



Клинико-лабораторная эффективность препарата Лизобакт® у детей с острыми респираторными заболеваниями

Д.В. Усенко, А.В. Горелов, О.О. Погорелова

Адрес для переписки: Денис Валериевич Усенко, dusenko@rambler.ru

Целью открытого сравнительного наблюдения стала оценка клинико-лабораторной эффективности лизоцимсодержащего препарата Лизобакт® в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у 60 детей. Как показали результаты, включение лизоцимсодержащего препарата Лизобакт® в традиционную схему терапии острых респираторных инфекций у детей способствовало более быстрому купированию интоксикации (лихорадки, вялости, снижения аппетита), катаральных явлений (гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, ринита, кашля), а также восстановлению микробиоценоза полости рта и глотки. Это выразилось в увеличении количества и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативных и остаточных микроорганизмов, нормализации баланса аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов и восстановлении процессов протеолиза и муцинообразования, сопровождавшемся нормализацией уровня секреторного IgA в ротоглотке. Следовательно, введение лизоцимсодержащего препарата Лизобакт® в схему комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций обеспечивает восстановление местного гомеостаза ротовой полости к концу периода ранней реконвалесценции.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, респираторная вирусная инфекция, Лизобакт, лизоцим

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются актуальной проблемой мирового здравоохранения. В большей степени ОРЗ

подвержены дети. В настоящее время идентифицировано свыше 200 инфекционных агентов, вызывающих ОРЗ [1]. Острые респираторные инфекции, в частности

пневмонии, – одна из распространенных причин смерти в детском возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения, от 1,4 до 1,8 млн детей в возрасте до пяти лет ежегодно умирают от пневмонии, что превышает суммарное количество летальных исходов от СПИДа, малярии и кори в мире [2, 3]. У 80% детей в возрасте до трех лет регистрируется не менее одного случая острых инфекций среднего уха, к семи годам этот показатель возрастает до семи случаев не менее чем у 40% детей [4]. Высокая распространенность циркулирующих респираторных вирусов в детской популяции, их видовое и генетическое разнообразие, контагиозность, а также нестойкость и строгая типоспецифичность иммунитета становятся причиной частых повторных заболеваний, что в свою очередь может приводить к формированию рецидивирующих и хронических воспалительных процессов органов дыхания. Среди бактериальных возбудителей ключевую роль играют пиогенные стрептококки, особенно бета-гемолитический стрептококк группы А, а также стрептококки групп С и G, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoni-*



ae, Arcanobacterium haemolyticum, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.

Слизистые оболочки верхних дыхательных путей служат резервуаром для разнообразного микробного сообщества – как комменсалов, так и указанных выше потенциальных патогенов [5], которые в определенных условиях реализуют свойства возбудителя и вызывают развитие инфекционного процесса. Ключевым моментом развития ОРЗ является колонизация слизистой оболочки бактериальными возбудителями. Эволюционно сформированная система мукозального иммунитета, обеспечивающая поддержание колонизационной резистентности, включает целый комплект функциональных элементов. В частности, ОРЗ обусловлены различными нарушениями в системе специфической и неспецифической резистентности организма, связанными с преморбидным фоном и иммунодефицитным состоянием на фоне инфекционного процесса [6]. Как известно, у детей способность организма к выработке интерферона, равно как и содержание секреторного IgA, лизоцима, снижены [7]. В то же время не только состояние иммунной защиты, включающей неспецифические (тканевые барьеры, макрофаги, естественные киллеры, лизоцим, комплемент, острофазовые белки, цитокины и др.), а также специфические факторы, определяет развитие и течение патологического процесса и саногенеза. Способность бактерий преодолевать антимикробную защиту организма хозяина характеризует адаптационные возможности микробных клеток и обуславливает присоединение бактериальных осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а их персистенция как форма симбиоза микробов и организма человека становится причиной повторных эпизодов респираторных инфекций. Один из таких механизмов – защита (изоляция) пептидогликана клеточной стенки от факторов

иммунитета путем ее экранирования, продукции секретируемых протеаз, инактивирующих защиту хозяина (антилизоцимная, антиинтерфероновая, антикомплементарная активность), образования форм с отсутствием (дефектом) клеточной стенки бактерий (L-формы, микоплазмы), а также антигенная мимикрия [7].

Лизоцим (эндогенный и алиментарный) является одним из древнейших факторов неспецифической защиты организма. В настоящее время лизоцим относят к полифункциональным белкам, поскольку помимо известной ферментативной активности (в частности, мурамидазной) они способны к неферментативному действию на клетки, включающему прежде всего связывание с цитоплазматической мембраной и нарушение ее проницаемости, в результате чего проявляется выраженный антимикробный эффект, имеющий место и после потери их мурамидазной активности. С учетом мембранотропной активности исследователи отнесли лизоцим к группе антимикробных белков и пептидов (АМБП) – перспективной альтернативы антибиотикам для борьбы с возбудителями ряда заболеваний [8, 9]. АМБП являются важной составляющей врожденного иммунитета.

Лизоцим содержится во всех тканях и биологических жидкостях организма – слюне, слезной жидкости, носовом секрете, сыворотке крови, слизистой оболочке кишечника, участвует в поддержании колонизационной резистентности и ограничивает размножение в этих средах сапрофитов. В высокой концентрации он также содержится в гранулах полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагах легких. При разрушении этих клеток лизоцим выделяется во внеклеточную жидкость. Установлено, что при нарушении динамического равновесия между организмом и окружающей средой резко снижается уровень эндогенного лизоцима [10]. Лизоцим и лизоцимсодер-

жащие препараты применяются для восполнения дефицита эндогенного лизоцима. Доказан иммуномодулирующий механизм действия лизоцима, заключающийся в нормализации функций нейтрофилов и макрофагов, клеточных и ряда гуморальных факторов иммунитета. Особый интерес представляют данные о его регулирующем эффекте в отношении микрофлоры различных биотопов.

Одним из препаратов лизоцима, прошедших широкую клиническую апробацию в нашей стране, является препарат Лизобакт® (производитель АО «Босналек», Босния и Герцеговина). Активным компонентом препарата наряду с лизоцимом является пиридоксин (витамин В₆), который является коэнзимом и не изменяет фармакологические свойства лизоцима. Пиридоксин оказывает защитное действие на слизистую оболочку рта и ротоглотки, а также поддерживает целостность эндотелия, положительно влияет на иммунитет [11–13]. Совместное применение витамина В₆ и лизоцима позволяет стимулировать резистентность слизистой оболочки полости рта к патологическим возбудителям.

Для оценки клинико-лабораторной эффективности препарата Лизобакт® проведено открытое сравнительное наблюдение в параллельных группах.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 детей с ОРВИ в возрасте от трех до семи лет. Все больные с момента поступления в стационар получали общепринятую базисную терапию. 30 пациентов основной группы в комплексной терапии получали лизоцимсодержащий препарат Лизобакт®, 30 пациентов группы сравнения – традиционную симптоматическую терапию, включавшую антигистаминные, жаропонижающие препараты, сосудосуживающие назальные капли, муколитические средства, витамины. Антибактериальные препараты назначали в случае развития осложнений.

недуга



Лизобакт® применяли с первого дня госпитализации (второй-третий день заболевания) в зависимости от возраста по одной таблетке три раза в день в течение всего острого периода ОРВИ, а также в периоде ранней реконвалесценции. Подбор больных проводился методом случайной выборки. За время наблюдения аллергических реакций и побочного действия на фоне использования лизоцима не зарегистрировано.

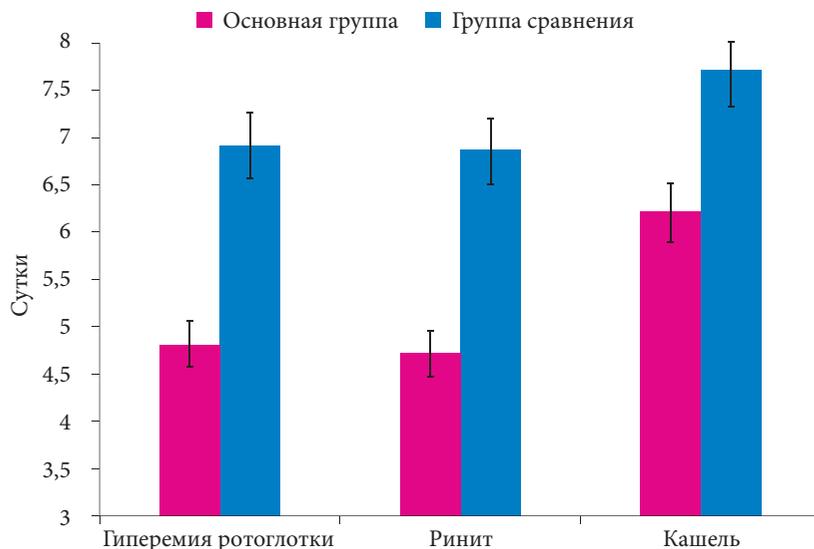
У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, чаще отмечалось сочетание острого ринофарингита и поражения дыхательных путей в виде острого ларинготрахеита – 18 (60%) и 15 (50%) больных и острого бронхита – 9 (30%) и 3 (10%) пациентов соответственно. На момент госпитализации у всех пациентов наблюдались катаральные явления, симптомы интоксикации. Более половины участников относились к категории часто болеющих, поскольку имели четыре и более случая ОРВИ за предыдущий год.

Результаты и обсуждение

При анализе динамики регресса клинических симптомов ОРВИ в исследуемых группах было установлено, что использование препарата лизоцима обеспечивало более раннее купирование лихорадки ($3,8 \pm 1,2$ и $4,96 \pm 1,1$ суток соответственно; $p < 0,001$), вялости ($2,3 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 1,1$ суток соответственно; $p < 0,001$), снижения аппетита ($2,8 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 1,3$ суток соответственно; $p < 0,001$), бледности кожных покровов ($2,9 \pm 1,1$ и $4,6 \pm 1,2$ суток соответствен-

но; $p < 0,001$). У пациентов основной группы достоверно быстрее исчезали катаральные явления (рисунок): гиперемия слизистой оболочки ротоглотки – на $4,8 \pm 0,7$ дня, затрудненное носовое дыхание – на $4,7 \pm 0,7$ дня, ринорея – на $4,6 \pm 0,6$ дня, кашель – на $6,2 \pm 0,9$ дня. В группе сравнения указанные симптомы сохранялись $6,9 \pm 0,9$, $6,85 \pm 0,5$, $6,3 \pm 0,6$ и $7,34 \pm 1,1$ дня соответственно ($p < 0,001$). Включение препарата лизоцима в комплексную терапию ОРВИ благоприятно влияло на течение заболевания. При этом у пациентов основной группы реже развивались осложнения, и, как следствие, они реже нуждались в антибактериальной терапии – 6 (20%) против 19 (63%) (различия достоверны по критерию χ^2 , $p < 0,05$) (рисунок).

При изучении состояния мукозального иммунитета ротовой полости у 15 детей основной группы в остром периоде ОРВИ были получены интересные данные о содержании секреторного IgA слюны. У равного количества пациентов (по пять пациентов) наблюдались сниженный (первая подгруппа), резко повышенный (вторая подгруппа) и нормальный (третья подгруппа) уровни секреторного IgA слюны. Аналогичная ситуация имела место в группе сравнения (табл. 1). На фоне проводимого лечения у всех больных основной группы с исходно сниженным секреторным IgA отмечалось его достоверное повышение – с $44 \pm 9,3$ до $241,4 \pm 57,47$ мкг/л ($p < 0,05$). В то же время в группе сравнения дефицит секреторного IgA сохранялся, что свидетельствовало о снижении местного иммунитета. У детей с повышенным уровнем секреторного IgA в слюне до начала лечения, свидетельствующем об адекватном реагировании защитной системы организма, на фоне лечения показатель пришел в норму (снижение с $1005 \pm 275,5$ до $299,6 \pm 57,9$ мкг/л). В группе сравнения зафиксирована лишь тенденция к нормализации (снижение с 1026 ± 415 до $765 \pm 294,9$ мкг/л ($p > 0,05$)).



Продолжительность катаральных явлений у детей с ОРВИ

Таблица 1. Динамика уровня секреторного иммуноглобулина А (мкг/л) в слюне у больных ОРВИ в зависимости от проводимой терапии

Группа	До лечения	На 14-й день	p
Основная (n = 15):			
■ 1-я подгруппа (n = 5)	44 ± 9,3	241,4 ± 57,5	< 0,05
■ 2-я подгруппа (n = 5)	1005 ± 275,5	299,6 ± 57,9	> 0,05
■ 3-я подгруппа (n = 5)	139,6 ± 35,3	84,0 ± 16,5	> 0,05
Сравнения (n = 15):			
■ 1-я подгруппа (n = 7)	34,0 ± 6,5	81,1 ± 28,3	> 0,05
■ 2-я подгруппа (n = 3)	1026,0 ± 415,0	765,0 ± 294,9	> 0,05
■ 3-я подгруппа (n = 5)	149,0 ± 26,2	267,6 ± 47,9	> 0,05

Примечание. На 14-й день лечения у десяти пациентов показатель секреторного IgA достиг нормы – $154,0 \pm 46,0$ мкг/л.



Таким образом, динамика содержания секреторного IgA в слюне детей с ОРВИ подтверждает опосредованное иммуномодулирующее влияние препарата Лизобакт®, обусловленное, по всей видимости, снижением микробной нагрузки и восстановлением нормобиоценоза слизистой оболочки ротоглотки. В то же время традиционная терапия не обеспечивает нормализации показателей местного иммунитета.

Для подтверждения гипотезы о положительном влиянии лизоцима на состояние микрофлоры ротоглотки было проведено исследование метаболитного профиля образцов слюны, собранных при поступлении в стационар и на 14-й день лечения. Установлено, что у больных ОРВИ исходно наблюдалось снижение (в 2,5 раза) абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) по сравнению с нормой (норма > ОРВИ (1,01 ± 0,05 > 0,39 ± 0,09 мг/г)). Это свидетельствовало о сниженной активности и численности популяций микроорганизмов индигенной (облигатной) микрофлоры полости рта и глотки в результате внедрения вируса и развития воспалительного процесса.

У пациентов с ОРВИ, получавших лизоцимсодержащий препарат в составе комплексной терапии, после проведенного курса лечения абсолютное содержание КЦЖК увеличилось (табл. 2).

При исследовании профилей отдельных КЦЖК выявлено повышение относительного содержания пропионовой кислоты (до 0,182 ± 0,006 Ед) у 80% больных при снижении уровня уксусной кислоты (до 0,797 ± 0,007 Ед). Данный факт может говорить об увеличении численности и активизации анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов рода *Bacteroides*, пропионибактерий и др. Однако у 8 (20%) пациентов до лечения повышался в основном уровень уксусной кислоты (до 0,878 ± 0,008 Ед), что могло быть обусловлено активацией аэробных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков и др.), относящихся к факультативной и остаточной микрофлоре. При этом в обоих случаях нарушение качественно-количественного состава микроорганизмов сопровождалось снижением активности и количества облигатной, в том числе молочнокислой, флоры (в частности, бифидобактерий, лактобацилл).

После курса терапии у пациентов основной группы профиль кислот фактически нормализовался, что могло означать восстановление активности облигатной микрофлоры и нормализацию баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов. В группе сравнения прослеживалась аналогичная тенденция, однако достоверных изменений со стороны качественного содержания кислот не выявлено.

При изучении суммарного относительного содержания изокислот (рИзоСп) у больных исследуемых групп исходно отмечалось их снижение. Как известно, изомеры КЦЖК образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды. Аэробные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки), некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Анаэробные микроорганизмы также обладают способностью к протеолизу, но их активность менее выражена. Следовательно, протеолитическая активность аэробных и анаэробных популяций факультативных и остаточных микроорганизмов у больных ОРВИ до проведения терапии была несколько снижена. На фоне лечения относительное содержание изокислот в основной группе увеличилось (в группе сравнения осталось сниженным). Это говорило о восстановлении протеолитической активности указанных популяций микроорганизмов у пациентов, получавших лизоцимсодержащий препарат.

Было изучено отношение суммы изокислот к кислотам с неразветвленной цепью у больных до и после проводимой терапии. Его исходное снижение могло быть обусловлено истончением слоя приэпителиальной защиты и муцинообразования. В основной группе после лечения отмечалось его повышение, что

Таблица 2. Динамика метаболической активности микрофлоры ротовой полости у детей с ОРВИ с учетом проводимой терапии (M ± m)

Показатель	Σ (С2–С6), мг/г	Уксусная кислота, Ед	Пропионовая кислота, Ед	Масляная кислота, Ед	АИ	Дельта АИ (леч/норма)	рИзоСп	ИзоСп/Сп
Норма	1,01 ± 0,05	0,828 ± 0,01	0,142 ± 0,005	0,030 ± 0,004	-0,208 ± 0,009		0,052 ± 0,003	1,2 ± 0,11
До лечения (n = 30)	0,39 ± 0,09*	0,797 ± 0,007*	0,182 ± 0,006*	0,021 ± 0,005	-0,272 ± 0,008*		0,044 ± 0,004*	0,8 ± 0,16
Основная группа после лечения (n = 15)	0,62 ± 0,11	0,831 ± 0,005**	0,152 ± 0,005**	0,017 ± 0,005*	-0,193 ± 0,007**	0,079 Ед/0,015 Ед	0,051 ± 0,004**	1,4 ± 0,13
Группа сравнения после лечения (n = 15)	0,43 ± 0,10	0,812 ± 0,006*	0,163 ± 0,006*	0,025 ± 0,004	-0,237 ± 0,011*	0,035 Ед/-0,029 Ед	0,041 ± 0,009*	0,9 ± 0,012

* Различия достоверны по сравнению с показателями нормы при p < 0,05.

** Различия достоверны по сравнению с исходными показателями при p < 0,05.

Примечание. АИ – анаэробный индекс.



свидетельствовало о восстановлении слоя приэпителиальной защиты. В то же время в группе сравнения имело место незначительное повышение данного параметра.

Заключение

Включение лизоцимсодержащего препарата Лизобакт® в традиционную схему терапии ОРВИ у детей способствовало более быстрому купированию интоксикации

(лихорадки, вялости, снижения аппетита), катаральных явлений (гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, ринита, кашля). Положительные изменения микробиотеноса полости рта и глотки на фоне применения препарата Лизобакт®, а именно повышение количества и активности облигатной микрофлоры, снижение активности факультативных и остаточных микроорганизмов, нормализация баланса аэробно-

анаэробных популяций микроорганизмов и восстановление процессов протеолиза и муцинообразования, сопровождались нормализацией уровня секреторного IgA в ротоглотке.

Таким образом, включение лизоцимсодержащего препарата Лизобакт® в комплексную терапию ОРВИ обеспечивает восстановление местного гомеостаза ротовой полости к концу периода ранней реконвалесценции. *

Литература

1. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение // Фарматека. 2009. № 14. С. 65–69.
2. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2011_Full.pdf.
3. Black R.E., Cousens S., Johnson H.L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9730. P. 1969–1987.
4. Vergison A., Dagan R., Arguedas A. Otitis media and its consequences: beyond the earache // Lancet Infect. Dis. 2010. Vol. 10. № 3. P. 195–203.
5. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. Т. 18. № 4. С. 7–13.
6. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
7. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Кокушков Д.В. Комбинированная иммунотерапия инфекционных заболеваний респираторного тракта. Методические рекомендации. М., 2008. С. 2–5.
8. Го Даньян. Антимикробное действие и экологическая роль полифункциональных белков: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2003.
9. Дорофейчук В.Г. Механизм защитной функции лизоцима: фундаментальное и прикладное знание // Нижегородский медицинский журнал. 1996. № 2. С. 9–13.
10. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. и др. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 1. С. 69–72.
11. Бурмак Ю.Г., Карецкая И.Г., Черепахина Л.П. и др. Опыт применения Лизобакта в комплексе лечения острых респираторно-вирусных заболеваний у детей // Сборник «Применение Лизобакта во врачебной практике». Киев, 2005. С. 23–25.
12. Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В. и др. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией // Фарматека. 2010. № 4. С. 72–76.
13. Кузнецов С.В., Белецкая А.А., Копейченко Т.С. и др. Эффективность использования препарата Лизобакт в комплексной терапии детей, больных острыми тонзиллитами // Сборник «Применение Лизобакта во врачебной практике». Киев, 2003. С. 19–22.

Clinical and Laboratory Efficacy of the Drug Lysozact in Children with Acute Respiratory Diseases

D.V. Usenko, A.V. Gorelov, O.O. Pogorelova

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Contact person: Denis Valerievich Usenko, dusenko@rambler.ru

The purpose of the open comparative observation was to evaluate clinical and laboratory efficiency of lysozyme containing Lysozact drug in complex therapy of acute respiratory diseases in 60 children. As the results, the inclusion of lysozyme containing Lysozact drug in the traditional scheme of acute respiratory infections therapy in children contributed to more rapid relief of intoxication (fever, sleepiness, loss of appetite), catarrhal phenomena (hyperemia of the oropharynx mucosa, rhinitis, cough), as well as the restoration of oral cavity and pharynx microbiocenosis. This has resulted in increased number and activity of obligate microflora, reducing of facultative and residual microorganisms' activity, normalization of the aerobic and anaerobic microorganism population balance and the recovery processes of proteolysis and mucin production, accompanied by normalization of secretory IgA level in the oropharynx. Thus, the introduction of lysozyme containing Lysozact drug in the scheme of complex therapy of acute respiratory viral infections provides restoration of the oral cavity local homeostasis to the end of the period of early recovery.

Key words: acute respiratory infection, respiratory virus infection, Lysozact, lysozyme

недиагности

ЛИЗОБАКТ®

ОТ ИНФЕКЦИЙ ГОРЛА – ЭТО ФАКТ!



Лизобакт® - лидер продаж среди безрецептурных препаратов в категории «Средства от боли в горле»***



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ: **БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ**
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У **БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (I, II, III ТРИМЕСТРА) И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ****

BOSNALIJEK

* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Лизобакт®

*** В рублях в розничных ценах за период июль 2016-июнь 2017 года. Источник: Данные ООО «Ай Эм Эс Хэлс», полученные из базы данных «Фарматренд ГЛС и БАД в РФ», июль 2017 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ