки захворюваність з ураженням глотки зросла і відзначається тенденція до подальшого зростання [2]. За інформацією ВООЗ, під час епідемій ГРІ у 6-8% випадків ураження глотки мають бактеріальну природу, в позаепідемічний період кількість хворих зменшується, але число бактеріальних уражень залишається досить високим – 2-3%. [3]. Ці дані свідчать про необхідність адекватної роботи нативного імунітету під час елімінації вірусу з організму, а також для протидії бактеріальному ураженню ротоглотки. Тому для лікування запальних захворювань глотки бажано застосовувати місцеві антисептичні протизапальні препарати, які можна використовувати як у вигляді монотерапії, так і в складі комплексного лікування. Перевага надається засобам, які можуть доповнювати або стимулювати роботу нативного імунітету. У захисті респіраторного тракту від бактеріальних патогенних агентів значна роль належить лізоциму (Lyz, мурамідоза, N-ацетилмурамідгідролаза; ЕС3.2.1.17) – лужному ферменту з молекулярною масою 14-kDa, який міститься в тканинних рідині людини (у слизах, слині, перитонеальній рідині, плазмі й сироватці крові та ін.) [2, 4-6].

Метою дослідження було вивчити клінічні особливості уражень глотки і гортані при ГРІ в різних регіонах України, оцінити ефективність і безпеку застосування препарату Лізак, а також його здатність впливати на активність нативного імунітету. Проспективне багаторічне наглядове клініко-імунологічне дослідження за участю пацієнтів із ГРІ охопило всі 24 регіони України.

Критеріями включення в дослідження були: вік від 4 до 17 років 11 міс; наявність уражень глотки та гортані з показаннями для місцевої/поєднаної терапії; можливість лікування в амбулаторних умовах; інформована згода пацієнта та/або батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення слугували: бактеріальна інфекція, що потребує системного застосування антибактеріальних препаратів; захворювання легень (астма, ХОЗЛ), що потребують лікування; кістозний фіброз, недостатність α_1 -антитрипсину, саркоїдоз, бронхоектатична хвороба, алергічний альвеоліт, туберкульоз;

серцево-судинна, гематологічна, печінкова, ниркова, шлунково-кишкова патологія; порушення обміну речовин та інші патологічні зміни, що можуть вплинути на рівень безпеки препарату, його переносимість та/або фармакокінетику; онкологічні захворювання (супутні або в анамнезі); первинний чи вторинний імунodefіцит; явні ознаки алергії (наприклад, шкірні або респіраторні прояви).

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 25 229 пацієнтів обох статей віком від 4 до 17 років 11 місяців з 24 регіонів України. Проводилося клінічне й імунологічне обстеження хворих. Клінічне обстеження включало збір основних скарг, анамнезу життя та хвороби; огляд шкіри і слизових оболонок, орофарингоскопію, аускультацию серця та легень; вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та температури тіла.

Усім пацієнтам до лікування було проведено загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження матеріалу, отриманого з поверхні глотки. Уміст інтерферону (IFN) γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині визначався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру «Аптеки медичної академії» (ліцензія АЕ № 459359 від 18.09.2014) із застосуванням набору «Гамма інтерферон – ІФА-БЕСТ А – 8752» компанії «Вектор Бест». Враховували побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій. Оцінка ефективності лікування визначалася лікарем і пацієнтом. Оцінку скарг і орофарингоскопію проводили в день звернення, на 3-й і 7-й день хвороби. Для оцінки даних у динаміці використовували візуально-аналогову 4-бальну шкалу, де 0 – відсутність ознаки, 3 – максимальний ступінь її вираженості. Бактеріологічне дослідження проводили в день звернення до лікаря.

Результати та обговорення

Результати обстеження хворих у 24 регіонах України представлено в таблиці 1. Віковий та гендерний розподіл пацієнтів відображено в таблиці 2.

Наведені дані свідчать про те, що найпоширенішою формою ГРІ був фарингіт. Ця клінічна форма ГРІ як показання для призначення оральних антисептиків домінувала у Вінницькій, Дніпропетровській та Київській областях. Гострий тонзиліт був найчастішою причиною звернення до лікаря в Харківській, Тернопільській, Івано-Франківській, Хмельницькій та Чернівецькій областях. Натомість гострий ларингіт був причиною призначення оральних антисептиків переважно у Львівській та Одеській областях, стоматит – у Дніпропетровському регіоні та на Волині.

Таким чином, при сумарній результатів обстеження 25 229 пацієнтів із ГРІ, які мали ураження ротоглотки, можна представити структуру клінічних форм (рис. 1).

Більшість учасників дослідження протягом року нездужали епізодично, проте 6632 (26,3%) дитини часто хворіли на ГРІ. При вивченні кореляційних зв'язків між клініко-анамнестичними даними було встановлено, що найтісніші взаємозв'язки відзначалися між тонзилітом та вираженістю температурної реакції в 1-шу та 3-тю добу від початку лікування ($r=0,43$ та $0,69$ відповідно), наявність тонзиліту корелювала також з інтенсивністю болю в горлі ($r=0,46$) та наявністю

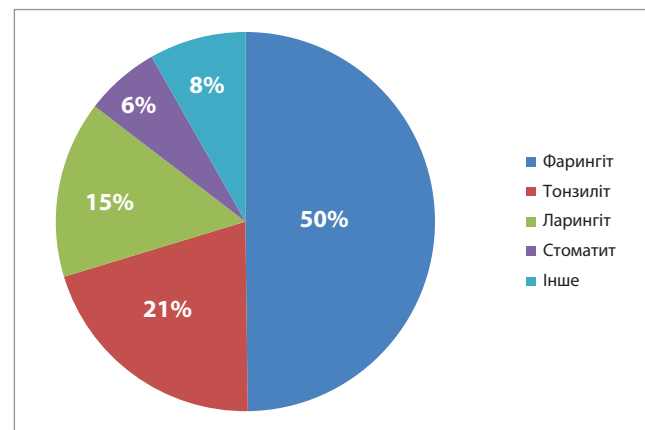


Рис. 1. Структура клінічних форм ГРІ в пацієнтів з ураженням ротоглотки

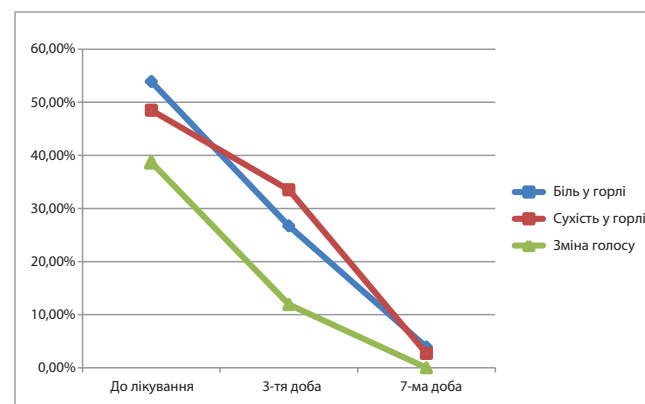


Рис. 2. Динаміка гострих проявів ураження ротоглотки на тлі терапії препаратом Лізак

кашлю на 7-му добу захворювання ($r=0,39$). Водночас вираженість кашлю в 1-шу та 3-тю добу захворювання була притаманна гострому ларингіту ($r=0,51$ та $r=0,36$ відповідно). Охриплість корелювала зі ступенем сухості у ротоглотці ($r=0,47$) та була притаманна ларингіту.

Бактеріологічні дослідження вмісту ротоглотки в обстежених дітей показали пригнічення зростання індигенної флори (*Streptococcus viridans*, *Neisseria mucosa*, *Lactobacillus*). При цьому відзначалося надлишкове зростання *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*.

У широкій клінічній практиці при лікуванні фарингітів, тонзилітів і стоматитів використовується комплексний препарат Лізак (ПАТ «Фармак»), до складу якого входять лізоцим і деквалінію хлорид (в 1 таблетці міститься 10 мг лізоциму гідрохлориду в перерахунку на суху речовину та 0,25 мг деквалінію хлориду в перерахунку на 100% суху речовину). Препарат застосовується місцево і має виражену антисептичну, фунгіцидну й антибактеріальну активність [14-18].

Встановлено, що препарат Лізак підвищує активність фагоцитозу in vitro стосовно інертного матеріалу типу «латекс». При впливі препарату на клітини мигдалин відзначається виражена тенденція до зниження вмісту як IFN- α , так і IFN- γ , що, ймовірно, свідчить про зниження вірусного навантаження на клітини мигдалин. Також показано, що препарат Лізак має виражену протівірусну активність проти аденовірусу 2 типу [19]. С.М. Пухлик і співавт. відзначають [3], що при гострому тонзилофарингіті як у дорослих, так і в дітей уже в перші години після застосування препарату Лізак відбувається усунення або значне зменшення інтенсивності клінічних проявів хвороби. Автори вважають, що препарат Лізак може бути рекомендований для лікування гострих і хронічних запальних

Клінічна форма ГРІ	Кількість хворих	
	n	%
Тонзиліт	5174	20,5
Фарингіт	12556	49,76
Тонзилофарингіт	854	3,38
Ларингіт	3800	15,06
Тонзиліт + ларингіт	68	0,28
Фарингіт + ларингіт	550	2,18
Тонзилофарингіт + ларингіт	35	0,15
Стоматит	1605	6,37
Тонзиліт + стоматит	109	0,43
Фарингіт + стоматит	334	1,32
Тонзилофарингіт + стоматит	32	0,13
Ларингіт + стоматит	92	0,37
Тонзиліт + ларингіт + стоматит	4	0,01
Фарингіт + ларингіт + стоматит	16	0,06

Стать	Вік	4-8 років		9-12 років		Понад 12 років		Всього	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопчики		5606	22,2	4717	18,7	2513	9,9	12836	50,9
Дівчатка		5891	23,4	3547	14,1	2955	11,7	12393	49,1
Всього		11497	45,6	8264	32,8	5468	21,6	25229	100

захворювань глотки, а також як профілактичний засіб після перенесених оперативних втручань у порожнині рота і глотки. Згідно з даними Ю.В. Марушка і спів-авт. [20], лікування компенсованої форми хронічного тонзиліту в дітей препаратом Лізак супроводжується достовірним покращенням стану слизової оболонки ротоглотки, зниженням рівня колонізації слизової оболонки ротоглотки патогенною і умовно-патогенною флорою, підвищенням вмісту дефензинів β і лактоферину.

У результаті лікування препаратом Лізак у дітей з ГРІ відбувається відновлення еубіотичного стану мікробіоценозу ротоглотки. Після курсу терапії препаратом Лізак повністю елімінуються колонії *S. aureus* і *C. albicans* [18].

Клінічна оцінка ефективності препарату Лізак

Препарат Лізак застосовувався за призначенням лікаря відповідно до інструкції. Динаміка симптомів оцінювалася за бальною шкалою. При аналізі даних було встановлено, що на момент звернення до лікаря 13 599 (53,9%) пацієнтів відчували сильний біль у горлі, 10 743 (42,6%) скаржилися на помірний біль.

На 3-тю добу лікування препаратом Лізак кількість пацієнтів з інтенсивним болем зменшилась до 6716 (26,7%), а на 7-й день інтенсивний біль зберігався тільки в 1004 (3,9%) дітей. Слід відзначити, що це були хворі, які мали гострий тонзиліт, нальоти на мигдаликах та потребували системної антибактеріальної терапії.

Сухість у горлі відзначали 12 228 (48,5%) пацієнтів. Зазвичай це були діти з гострим фарингітом. На 3-тю добу лікування помірна сухість у горлі була присутня у 8469 (33,5%) дітей, а під час останнього візиту до лікаря (7-ма доба лікування) незначну сухість у горлі спостерігали лише в 674 (2,7%) пацієнтів.

Зміна голосу, в основному характерна для хворих на гострий ларингіт, фіксувалась у 9770 (38,7%) дітей, на 3-й день лікування – у 2998 (11,9%). На 7-й день охриплість голосу була відсутня в усіх пацієнтів (рис. 2).

Температурна крива на тлі лікування препаратом Лізак знижувалася літично. До 7-го дня температура тіла нормалізувалася в усіх пацієнтів. Повторних підйомів температури не спостерігалось в жодного пацієнта.

Гіперемія зіву є проявом запального процесу в ротоглотці. Динаміка гіперемії відображає інтенсивність запалення. На початку лікування гіперемія зіву різної інтенсивності була присутня в 100% обстежених: інтенсивна – у 13 899 (55,1%) пацієнтів, помірна – у 10 213 (40,5%). На 3-тю добу лікування інтенсивну гіперемію спостерігали в 7857 (31,1%) дітей, а на 7-му добу лікування інтенсивну гіперемію не фіксували в жодного хворого. Утім, помірна гіперемія зіву зберігалась у 4178 (16,6%) пацієнтів (рис. 3).

Зернистість задньої стінки глотки є клінічною ознакою фарингіту. Цей симптом мали 11 995 (47,5%) пацієнтів, на 3-тю добу лікування їхня кількість зменшилась до 6853 (27,1%) (рис. 4).

У хворих на гострий тонзиліт у 63% випадків спостерігалися нальоти на мигдаликах, вираженість яких значно зменшувалися на 3-тю добу лікування (до 36,5%), а на 7-му добу лікування нальоти зберігались тільки у 7% хворих.

Збільшення лімфатичних вузлів мало місце в 9933 (39,3%) хворих, на 7-му добу лікування – в 4236 (16,8%) осіб. Лімфаденопатія є однією з ознак дитини, яка часто хворіє на ГРІ.

Таким чином, застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і сприяє зменшенню інтенсивності клінічних ознак запалення в ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію.

Бактеріологічна ефективність препарату Лізак

При проведенні бактеріологічного дослідження мікрофлори ротоглотки в пацієнтів, які брали участь у дослідженні, до початку лікування було виявлено підвищення числа патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. У більшості випадків на слизовій оболонці глотки виявляли стафілококи – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* (25,3-37,1%), а також *Moraxella catarrhalis* (3,6%), *H. influenzae* (7,9%), *C. albicans* (7,4%). У 16,7% обстежених була виявлена резистентність бактерій до цефтриаксону, цефуроксиму та кларитроміцину. Це є ознакою неконтрольованого застосування антибіотиків у пацієнтів із запаленням ротоглотки і підтвердженням того, що в більшості випадків слід

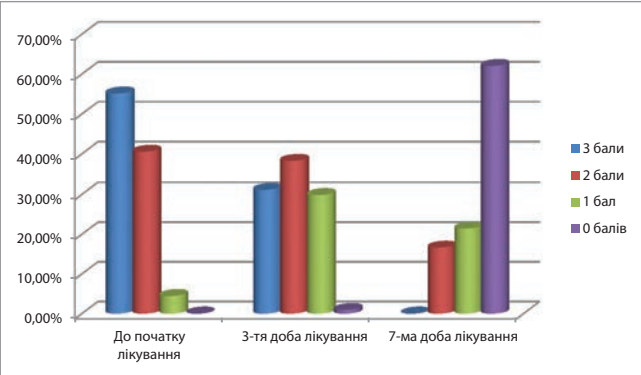


Рис. 3. Динаміка гіперемії зіву при гострому фарингіті

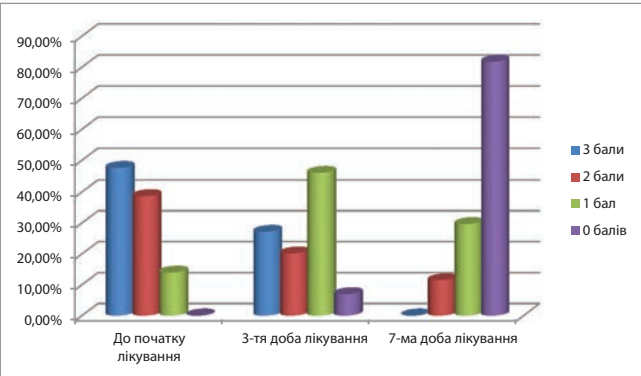


Рис. 4. Динаміка зернистості задньої стінки глотки при гострому фарингіті

застосовувати локальні препарати антибактеріальної, фунгіцидної й антисептичної дії.

Позаклітинно розташований лізоцим зумовлює деградацію мультимірного бактеріального пептидоглікану (PG) з утворенням сольотабних фрагментів, які активують NLR-рецептори епітеліальних клітин слизових оболонок. Як наслідок, відбувається секреція чинників, що мають властивості спричиняти хемотаксис й активацію нейтрофілів і макрофагів [7]. Проте Lyz-опосередкована деградація бактерій сприяє збільшенню концентрації не лише дериватів PG, а й інших RAMP, які активують рецептори TLR і NLR, що індукує продукцію прозапальних цитокінів. Цікавим є факт, що навіть за відсутності помітного впливу Lyz на життєздатність бактерій функціонування Lyz сприяє достовірному підвищенню концентрації дериватів PG. Відомо, що основною молекулярною мішенню Lyz є PG бактеріальної стінки. Імовірно, Lyz, індукуючи деградацію PG, зумовлює підвищення рівня його дериватів, які активують механізми елімінації бактерій з макроорганізму. Утім, активність руйнування бактеріальної стінки може бути недостатньою для того, щоб спричинити руйнування бактерії [8].

Контрольні посіви зі слизових ротоглотки дітей після закінчення курсу лікування препаратом Лізак показали відновлення стану еубіозу в 37% спостережень. Відновлення мікробіоценозу відбувалося в основному за рахунок зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної флори (*S. aureus*, *C. albicans* та ін.) і збільшення кількості індигеної флори. Слід зазначити, що навіть у разі неповного відновлення

еубіозу, що мало місце в дітей із частими повторними респіраторними захворюваннями, після лікування препаратом Лізак кількість індигеної флори значно збільшувалася (табл. 3).

Імунологічна ефективність препарату Лізак

Для визначення імунологічної ефективності препарату Лізак було обстежено 124 дитини віком 7-12 років з ГРІ та ураженням ротоглотки. Пацієнтів розподілили на 2 групи. Основна група (n=94) отримувала стандартну терапію відповідно до протоколів лікування ГРІ, рекомендованих МОЗ України, та препарат Лізак. Діти з іншої групи (n=30) отримували тільки стандартну терапію. Вплив стандартної терапії і стандартної терапії в поєднанні з препаратом лізоциму на вміст IFN-γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині в дітей з ознаками запалення в ротоглотці представлено в таблиці 4.

Слід зазначити, що в обох групах перед початком лікування концентрація IFN-γ як у сироватці крові, так і в ротоглотковій рідині не мала виражених відмінностей. На початку захворювання рівень IFN-γ у сироватці крові становив 1,43±0,16 та 1,48 ± 0,12 нг/мл у групі стандартної терапії та стандартної терапії з додаванням препарату Лізак відповідно; в період реконвалесценції відбувалося достовірне зниження до 1,13±0,12 нг/мл (t-критерій 1,50; p=0,14) і 0,76±0,09 нг/мл (t-критерій 4,80; p=0,00001) відповідно. Рівень IFN-γ у ротоглотковій рідині на тлі лікування препаратом Лізак також знижувався з 1,33±0,10 до 0,98±0,12 нг/мл (t-критерій 2,24; p=0,03), що свідчить про контроль активності мукозального імунітету в ротоглотці та підтверджує імуномодулюючу дію препарату Лізак. Неконтрольована активність імунної системи може спричинити бурхливий розвиток запального процесу і призвести до розвитку ускладнень (в тому числі алергічних та аутоімунних реакцій).

Відомо, що лізоцим обмежує активність запального процесу. Використання препаратів екзогенного лізоциму сприяє зменшенню хемотаксису й активності нейтрофілів [9]. Лізоцим може безпосередньо зв'язувати і нейтралізувати позаклітинні, прооксидантні біореактивні похідні [10]. Ідентифіковано 5 протизапальних бактерицидних пептидів, що є похідними Lyz людини. Ці пептиди зменшують LPS-індуковану експресію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини α, інтерлейкінів (IL) 6 і 1β, IFN-γ) у макрофагах мишей [11]. Вивчення вмісту INF-γ і вплив лізоциму на його секрецію є важливим, адже цей фактор як виявляє активність в аспекті запуску запальної реакції, так і знижує ризик розвитку бактеріальних ускладнень.

Лізоцим сприяє активації NLRP3-інфламасоми і, як наслідок, посиленню продукції IL-1β. Активация NLRP3-інфламасоми може сприяти вивільненню інших антибактеріальних чинників [7]. Також лізоцим має імуностимулюючу дію за рахунок фрагменту Thr-Leu-Lys-Arg, який індукує фагоцитоз і хемотаксис лейкоцитів [12, 13].

Отже, препарат Лізак, зменшуючи інтенсивність запального процесу в ротоглотці, здатен впливати на рівень прозапальних цитокінів, зокрема IFN-γ.

Переносимість препарату Лізак

Препарат Лізак не зумовлював небажаних побічних явищ у більшості пацієнтів, хоча в невеликої кількості (0,76%) хворих спостерігались ознаки алергічної реакції (першіння в горлі, набряклість язичка, незвичний присмак).

У 99% випадків ефективність препарату Лізак була оцінена лікарями та пацієнтами як добра.

Висновки

1. Застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і забезпечує зменшення інтенсивності клінічних ознак запалення у ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію.
2. Застосування препарату Лізак у комплексній терапії ГРІ сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу в ротоглотці та знижує рівень прозапальних цитокінів, зокрема IFN-γ.
3. Препарат Лізак допомагає відновити мікробіоценоз ротоглотки за рахунок зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної флори (*S. aureus*, *C. albicans* та ін.) і збільшення кількості індигеної флори.
4. Препарат Лізак має добру переносимість і є ефективним у 99% випадків застосування.

Список літератури знаходиться в редакції.

