



УДК 616.2-002.1-018.73-022-039.35-02-085-053.2

# ІМУНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПОВТОРНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

*Большот Ю.К., Карпенко А.В.*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро*

## **Вступ**

Рецидивні гострий середній отит (ГСО) та гострий риносинусит (ГРС), що виникають як ускладнення гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей, є актуальною проблемою педіатричної практики. За даними популяційних досліджень, повторні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ) виникають у 25-30 % дітей шкільного віку та близько 40 % дітей дошкільного віку [8]. Відомо, що рекурентні респіраторні інфекції часто характеризуються подовженням тривалості та важкості захворювання, а також виникненням ускладнень, насамперед, бактеріальних, які також можуть набувати рецидивного патерну [1, 5]. Так, наприклад, до 50 % пацієнтів з ГСО переносять його повторні епізоди [10]. Частота ГСО та/або ГРС 4 та більше випадків протягом року за міжнародними та вітчизняними критеріями розглядається як рецидивний перебіг [18]. Повторні бактеріальні ускладнення ГРВІ підвищують економічні витрати родини та держави за рахунок вартості лікування дитини та збільшення числа днів непрацездатності осіб, що здійснюють догляд за нею, а також є причиною зростання частоти використання антимікробної терапії. Враховуючи, що ГСО та інші бактеріальні інфекції ВДШ на теперішній час є найчастішим приводом для призначення антибактеріальних препаратів в педіатричній амбулаторній практиці [12], рецидивні епізоди бактеріальних ускладнень ГРВІ зумовлюють підвищення ризику виникнення та розповсюдження збудників, стійких до антибіотиків, особливо за умови нераціонального лікування [15]. Все перераховане обґрунтовує суттєве медичне та соціальне значення проблеми повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ.

На сучасному етапі, незважаючи на численні дослідження, причини схильності певної частки дітей до розвитку рецидивних ГСО

та ГРС на тлі ГРВІ остаточно не визначені. Серед факторів, що можуть впливати, вказують на атопію, несприятливе мікро- та макро-екологічне середовище, зміни складу мікробної спільноти слизових оболонок дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, спадковість, приховані форми імунологічних дисфункцій тощо [6, 9, 11]. Багато досліджень присвячено вивченню відхилень в системному імунітеті таких дітей, однак бракує досліджень, які комплексно характеризують стан локальної резистентності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів цієї когорти пацієнтів. Локальна резистентність забезпечується як адаптивними (секреторний імуноглобулін А (sIgA)), так і природженими механізмами місцевої імунної відповіді. Останні є неспецифічними, реалізуються миттєво після першого контакту з патогеном та забезпечують захист від усіх типів інфекційних агентів. Важливою ланкою неспецифічного протиінфекційного захисту слизових оболонок є антимікробні пептиди: кателіцидіни, дефензини, лактоферин, лізоцим тощо. Синтез антимікробних пептидів здійснюється епітеліальними клітинами слизових оболонок ВДШ, тканинними та мігруючими фагоцитарними клітинами [3, 14, 17].

## **Мета дослідження**

Оптимізувати терапію повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей на основі вивчення особливостей локальної імунної мукозальної резистентності ВДШ.

## **Матеріали і методи**

214 дітей віком від 3 до 18 років з ГРВІ, ускладненою розвитком ГСО та/або ГРС, були включені в дослідження за такими критеріями: включення було можливе не пізніше за 2 добу від появи перших ознак бактеріального ускладнення; протягом останніх двох місяців



не використовувалась місцева або системна антибактеріальна терапія; у дитини не визначались захворювання або стани, що могли сприяти розвитку повторних бактеріальних інфекцій (наприклад, муковісцидоз, імунодефіцитні захворювання тощо); наявна інформаційна згода дитини та її законних представників на участь в дослідженні.

Медіана віку обстежених дітей склала 6,0 (3,9; 12,0) років. Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі було приблизно 1:1: хлопчиків – 50,47 %, дівчат – 49,53 %. В структурі бактеріальних ускладнень ГРВІ більш вагомою була частка ГРС, який діагностовано у 68,20 % випадків. У дітей молодшого віку ГРС реєструвався у клінічній формі аденітиту, у старших дітей – у клінічній формі запалення придаткових пазух носа. Питома вага ГСО в структурі ускладнень відповідно склала 31,80 %.

В залежності від кількості бактеріальних ускладнень ГРВІ за останній рік діти були розподілені на 2 групи дослідження: I склали 128 дітей з епізодичним характером таких ускладнень, II – 86 дітей, частота бактеріальних інфекцій ВДШ у яких відповідала критеріям рецидивного перебігу. Групи дослідження були подібні за віковими та статевими характеристиками, а також клінічною структурою поточного епізоду бактеріального ускладнення ГРВІ.

Всім дітям проводилось стандартне клініко-лабораторне обстеження, передбачене відповідними національними нормативними документами. Ретельно фіксувалась динаміка скарг та клінічних проявів захворювання. Додатково у 70 дітей I групи дослідження та у 50 дітей II групи досліджено вміст факторів неспецифічної резистентності слизових оболонок ВДШ (людського кателіцидіну hCap-18/LL-37, лактоферину, лізоциму) в ротоглотковому секреті. В якості маркера локальної адаптивної гуморальної імунної резистентності був досліджений рівень sIgA. Всі дослідження проводились в динаміці тричі: в перші дні розвитку бактеріального ускладнення, наприкінці захворювання та після одужання в періоді між захворюваннями. Контрольну групу склали 36 дітей відповідного віку з неускладненим перебігом ГРВІ, у яких названі фактори місцевого захисту досліджені одразу на початку захворювання. Референтні значення для оцінки імунологічних параметрів отримані на основі обстеження 30 клініч-

но здорових дітей, котрі хворіли на інфекції ВДШ не пізніше, ніж місяць тому.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету прикладних програм "STATISTICA 6.1" (серійний номер – AGAR909 E415822FA). Переважна більшість отриманих даних не мала нормального типу розподілу, отже, при статистичному аналізі результатів дослідження розраховувались непараметричні показники: медіана (Me) та інтерквартильний розмах (IQR) – для кількісних даних; відносна частота ознаки (P) та її похибка ( $m_p$ ) для якісних даних. Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовувався критерій Манна-Уїтні (U) та критерій Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона відповідно для кількісних та якісних ознак. Для оцінки змін показників у динаміці використовувався критерій Вілкоксона. Критичне значення рівня значимості (p) приймалося  $\leq 5\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

Проведення дослідження дозволено комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

#### Результати досліджень

Бактеріальні ускладнення в поточному епізоді ГРВІ розвинулись у клінічній формі ГСО у 27,34 % дітей I групи дослідження та у 38,37 % дітей II групи дослідження, у клінічній формі ГРС – у 72,66 % та 61,63 % пацієнтів I та II груп дослідження відповідно ( $\chi^2=2,89$ ;  $p=0,089$ ).

Діти, схильні до повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ, мали певні клінічні особливості перебігу захворювання у порівнянні з однолітками, у яких спостерігався епізодичний характер виникнення ускладнень (таблиця 1). Так, в II групі зафіксовані достовірно довша у порівнянні з I групою загальна тривалість захворювання, що було характерно як для ГСО, так і для ГРС, а також тривалість катарального та інтоксикаційного синдромів. Щодо окремих проявів останніх, найбільші відмінності стосувались тривалості риніту (5,0 (3,0; 6,0) дні в I групі проти 7,0 (6,0; 8,0) в II групі дослідження,  $p < 0,0001$  за U-критерієм Манна-Уїтні) та кашлю (5,0 (4,0; 6,0) дні в I групі проти 8,0 (6,0; 11,0) дні в II групі дослідження,  $p < 0,0001$  за U-критерієм Манна-Уїтні), а також періоду млявості дитини (3,0 (2,0; 3,0) дні в I групі проти 4,0 (3,0; 5,0) дні в II групі дослідження,  $p = 0,0001$  за U-критерієм Манна-Уїтні). У обстежених дітей не виявлено відмінностей лише в тривалості лихоманкового періоду.



Таблиця 1

**Тривалість захворювання та основних його синдромів у днях у дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ, Me (Q25; Q75)**

Тривалість, дні	I група, N=128	II група, N=86	p, за U-критерієм Манна-Уїтні
Загальна тривалість захворювання	7,5 (5,5; 14,0)	12,0 (8,0; 14,0)	p=0,0001
ГСО	7,0 (5,0; 10,0)	12,0 (9,0; 14,0)	p=0,003
ГРС	8,0 (6,0; 14,0)	12,0 (8,0; 16,0)	p=0,004
Лихоманка	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	p=0,0802
Інтоксикаційний синдром	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	p=0,0042
Катаральний синдром	5,0 (4,0; 5,0)	7,0 (6,0; 8,0)	p=0,0001

Результати вивчення динаміки людського кателіцидину hCap-18/LL-37 в ротоглотковому секреті у обстежених дітей представлені в таблиці 2. hCap-18/LL-37 – це багатофунк-

ціональний поліпептид, якому притаманні антибактеріальні, противірусні та протигрибкові властивості, а також хемотаксичні, ангіогенні та імуномодулюючі ефекти [16].

Таблиця 2

**Динаміка людського кателіцидину hCap-18/LL-37 в ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ, Me (Q25; Q75)**

hCap-18/LL-37, нг/мл	I група, N=70	II група, N=50	p, за U-критерієм Манна-Уїтні	Контрольна група	Референтні значення
1 дослідження	66,89 (36,12; 98,70)*°	34,02 (25,54; 64,70)*°	p=0,009	2,76 (0,91; 33,25)	1,27 (0,56; 5,60)
2 дослідження	9,95 (6,34; 24,56)°	8,63 (3,47; 11,92)°	p=0,022		
3 дослідження	0,97 (0,55; 2,47)	1,37 (0,61; 3,89)	p=0,205		

\* - достовірність відмінностей від групи контролю 95 % ( $p < 0,05$ );

° - достовірність відмінностей від референтних значень 95 % ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать наведені дані, динаміка людського кателіцидину в дітей з епізодичними та повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ була подібною. Найвищі рівні hCap-18/LL-37 реєструвались на початку розвитку бактеріального ускладнення, коли в обох групах дослідження вони були суттєво вищими за такі у дітей з неускладненим перебігом ГРВІ та у здорових дітей. Найнижчі концентрації визначались в здоровому стані в періоді між захворюваннями, коли вміст hCap-18/LL-37 не відрізнявся від референтних значень. При цьому значення hCap-18/LL-37 в ротоглотковому секреті дітей II групи дослідження були достовірно нижчими за показники I групи як на початку, так і наприкінці бактеріальної інфекції ВДШ.

Динаміка лактоферину представлена в таблиці 3. Лактоферин – це імунозахисний глікопротеїн, якому притаманні як прямі бактеріцидні та бактеріостатичні властивості, що реалізуються через зв'язування заліза бактеріальної клітини, так і непрямі антимікробні ефекти, пов'язані з блокадою рецепторів епітеліальних клітин, які задіяні в адгезії бактерій. Лактоферин володіє антифунгальною, антипаразитарною та противірусною дією. Імунорегуляторна функція його реалізується через модуляцію викиду прозапальних цитокінів, а також регуляцію дозрівання та диференціювання попередників Т-клітин та незрілих В-лімфоцитів. Останнє дозволяє розглядати лактоферин як важливу ланку, що пов'язує між собою адаптивний та неспецифічний імунний захист [7].

Таблиця 3

**Динаміка лактоферину в ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ, Me (Q25; Q75)**

Лактоферин, мкг/мл	I група, N=70	II група, N=50	p, за U-критерієм Манна-Уїтні	Контрольна група	Референтні значення
1 дослідження	64,77 (49,18; 76,44)*°	55,56 (39,12; 63,76)*°	p=0,002	7,44 (5,74; 9,06)	5,79 (3,99; 8,50)
2 дослідження	13,44 (9,99; 22,49)°	12,44 (10,02; 15,58)°	p=0,168		
3 дослідження	3,80 (3,02; 5,68)°	4,51 (3,08; 7,25)°	p=0,326		

\* - достовірність відмінностей від групи контролю 95 % ( $p < 0,05$ );

° - достовірність відмінностей від референтних значень 95 % ( $p < 0,05$ )

Динаміка концентрацій лактоферину у обстежених дітей була подібною до динаміки hCap-18/LL-37: підйом на початку розвитку бактеріального ускладнення суттєво вище за контрольні та референтні показники, з поступовим зниженням в періоді реконвалесценції та мінімальними рівнями при вимірі після одужання. Однак, достовірні відмінності між групами дослідження спостерігались лише при першому визначенні. Також рівні лактоферину у дітей, що перенесли ГСО або ГРС, незалежно від частоти бактеріальних усклад-

нень в анамнезі, в періоді після захворювання були достовірно нижчими за показники групи клінічно здорових дітей, у яких була відсутня попередня респіраторна інфекція.

Лізоцим – антимікробний поліпептид, що належить до функціонального класу муколітичних ферментів, з доведеною протівірусною та антибактеріальною активністю [4]. Зміни концентрацій лізоциму в ротоглотковому секреті при бактеріальних ускладненнях ГРВІ у дітей представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

**Динаміка лізоциму в ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ, Me (Q25; Q75)**

Лізоцим, пг/мл	I група, N=70	II група, N=50	p, за U-критерієм Манна-Уїтні	Контрольна група	Референтні значення
1 дослідження	39,82 (26,49; 45,29)*	21,86 (12,89; 28,72)°	p<0,001	22,91 (10,97; 34,66)	40,37 (33,99; 43,81)
2 дослідження	65,39 (55,93; 76,52)°	47,27 (36,29; 56,20)°	p<0,001		
3 дослідження	26,58 (17,43; 34,98)°	19,19 (16,80; 22,88)°	p=0,002		

\* - достовірність відмінностей від групи контролю 95 % ( $p < 0,05$ );

° - достовірність відмінностей від референтних значень 95 % ( $p < 0,05$ )

На відміну від hCap-18/LL-37 та лактоферину, концентрації лізоциму в ротоглотковому секреті у дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ були достовірно нижчими за такі у їх однолітків з епізодичним патерном ускладнень не лише під час захворювання, а й після одужання. При чому у дітей II групи дослідження вже на початку розвитку бактеріального процесу вміст лізоциму був нижчим за референтні показники і подібним до значень у дітей з неускладненим перебігом ГРВІ, чого не спостерігалось в I групі. В періоді

між захворювання в обох групах дослідження вміст лізоциму був суттєво нижчим за такий у клінічно здорових дітей без нещодавно перенесених гострих респіраторних захворювань.

Секреторний IgA – найбільш представлений на слизових оболонках клас антитіл. Доведені пряма антибактеріальна та протівірусна дія sIgA, участь його в регуляції складу мукозальної мікробіоти та промоція зворотного транспорту антигенів через епітелій до дендритних клітин [2, 13]. Динаміка sIgA відображена в таблиці 5.



Таблиця 5

**Динаміка секреторного імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ, Me (Q25; Q75)**

sIgA, мкг/мл	I група, N=70	II група, N=50	p, за U-критерієм Манна-Уїтні	Контрольна група	Референтні значення
1 дослідження	117,50 (72,16; 172,43)	119,15 (87,56; 165,76)	p=0,628	217,24 (173,77; 243,86)	190,59 (145,95; 217,29)
2 дослідження	402,23 (307,49; 506,18) <sup>°</sup>	371,10 (297,38; 459,70) <sup>°</sup>	p=0,426		
3 дослідження	201,51 (176,15; 229,75) <sup>°</sup>	197,84 (174,47; 254,73)	p=0,682		

\* - достовірність відмінностей від групи контролю 95 % ( $p < 0,05$ );

° - достовірність відмінностей від референтних значень 95 % ( $p < 0,05$ ).

Динаміка sIgA у обстежених дітей із різною частотою бактеріальних ускладнень була подібною, і протягом періоду спостереження достовірних відмінностей між групами дослідження виявлено не було. На початку розвитку ГСО або ГРС вміст sIgA в ротоглотковому секреті дітей I та II груп дослідження істотно також не відрізнявся від результатів у групі контролю та в групі здорових дітей. В періоді реконвалесценції в обох досліджуваних групах спостерігались максимальні рівні sIgA. Ознакою цього виміру були достовірні відмінності з референтними значеннями, котрі в I групі, на відміну від II, зберігалась і далі в інтеркурентному періоді.

Отже, у дітей з рецидивними бактеріальними ускладненнями ГРВІ спостерігалися ознаки порушення локальних мукозальних протективних протиінфекційних механізмів у ВДШ, яке стосувалось переважно природженої ланки місцевого захисту і серед усіх досліджуваних факторів було найбільш вираженими для лізоциму. Враховуючи останнє, 38 дітям, схильним до повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ та рандомізованих з II групи дослідження, в наступному епізоді ГРВІ з перших днів захворювання додатково до стандартного лікування був включений препарат для місцевої терапії гострих захворювань ВДШ «Лісобакт» («Bosnalijek» – Боснія та Герцеговина), що містить 20 мг лізоциму хлориду. Препарат призначали за рекомендованою виробником схемою. На тлі комплексної терапії відзначено зниження частоти розвитку бактеріальних ускладнень при виникненні ГРВІ на 19,8 %. Включення до комплексу лі-

кування місцевої терапії лізоцимом сприяло скороченню загальної тривалості захворювання з 12,0 (9,0; 14,0) днів до 10 (7,0; 12,0) днів ( $p=0,035$  за критерієм Вілкоксона), а також окремих його проявів – кашлю (з 8,0 (6,0; 11,0) дні до 7,5 (5,0; 9,0) дні,  $p=0,041$  за критерієм Вілкоксона), риніту (з 7,0 (6,0; 8,0) дні до 6,0 (6,0; 7,0) дні,  $p=0,038$  за критерієм Вілкоксона) та зниження апетиту (3,0 (3,0; 5,0) дні на тлі стандартної терапії проти 3,0 (3,0; 4,0) дні при включенні до лікування лізоциму,  $p=0,0017$  за критерієм Вілкоксона). Скорочення тривалості проявів захворювання у дітей, що отримували місцеву терапію лізоцимом, спостерігалось як при ГСО, так і при ГРС.

### Висновки

1. Діти, що схильні до розвитку повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ, у порівнянні з дітьми з низькою частотою таких ускладнень, також схильні до подовженого перебігу респіраторних захворювань зі збільшенням тривалості окремих катаральних та інтоксикаційних проявів незалежно від виду бактеріального ускладнення, що розвинулось.

2. У дітей з рецидивним перебігом бактеріальних ускладнень ГРВІ при розвитку вірусно-бактеріальної інфекції верхніх дихальних шляхів спостерігається дисфункціональна неспецифічна імунна відповідь на слизових оболонках респіраторного тракту, яка проявляється у недостатньому прирості окремих антимікробних пептидів. Найбільш виражені порушення стосуються лізоциму, вміст якого виявляється зменшеним не лише при захворюванні, а й після одужання.



3. Включення до комплексного лікування ГРВІ у дітей з рецидивними бактеріальними інфекціями верхніх дихальних шляхів місцевої терапії лізоцимом є патогенетично обґрунтованим, сприяє зниженню частоти розвитку ускладнень ГРВІ, а також зменшенню тривалості захворювання та окремих його проявів.

**Резюме.** Бактеріальні ускладнення ГРВІ є актуальною проблемою медицини дитячого віку, насамперед, через свою розповсюдженість. У деяких дітей вірусно-бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів набувають рецидивного перебігу. Така схильність може підтримуватись численними факторами, в тому числі порушеннями локальної мукозальної резистентності респіраторного тракту. Отже, метою дослідження стала оптимізація терапії повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей на основі вивчення динаміки неспецифічних факторів місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Було обстежено 214 дітей віком від 3 до 18 років, хворих на ГРВІ, у яких виникли бактеріальні ускладнення у вигляді гострого середнього отиту або гострого бактеріального риносинуситу. I групу склали 128 дітей з епізодичними бактеріальними ускладненнями ГРВІ в анамнезі, в II групу включено 86 дітей з рецидивним перебігом бактеріальних ускладнень. Було проведено дослідження рівнів лізоциму, лактоферину, людського кателіцидіну hCap-18/LL-37 та секреторного імуноглобуліну А двічі протягом дослідження та після одужання. В якості контролю виступили 36 дітей з неускладненою ГРВІ, референтні значення отримані у 30 клінічно здорових дітей.

У дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ була виявлена дисфункція неспецифічної місцевої імунної відповіді у вигляді зниження рівнів людського кателіцидіну протягом захворювання, лактоферину на ранніх стадіях розвитку бактеріального процесу та лізоциму в усі досліджувані періоди (рівень лізоциму на початку розвитку бактеріального процесу становив 39,82 (26,49; 45,29) пг/мл в I групі дослідження проти 21,86 (12,89; 28,72) пг/мл в II групі ( $p < 0,001$ ); в періоді реконвалесценції вміст лізоциму в I та II групах відповідно склав 65,39 (55,93; 76,52) пг/мл та 47,27 (36,29; 56,20) пг/мл відповідно ( $p < 0,001$ ); в періоді між захворюваннями – 26,58 (17,43; 34,98) та 19,19 (16,80; 22,88) пг/мл відповідно в I та II групі ( $p = 0,002$ )). Включення до комплексної терапії ГРВІ препарату для місцевого застосування, що містить лізоцим, сприяло зниженню частоти розвитку бактеріальних ускладнень при виникненні ГРВІ на 19,8 %, а також зменшенню загальної тривалості захворювання з 12,0 (9,0; 14,0) днів до 10 (7,0; 12,0) днів ( $p = 0,035$ ) та скороченню окремих його проявів.

Отже, повторні бактеріальні ускладнення ГРВІ асоційовані з порушеннями місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Включення до комплексного лікування ГРВІ у дітей з рецидивними бактеріальними ускладненнями місцевої терапії лізоцимом є патогенетично обґрунтованим та підвищує ефективність терапії.

**Ключові слова:** ГРВІ, рецидивні бактеріальні ускладнення, лактоферин, лізоцим, людський кателіцидін, діти.

### **Immunological background for topical therapy of recurrent bacterial complications of acute respiratory viral infections in children**

*Bolbot Yu.K., Karpenko A.V.*

**Summary.** Upper respiratory tract infections (URTI) are an essential issue of pediatrics primarily because of their high prevalence. Some children tend to develop recurrent viral and bacterial respiratory infections. Possible predisposing factor for the tendency mentioned might be local mucosal immune resistance malfunction. Thus, the study objectives were to investigate the dynamics of nonspecific local mucosal resistance factors and to optimize the therapy of recurrent bacterial respiratory infections in children.

We enrolled 214 children aged 3 to 18 years with URITs complicated with acute purulent otitis media or acute bacterial rhinosinusitis. Frequency of bacterial complications of URITs in 128 children was low (group I) and in 86 children it met the criteria of recurrent course (group II). We performed local mucosal immunology study: lysozyme, lactoferrin, human cathelicidin hCap-18/LL-37, secretory IgA concentrations in oropharyngeal discharge measured twice during the disease, and after recovery.



The controls were 36 children with uncomplicated URTIs, and the reference values were obtained in 30 healthy children.

In children with recurrent bacterial complications of URTIs malfunction of airway local protective innate mucosal immune mechanisms were present: reduction of hCap/LL-37 level during the whole disease, reduction of lactoferrin in the early development of bacterial process, and reduced concentrations of lysozyme in all phases of the study (at the beginning of the development of bacterial process lysozyme concentrations in group I were 39.82 (26.49; 45.29) pg/ml vs. 21.86 (12.89; 28.72) pg/ml in group II ( $p < 0.001$ ); at the end of the disease lysozyme levels, respectively in group I and II, were 65.39 (55.93; 76.52) pg/ml and 47.27 (36.29; 56.20) pg/ml ( $p < 0.001$ ); after recovery – 26.58 (17.43; 34.98) and 19.19 (16.80; 22.88) pg/ml respectively in group I and II ( $p = 0.002$ ). The inclusion of topical lysozyme to the standard therapy of viral URTI contributed to a decrease in the incidence of bacterial complications of 19.8%, as well as to a reduction in the overall disease duration from 12.0 (9.0; 14.0) days to 10 (7.0; 12.0) days ( $p = 0.035$ ), and to shortening of particular manifestations of the disease.

Thus, recurrent bacterial complications of URTIs are associated with local mucosal resistance insufficiency. Use of topical lysozyme for treatment of URTIs in children with frequent bacterial URTIs is pathogenetically grounded and may increase the therapeutic efficacy.

**Key words:** acute respiratory viral infection, recurrent bacterial upper respiratory infections, lysozyme, lactoferrin, human cathelicidin, children.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Знаменская А.А. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / А.А. Знаменская, В.Л. Фомина, В.Ф. Учайкин [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 32–37.
2. Лапшин В.Ф. Оцінка порушень стану мукозального імунітету дихальних шляхів у дітей із бронхіальною астмою та рецидивним бронхітом / В.Ф. Лапшин, В.П. Чернишов, Т.Р. Уманець [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6 (41). – С. 43–48.
3. Леженко Г. О. Вміст протимікробних білків у дітей із запальними захворюваннями респіраторного тракту / Г. О. Леженко, О. Є. Абатуров, О. Є. Пашкова, К. В. Гладун // Здоровье ребенка. – 2017. – Т.12. – № 3. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104219.
4. Марушко Ю.В. Санація ротоглотки при інфекційній патології у дітей / Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак // Современная педиатрия. – 2017. – № 1 (81). – С. 20–25. doi: 10.15574/SP.2017.81.20.
5. Марушко Ю.В. Характеристика місцевих гуморальних факторів неспецифічної резистентності в дітей із повторними респіраторними захворюваннями / Ю.В. Марушко, О.С. Мовчан // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2 (53). – С. 9–13.
6. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпроментированных детей / И.В. Нестерова // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 40–43.
7. Actor J.K. Lactoferrin as a natural immune modulator / J.K. Actor, S.A. Hwang, M.L. Kruzel // Current pharmaceutical design. – 2009. – Vol. 15. – Issue 17. – P. 1956–1973.
8. Fendrick A.M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States / A.M. Fendrick, A.S. Monto, B. Nightengale [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2003. – № 163 (4). – P. 487–494. PMID: 12588210
9. Fokkens W.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol // Rhinology. – 2007. – № 45(Suppl 20). – P. 84–85.
10. Liese J.G. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices / J.G. Liese, S.A. Silfverdal, C. Giaquinto [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2014. – № 142(8). – P. 1778–1788. doi: 10.1017/S0950268813002744.
11. Lopez Campos X. Risk factors for recurrent upper respiratory infections in preschool children / X. Lopez Campos, M. Alvarez Castello, J. Massip // World Allergy Organization Journal. – 2012. – № 5(Suppl 2). – P. S101. doi: 10.1097/01.WOX.0000412013.14727.54.
12. MacIntyre E.A. Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort / E.A. MacIntyre, C.J. Karr, M. Koehoorn [et al.] // Paediatrics and Child Health. – 2010. – № 15(7). – P. 437–442. PMID: PMC2948776.
13. Mantis N.J. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut / N.J. Mantis, N. Rol, B. Corth // Mucosal Immunology. – 2011. – Vol. 4, № 6 – P. 603–611.



14. Massa H.M. Middle ear and eustachian tube mucosal immunology / H.M. Massa, D.J. Lim, Y.Kurono, A.W. Cripps // *Mucosal Immunology*. – 2015. – Vol.2. – P. 1923–1942. doi: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00101-4.2015.
15. Mehrotra A. Tipping the balance toward fewer antibiotics / A. Mehrotra, J. A. Linder // *JAMA Internal Medicine*. – 2016 – № 176(11). – P. 1649–1650. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6254.
16. Méndez-Samperio P.A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide / P. Méndez-Samperio // *Peptides*. – 2010. – Vol. 31, Iss. 9. – P. 1791–1798 doi: 10.1016/j.cellimm.2012.11.009
17. Schroder J.M. Antimicrobial skin peptides and proteins / J.M. Schroder, J. Harder // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2006. – Vol. 63. – P. 469-486. doi: 10.1007/s00018-005-5364-0
18. Wald E.R. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years / E.R. Wald, K.E. Applegate, C. Bordley // *Pediatrics*. – 2013. – № 132. – P. e262-e280. doi: 10.1542/peds.2013-1071