

УДК 616.21-053.8

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Засоби місцевої терапії при гострих запальних захворюваннях ротоглотки у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):98-102; doi 10.15574/SP.2018.94.98

Респіраторні захворювання залишаються найпоширенішою патологією людини. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є незрілість імунної системи, зокрема місцевого імунітету, знижена здатність організму до вироблення інтерферону, знижений вміст IgA, лізоциму. Застосування лізоцимвмісного препарату «Лісобакт»® та препарату «Стоматидин»® є ефективним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей, що часто хворіють.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання, лізоцим, Лісобакт, Стоматидин.

Drugs for topical therapy in acute inflammatory diseases of the oropharynx in children

Yu.V. Marushko, A.O. Asonov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Respiratory diseases remain the most common pathology of a person. In children, the cause of frequent respiratory infections is the immaturity of the immune system in general and, in particular, local immunity, reduced ability of the body to produce interferon, reduced IgA content, lysozyme. Addition of lysozyme-containing drug Liosobact® and Stomatidine® is an effective remedy for local therapy of acute inflammatory diseases of the oropharynx of various etiologies in frequently-infrequent children.

Key words: acute respiratory diseases, children, lysozyme, Liosobact, Stomatidine.

Средства местной терапии при острых воспалительных заболеваниях ротоглотки у детей

Ю.В. Марушко, А.А. Асонов

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Респіраторні захворювання остаються самою розповсюдженою патологією людини. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є незрілість імунної системи, в частині місцевого імунітету, знижена здатність організму до вироблення інтерферону, знижене вміст IgA, лізоциму. Примінення лізоцимвмісного препарату «Лісобакт»® і препарату «Стоматидин»® є ефективним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей, що часто хворіють.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, лизоцим, Лисобакт, Стоматидин.

Вступ

Респіраторні захворювання залишаються найпоширенішою патологією людини. Їх постійне зростання реєструється у багатьох країнах світу, незалежно від кліматогеографічної зони і рівня соціально-економічного розвитку країни. Глобалізація посилює ризик поширення цих захворювань, сприяє виникненню нових інфекцій, які швидко передаються і погано піддаються традиційній терапії [6]. За даними ВООЗ, щорічно на гострі респіраторні інфекційні захворювання хворіє кожен третій житель планети. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) на 76–82% визначають патологію дитячого віку [3,9]. Незважаючи на те, що у більшості випадків ГРЗ мають легкий перебіг, вони залишаються однією з причин дитячої смертності, щорічно забираючи життя близько 2 млн дітей, що становить 10–20% усіх випадків дитячої смертності у світі [18].

Необхідність виділення дітей з повторними респіраторними захворюваннями в окрему групу диспансерного спостереження була обґрунтована на початку 80-х років ХХ століття А.А. Барановим та В.Ю. Альбицьким [1]. Розроблені авторами критерії включення дітей у групу, що часто хворіють (ЧХД), відповідно

до віку і частоти ГРЗ на рік використовуються і сьогодні.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у групу ДЧХ включають дітей з п'ятьма і більше ГРЗ на рік. У медичній практиці Великобританії і США виділяють дітей з повторними респіраторними захворюваннями (RRTI – recurrent respiratory tract infections) при частоті ГРЗ дев'ять і більше епізодів на рік [10,13,14].

Неухильне зростання захворюваності, пов'язане з респіраторними інфекціями, зумовлене багатьма причинами, у тому числі відсутністю адекватної масової імунопрофілактики та імунореабілітації, зниженням природної резистентності населення до інфекцій під впливом чинників, які несприятливо впливають на фізіологічні, адаптаційні можливості організму та на імунну систему [6].

Незважаючи на складну організацію і досконалість слизових оболонок, бактеріальні та вірусні патогени нерідко успішно долають усі бар'єри, проникають у внутрішнє середовище організму і викликають захворювання. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є незрілість імунної системи у цілому і, зокрема, місцевого імунітету, знижена здат-

ність організму до вироблення інтерферону, знижений вміст sIgA, лізоциму [6].

Мета роботи — узагальнити дані літератури щодо клінічної ефективності препаратів лізоциму і гексетидину та їх впливу на стан місцевого імунітету ротоглотки при ГРЗ у дітей.

Місцевий імунітет не ототожнюється із секреторним імунітетом, але в якості його центральної ланки розглядається В-клітинна відповідь лімфоїдної тканини слизових оболонок за участю залозистого епітелію, який постачає секреторний компонент. За останні роки поняття місцевого імунітету значно розширилося і в даний час включає сукупність реагування всіх клітин лімфоїдного ряду, що заселяють слизові оболонки, в кооперації з макрофагами, нейтрофілами, еозинофільними гранулоцитами, тучними клітинами та іншими клітинами сполучної тканини й епітелію. Специфічні захисні механізми слизових оболонок, які формують бар'єр і оберігають макроорганізм від хвороботворного впливу різної патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, отримали назву «імунної системи слизових», що включає імунокомпетентні і допоміжні клітини, імуноглобуліни різних класів, у тому числі секреторні, цитокіни [5,12].

Верхні дихальні шляхи — ніс, носова порожнина, глотка — являють собою самоочисний аерозольний фільтр, який забезпечує звільнення вдихуваного повітря від значної частини зважених у ньому частинок.

У системі «зовнішніх бар'єрів» слизова оболонка верхніх дихальних шляхів є першою лінією захисту організму проти різноманітних патогенних факторів навколишнього середовища, таких як бактеріальні, грибкові, вірусні, промислові хімічні подразники і забруднення. У слизу дихальних шляхів містяться різні речовини, що мають важливе значення у неспецифічній стійкості до бактеріальних і вірусних інфекцій, у тому числі залізовмісні білки, глікопротеїни, лізоцим тощо. У місцевому захисті від інфекції важливе місце належить також епітеліальним клітинам. Вони виробляють ряд протеїнів і глікопротеїнів, що володіють антимікробною активністю [10,12].

Стійкість слизових оболонок до мікробного зараження є «першим ешелонам імунітету» і забезпечується, зокрема, механізмом колонізаційної резистентності, що перешкоджає закріпленню бактерій та інших збудників на поверхні слизових оболонок і шкіри. Колонізаційна резистентність включає комплекс специ-

фічних факторів місцевого імунітету, до яких належать інгібітори мікробної адгезії, біоцидні і біостатичні продукти секретів, нормальна мікрофлора, механічні фактори (миготливий епітелій), антитіла.

Одним з головних вузлів кооперації у системі протиінфекційного захисту є стикування механізмів колонізаційної резистентності слизових оболонок і шкіри з факторами, що стабілізують внутрішнє середовище. Ослаблення антиколонізаційних ресурсів відкриває шлях агресивним агентам, змушуючи до підключення наступні ешелони захисту [5,6,12].

«Другу лінію захисту» утворюють системи нейтрофілів і фагоцитів, лімфоїдна імунокомпетентна система, що функціонують взаємопов'язано з гуморальними факторами захисту. Другий, найбільш загальний, рівень протиінфекційного захисту визначається реакціями на впровадження збудника і його токсинів у внутрішнє середовище, межі якого окреслені покривним епітелієм.

Захист дихальних шляхів є високоінтегрованою системою, у якій виділяють фізичні та хімічні механізми дії. До фізичних захисних чинників відносять рефлекс дихальних шляхів — кашель, чхання, мукоциліарний транспорт, секрецію слизу.

Підвищена стійкість організму до повторного зараження одним і тим самим збудником пояснюється приєднанням до природної стійкості набутого імунітету. Матеріальним субстратом специфічного гуморального та клітинного імунітету є, як відомо, лімфоїдна система. У дихальній системі різні лімфоїдні утворення представлені надзвичайно ясно. Субепітеліальний шар власної тканини слизової оболонки дихальних шляхів містить переважно лімфоїдні клітини, тому в носовій порожнині його іноді називають «лімфоїдним шаром».

Таким чином, дихальна система володіє комплексом захисних пристосувань, у якому гармонійно поєднуються і доповнюють один одного механізми природної стійкості і набутого імунітету [10,12].

Одним із факторів несприятливого перебігу та наслідків ГРЗ у дітей є неадекватна терапія, зокрема необґрунтоване застосування антибіотиків. Необхідність зміни тактики ведення боротьби з респіраторними інфекціями очевидна. На даний час домінують уявлення, згідно з якими без адекватної імунокорекції неможливо досягти успіху в лікуванні респіраторних інфекцій. Відомо, що лізоцим (ендогенний

та аліментарний) є одним із найдавніших факторів неспецифічного захисту організму.

Лізоцим (мурамідаза; з грец. *Lysis* – розчинення, розпад і *zyme* – закваска) – фермент класу гідролаз, один з найдавніших факторів неспецифічного захисту організму, який бере активну участь у процесах регуляції місцевого імунітету. Лізоцим був випадково відкритий Флемінгом у 1922 році.

Подальші дослідження показали, що лізоцим – фізіологічний компонент неспецифічного імунітету. Його продукція організмом посилюється у відповідь на вплив мікробних чинників. Лізоцим міститься насамперед у місцях зіткнення організму з навколишнім середовищем – у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, слізній рідині, грудному молоці, слині, слизу носоглотки і тощо. У великих кількостях лізоцим міститься в слині, чим пояснюються її антибактеріальні властивості. У грудному молоці людини концентрація лізоциму досить висока – близько 400 мг/л. Це набагато більше, ніж у коров'ячому. При цьому концентрація лізоциму у грудному молоці не знижується з часом, через півроку після народження дитини вона починає зростати [16,17].

У медичній практиці застосовують лізоцим, виділений з білка курячого яйця – найбагатшого джерела даного ферменту. Схожість фізико-хімічних властивостей і антигенних структур екзогенного та ендogenous (людського) лізоциму визначає єдині механізми регуляції їх рівня в організмі.

Лізоцим, будучи гідролітичним ензимом секретів слизу, здатний руйнувати пептидоглікановий шар клітинної стінки бактерій. Лізоцим продукується макрофагами і клітинами епітелію слизових оболонок і має бактерицидну активність, спрямовану, головним чином, проти грампозитивних стрептококів і стафілококів. Під дією лізоциму відбувається руйнування, лізис клітинної стінки грампозитивних мікроорганізмів. При контакті з антитілами і комплементом лізоцим може ініціювати лізис бактерій, які вже мають стійкість до інших впливів [15].

Лізоцим гідролізує зв'язку між N-ацетилмураміновою кислотою і N-ацетилглюкозаміном гігантських полімерів у пептидогліканів. При цьому в організм хворого виділяється мураміл-дипептид – потужний природний стимулятор імунітету. У результаті відбувається не тільки знищення самих збудників застудних

захворювань, але й активація імунної системи людини, що перешкоджає розмноженню вірусів. За даними А. Ленінджера, у слині саме лізоцим поряд із секреторною формою IgA є одним з головних факторів неспецифічної резистентності [7].

У шлунково-кишковому тракті ендogenous лізоцим поряд з іншими ферментами входить до складу травних соків. Відносно умовно-патогенних мікроорганізмів, постійно присутніх у вмісті шлунково-кишкового тракту, лізоцим має антибактеріальну активність, що посилюється у взаємодії з іншими факторами неспецифічного захисту (імуноглобулінами, лактоферином, травними ферментами). Доведено, що дефіцит лізоциму в травному тракті призводить до зниження антиадгезивних і біфідогенних властивостей травних секретів, порушень процесу травлення. Це створює умови для активації умовно-патогенних мікроорганізмів, їх «прориву» через фізіологічні бар'єри організму з розвитком ендogenous інфекції у дітей з вторинними імунodefіцитами і зниженою протиінфекційною резистентністю. Низький рівень лізоциму в травному тракті призводить до хронізації хвороб травної системи та алергізації дітей.

Лізоцим і лізоцимвмісні препарати застосовуються для заповнення дефіциту ендogenous лізоциму. Вони мають широкий спектр фармакологічної активності та біологічної дії. Доведено імуномодулюючий механізм дії лізоциму, що полягає у нормалізації функцій нейтрофілів і макрофагів, клітинних і ряду гуморальних факторів імунітету. Препарат підвищує адаптаційні можливості організму, його протиінфекційну та антитоксичну резистентність.

За останні роки накопичені переконливі дані про успішне застосування лізоциму у лікуванні респіраторних інфекцій і запальних захворювань ЛОР-органів у дітей. Одним із препаратів лізоциму, який пройшов широку клінічну апробацію, є «Лісобакт»® (АТ «Босна-лек», Боснія і Герцеговина).

У ході проспективного рандомізованого контрольованого дослідження за участю 60 дітей віком від 3 до 7 років було встановлено, що включення препарату «Лісобакт»® у комплексну терапію ГРЗ з явищами ринофарингіту (n=30) сприяло більш ранньому купіруванню лихоманки (на $3,8 \pm 1,2$ і $4,96 \pm 1,1$ добу відповідно, $p < 0,001$), млявості ($2,3 \pm 1,2$ і $3,9 \pm 1,1$ добу відповідно, $p < 0,001$), зниження апетиту

($2,8 \pm 0,9$ і $4,3 \pm 1,3$ добу відповідно, $p < 0,001$). На тлі застосування препарату усунення катаральних явищ спостерігалось в середньому на два дні раніше порівняно зі стандартною терапією (жарознижувальні засоби, деконгестанти, муколітичні засоби). Серед пацієнтів, які отримували Лісобакт[®], достовірно рідше відзначена генералізація інфекції, розвиток бактеріальних ускладнень і потреба в антибактеріальній терапії — у 6 (20%) проти 19 (63%) пацієнтів [4].

На тлі застосування препарату «Лісобакт»[®] спостерігались позитивні зміни мікробіоценозу ротоглотки, що виражаються у підвищенні чисельності та активності облигатної мікрофлори, зниженні активності факультативних та залишкових мікроорганізмів, нормалізації балансу аеробно/анаеробних популяцій мікроорганізмів і відновленні процесів протеолізу та муциноутворення [11].

За даними С.В. Кузнецова та співавт. (2002), призначення дітям з гострим гнійним тонзилітом віком від 3 до 5 років на тлі базисної терапії препарату «Лісобакт»[®] у віковому дозуванні прискорило позитивну динаміку клінічної симптоматики та нормалізації гематологічних показників, а також збільшувало вміст секреторного імуноглобуліну А у слині [2]. Подібні результати спостерігав також Є.І. Юліш (2007) при лікуванні пневмоній [2].

У роботі О.О. Погорелової та співавт. (2017) представлені дані щодо можливостей комплексної терапії ГРЗ у ДЧХ з використанням препаратів «Лісобакт»[®] та «Стоматидин»[®] (гексетидин). Згідно зі схемою, у гострому періоді захворювання додатково до основної терапії у якості протизапального та антибактеріального препарату призначається Стоматидин[®] протягом 7 днів; у подальшому, з метою підвищення неспецифічної резистентності і мукозального імунітету, корекції мікрофлори ротової порожнини та профілактики ранніх рецидивів протягом 7–10 днів застосовується Лісобакт[®].

Гексетидин (Стоматидин[®]) — топічний антисептичний засіб з протизапальним та легким знеболювальним ефектом. Бактерицидний ефект препарату «Стоматидин»[®] обумовлений пригніченням утворення тіаміну, необхідного для росту і розмноження патогенних мікроорганізмів. Спектр дії гексетидину включає *Candida albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sangius*, *Streptococcus pyogenes group A*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides melamogenicus*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*.

Під час дослідження були обстежені 60 дітей віком від 3 до 14 років з ГРЗ, з них 39 пацієнтів належали до категорії ЧХД, а 21 мав супутні хронічні захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт). У 38,3% пацієнтів ГРЗ перебігало за типом ларинготрахеїту, у 41,7% — гострого бронхіту, у 15% — фолікулярної ангіни, у 8,3% — лакунарної ангіни. У 78,37% дітей вищевказані варіанти ГРЗ поєднувалися із симптомами ринофарингіту.

Основну групу склали 30 хворих, які крім традиційної терапії (жарознижувальні препарати, муколітики, судинозвужувальні краплі в ніс) отримували Стоматидин[®] (7 днів), потім Лісобакт[®] (7–10 днів). До групи порівняння увійшли 30 дітей, які отримували тільки традиційну терапію.

За результатами дослідження авторами було встановлено, що включення препарату «Стоматидин»[®] у комплексну терапію ГРЗ супроводжувалося скороченням термінів купірування більшості симптомів захворювання. Так, тривалість симптомів інтоксикації була на 0,7–1,1 добу меншою, ніж на тлі використання традиційної терапії.

Крім того, відзначено зниження термінів зникнення гіперемії слизової оболонки ротоглотки ($p < 0,01$), нашарувань на мигдаликах ($p < 0,01$), їх збільшення ($p < 0,01$), болю у горлі ($p < 0,01$). Скорочення тривалості основних симптомів вело до скорочення тривалості стаціонарного лікування — $6,43 \pm 1,45$ проти $8,0 \pm 1,9$ доби ($p < 0,05$) у групі порівняння.

Для оцінки ефективності проведеного лікування, а також ступеня відновлення мукозального імунітету ротоглотки вивчали динаміку вмісту sIgA в слині. Авторами встановлено, що в основній групі в гострому періоді захворювання рівень sIgA був вищим за нормативні показники, у той час як в групі порівняння залишався в межах фізіологічної норми. Динаміка рівня sIgA у слині продемонструвала дворазове його підвищення на тлі традиційної терапії, що дозволило дослідникам зробити висновок про наростання імунологічних порушень, пролонгацію запальних змін у ротоглотці, а також посилення мікроекологічних змін у даному епітопі. Водночас послідовне використання препаратів «Стоматидин»[®] (у гострому періоді ГРЗ) і «Лісобакт»[®] (у періоді ранньої

реконвалесценції) чинило протизапальну дію, забезпечуючи зниження і нормалізацію рівня sIgA.

Оцінюючи стан мікрофлори ротоглотки у двох групах, авторами було проведено дослідження вмісту коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у слині на тлі терапії. У процесі лікування у хворих основної групи відзначено статистично достовірне відновлення функціональної активності і чисельності мікрофлори (абсолютний вміст КЖК зріс до $0,69 \pm 0,12$ мг/г). У групі порівняння відзначена лише тенденція до підвищення концентрації КЖК [8].

Таким чином, використання у терапії гострих респіраторних захворювань у дітей

препаратів «Лісобакт»[®] та «Стоматидин»[®] є ефективним та безпечним засобом місцевої терапії.

Висновки

1. Гострі респіраторні захворювання є актуальною проблемою педіатричної практики.
2. Лізоцим — фермент класу гідролаз, один із найдавніших факторів неспецифічного захисту організму, який бере активну участь у процесах регуляції місцевого імунітету.
3. Застосування лізоцимвмісного препарату «Лісобакт»[®] та препарату «Стоматидин»[®] є ефективним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у ДЧХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альбицкий ВЮ, Баранов АА, Камаев ИА, Огнева МЛ. (2003). Часто болеющие дети. Н Новгород: Изд-во НГМА:180.
2. Бурмак ЮГ, Карецкая ИГ, Черепихина ЛП и др. (2003). Опыт применения Лисобакта в комплексе лечения острых респираторно-вирусных заболеваний у детей. Применение лисобакта во врачебной практике. Киев: 23—25.
3. Ершова ИБ, Ширина ТВ. (2008). Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения. Здоровье ребенка. 2 (11):59—61.
4. Кузнецов СВ, Белецкая АА, Копейченко ТС, Мушенко ЛВ, Роженова АС, Хамхидько НЛ, Глебова ЛН. (2003). Эффективность использования препарата Лисобакт в комплексной терапии детей, больных острыми тонзиллитами. Применение лисобакта во врачебной практике. Киев: 19—22.
5. Марушко ЮВ, Мован ОС, Марушко ТВ. (2014). Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції. Український медичний часопис. 1 (99):41—45.
6. Погорелова ОО, Горелов АВ, Усенко ДВ, Плоскирева АА. (2015). Опыт применения метаболического пребиотика в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Вопросы практической педиатрии. 10; 4:61—65.
7. Погорелова ОО, Усенко ДВ, Ардатская МД, Дикая АВ, Горелов АВ. (2009). Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Инфекционные болезни. 7(1):69—72.
8. Погорелова ОО. (2017). Обоснование и эффективность новых методов патогенетической терапии острых респираторных инфекций у детей. Москва.
9. Романцов МГ. (2008). Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей. Санкт-Петербург:76.
10. Чернишова ЛІ, Якимович СА, Донської БВ, Глазюк ЛВ. (2012). Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Современная педиатрия. 4 (44): 104—107.
11. Юлиш ЕИ. (2009). Хронический тонзиллит у детей. Здоровье ребенка. 6 (21): 58—66.
12. Юлиш ЕИ. (2010). Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации. Здоровья дитини. 5.
13. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. (2012). The approach to children with recurrent infections. Iran J Allergy Asthma Immunol. 11 (2):89—109.
14. Bene MC, Faure GC. (2003). Ribosomal immunotherapy for recurrent respiratory tract infections in children. Paediatr Drugs. 5 (4):223—228.
15. Chernyshov AV, Melnicov OF. (1992). Tonsillar lymphocyte subsets in tonsillitis and hyperplasia. 7th Internat Congress of Mucosal Immunology. Prague, Czechoslovakia, August 16—20, 1992. Abstr. Prague: 41.
16. Dajani R, Zove S, Taft P. (2005). Lisozyme secretion by submucosal glands protects the airway from bacterial. Ann J Res Cell Mol Biol. 32 (6): 548—52.
17. Rogan M, Geraghty P, Greene C. (2006). Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defense. Respir Res. 7 (1): 29.
18. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce C, Dye C. (2002). Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet. Infect. Dis. 2: 25—32.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Асонов Антон Алексеевич — ассистент каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-37-09.

Статья поступила в редакцию 21.03.2018 г., принята к печати 08.10.2018 г.