



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

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(6):576-584. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143163

**Резюме. Актуальність.** Гострі респіраторні вірусні інфекції — група найбільш поширених хвороб, що проявляються насамперед катаральним синдромом з ураженням ротоглотки й потребують місцевого застосування антисептиків. **Мета:** вивчити клінічні особливості уражень глотки й гортані при гострих респіраторних інфекціях у різних регіонах України, оцінити на великому клінічному матеріалі ефективність і безпеку застосування препарату Лізак і його здатність впливати на активність нативного імунітету. **Матеріали та методи.** Обстежено 25 229 дітей віком від 4 до 18 років з гострими респіраторними інфекціями, що проявлялись запальним процесом у ротоглотці. Проведені загальноклінічні, імунологічні, бактеріологічні дослідження. **Результати.** Встановлено, що застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і приводить до зменшення інтенсивності клінічних ознак запалення в ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію. При вивченні кореляційних зв'язків між клініко-анамнестичними даними було встановлено, що найбільш сильні взаємозв'язки відзначалися між тонзилітом і вираженістю температурної реакції в першу й третю добу від початку лікування ( $r = 0,43$  і  $0,69$  відповідно), наявність тонзиліту корелювала також з інтенсивністю болю в горлі ( $r = 0,46$ ) і наявністю кашлю на 7-му добу захворювання ( $r = 0,39$ ). У той же час вираженість кашлю в першу й третю добу захворювання корелювала з гострим ларингітом ( $r = 0,51$  і  $r = 0,36$  відповідно). Охриплість корелювала зі ступенем сухості в ротоглотці ( $r = 0,47$ ) і була притаманна ларингіту. Для визначення імунологічної ефективності препарату Лізак були обстежені 124 дитини віком 7–12 років, які мали гострі респіраторні інфекції з ураженням ротоглотки. Встановлено, що рівень інтерферону гамма в ротоглотковій рідині й сироватці крові мав тенденцію до зниження, що свідчить про зменшення активності запального процесу в ротоглотці. Зроблено висновок, що препарат Лізак, зменшуючи інтенсивність запального процесу в ротоглотці, здатен впливати на рівень прозапальних цитокінів, зокрема інтерферону гамма. При проведенні бактеріологічного дослідження мікрофлори ротоглотки в пацієнтів, за якими спостерігали, до початку лікування було виявлено підвищення числа патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Після застосування препарату Лізак відбувалося відновлення мікробіоценозу, в основному за рахунок зменшення кількості патогенної й умовно-патогенної флори (*S.aureus*, *Candida albicans* та ін.) і збільшення кількості індигенної флори. Препарат Лізак не мав побічних ефектів у більшості пацієнтів, хоча в невеликій кількості хворих (0,76 %) спостерігалися ознаки алергічної реакції (першіння в горлі, набряклість язичка, незвичайний смак). Ефективність препарату Лізак була оцінена лікарями й пацієнтами в 99 % випадків як добра. **Висновки.** Застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і приводить до зменшення інтенсивності клінічних ознак

<sup>1</sup>Повний список авторів дослідження (103 особи) наведений наприкінці статті.

© «Здоров'я дитини» / «Здоров'я ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

запалення в ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію, сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу в ротоглотці й впливає на рівень прозапальних цитокінів, зокрема інтерферону гамма, відновлює мікробіоценоз ротоглотки за рахунок зменшення кількості патогенної й умовно-патогенної флори (*S.aureus*, *Candida albicans* та ін.) і збільшення кількості індигенної флори. Препарат Лізак має добру переносимість і є ефективним у 99 % випадків застосування.

**Ключові слова:** діти; гострі респіраторні інфекції; інтерферон гамма; лізоцим; деквалінію хлорид

## Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — група найбільш поширених хвороб дихальних шляхів. За даними офіційної статистики, щорічно в Україні реєструється до 4–4,5 млн випадків захворювання на грип і гострі респіраторно-вірусні інфекції в дітей. Порівняно з дорослим населенням діти хворіють на ГРІ в 1,5–3 рази частіше. Більше за інших схильні до респіраторних інфекцій діти, які відвідують дитячі (шкільні й дошкільні) установи. Так, на першому році відвідування дошкільного дитячого закладу понад 50 % дітей хворіють на ГРІ понад 6 разів на рік, на другому році — 25 % дітей, на третьому році 10 % дітей залишаються такими, що часто хворіють на ГРІ [1].

Безумовно, основним проявом ГРІ є катаральний синдром, який у першу чергу проявляється запальними змінами в глотці. Останніми роками захворюваність з ураженням глотки зросла, і відзначається тенденція до її подальшого зростання [2]. За даними ВООЗ, під час епідемій ГРІ у 6–8 % випадків ураження глотки мають бактеріальну природу, у 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 у складі комплексного лікування. Перевага надається препаратам, що можуть доповнювати або стимулювати роботу нативного імунітету. У захисті респіраторного тракту від бактеріальних патогенних агентів значна роль належить лізоциму (Lyz, мурамідоза, N-ацетилмурамідгідролаза; ЕС 3.2.1.17) — лужному ферменту з молекулярною масою 14 kDa, що міститься в тканинних рідинках людини — у слюзах, слині, перитонеальній рідині, плазмі й сироватці крові тощо [2, 4–6].

**Мета дослідження:** вивчити клінічні особливості уражень глотки й гортані при ГРІ в різних регіонах України, оцінити ефективність і безпеку застосування препарату Лізак і його здатність впливати на активність нативного імунітету.

**Характеристика дослідницької програми:** проспективне багатоцентрове наглядове клініко-імунологічне дослідження.

Дослідження проведено у 24 регіонах України (Вінницька, Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Закарпатська, Запорізька, Івано-Франківська, Київська, Кіровоградська, Луганська, Львівська, Миколаївська, Одеська, Полтавська, Рівненська, Сумська, Тернопільська, Харківська, Херсонська, Хмельницька, Черкаська, Чернівецька, Чернігівська області).

Критеріями включення в дослідження хворих на ГРІ були:

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

Критеріями виключення були:

- наявність у пацієнта бактеріальної інфекції, що потребує системного застосування антибактеріальних препаратів;
- наявність захворювань легенів (астма, хронічне обструктивне захворювання легенів), що потребують лікування, а також кістозний фіброз, недостатність альфа-1-антитрипсину, саркоїдоз, бронхоектатична хвороба, алергічний альвеоліт, туберкульоз;
- наявність серцево-судинної, гематологічної, печінкової, ниркової, шлунково-кишкової патології, порушень обміну речовин та інших патологічних змін, що могли б вплинути на рівень безпеки препарату, його переносимість і/або фармакокінетику;
- онкологічні захворювання (супутні або в анамнезі);
- наявність у пацієнта первинного або вторинного імунodefіциту;
- явні ознаки алергії (наприклад, шкірні або респіраторні прояви).

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 25 229 пацієнтів обох статей із 24 регіонів України віком від 4 років до 17 років 11 місяців.

Проводилось клінічне й імунологічне обстеження хворих. Клінічне обстеження включало: збір основних скарг, анамнезу життя й хвороби, огляд шкіри й слизових оболонок пацієнта, орофарингоскопію, аускультацию серця й легенів, вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску й температури тіла.

Як лабораторні дослідження всім пацієнтам до лікування було проведено загальний аналіз крові,

загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження матеріалу, що був отриманий із поверхні глотки. Вміст інтерферону гамма (IFN- $\gamma$ ) у сироватці крові й ротоглотковій рідині визначався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру «Аптека медичної академії», ліцензія АЕ № 459359 від 18.09.2014, зі застосуванням набору «Гамма-інтерферон-ІФА-БЕСТ А-8752» фірми «Вектор-Бест». Враховували побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій. Оцінка ефективності лікування визначалася лікарем і пацієнтом. Оцінку скарг і орофарингоскопії проводили в день звернення, на 3-й і 7-й день хвороби. Для оцінки даних у динаміці використовували візуально-аналогову 4-бальну шкалу: 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 подано в табл. 1.

Віковий і гендерний розподіл пацієнтів подано в табл. 2.

Наведені дані свідчать про те, що найбільш поширеною формою ГРІ був фарингіт. Ця клінічна

форма ГРІ як показання для призначення оральних антисептиків домінувала у Вінницькій, Дніпропетровській і Київській областях. Гострий тонзиліт був найчастішою причиною звернення до лікаря у Харківській, Тернопільській, Івано-Франківській, Хмельницькій і Чернівецькій областях. У той же час гострий ларингіт був причиною призначення оральних антисептиків переважно у Львівській та Одеській областях, а стоматит — у Дніпропетровському й Волинському регіонах.

За результатами обстеження 25 229 пацієнтів із ГРІ, які мали ураження ротоглотки, можна подати структуру клінічних форм (рис. 1).

Більшість пацієнтів, включених у дослідження, хворіли протягом року епізодично, але 6632 (26,3 %) дитини часто хворіли на ГРІ.

При вивченні кореляційних зв'язків між клініко-анамнестичними даними було встановлено, що найбільш сильні взаємозв'язки відзначалися між тонзилітом і вираженістю температурної реакції в першу й третю добу від начала лікування ( $r = 0,43$  і  $r = 0,69$  відповідно), наявність тонзиліту корелювала також з інтенсивністю болю в горлі ( $r = 0,46$ ) й наявністю кашлю на 7-му добу захворювання ( $r = 0,39$ ). У той же час вираженість кашлю в першу й третю добу захворювання корелювала з гострим ларингі-

**Таблиця 1. Розподіл хворих за клінічними формами**

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

**Таблиця 2. Віковий і гендерний розподіл обстежених хворих**

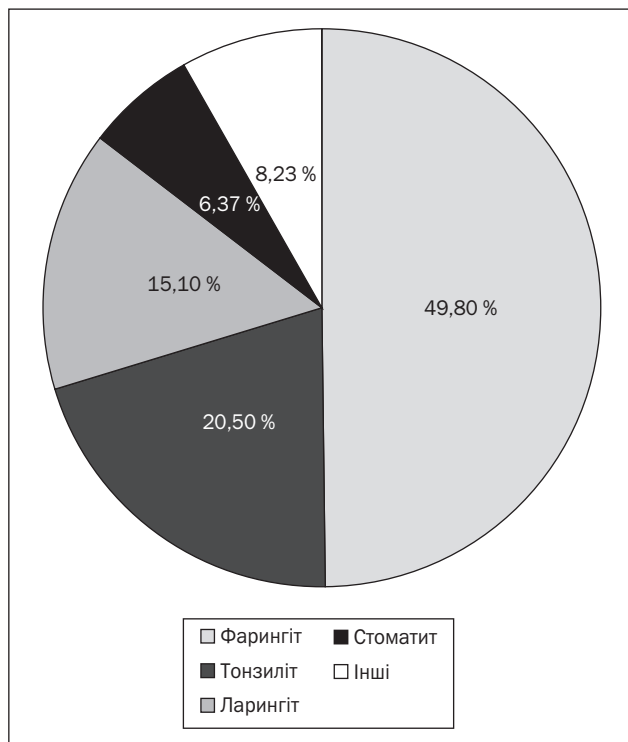
Стать	Вік	4–8 років		9–12 років		Понад 12 років		Усього	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики		5606	22,2	4717	18,7	2513	9,9	12 836	50,9
Дівчатка		5891	23,4	3547	14,1	2955	11,7	12 393	49,1
Усього		11 497	45,6	8264	32,8	5468	21,6	25 229	100

том ( $r = 0,51$  і  $r = 0,36$  відповідно). Охриплість корелювала зі ступенем сухості в ротоглотці ( $r = 0,47$ ) й була притаманна ларингіту.

Бактеріологічні дослідження вмісту ротоглотки в обстежених дітей показали пригнічення зростання індигенної флори (*Streptococcus viridans*, *Neisseria mucosa*, *Lactobacillus*). У той же час відзначалось надлишкове зростання *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*.

У широкій клінічній практиці при лікуванні фарингітів, тонзилітів і стоматитів використовується комплексний препарат Лізак (ПАТ «Фармак»), що містить: лізоцим і деквалінію хлорид (в 1 таблетці міститься 10 мг лізоциму гідрохлориду в перерахунку на суху речовину і 0,25 мг деквалінію хлориду в перерахунку на 100% суху речовину). Препарат використовується для місцевого застосування й має виражену антисептичну, фунгіцидну й антибактеріальну активність [14–18].

Встановлено, що препарат Лізак підвищує активність фагоцитозу *in vitro* щодо інертного матеріалу типу латекс. При впливі препарату на клітини мигдаликів відзначається виражена тенденція до зниження вмісту як IFN- $\alpha$ , так і IFN- $\gamma$ , що, ймовірно, свідчить про зниження вірусного навантаження на клітини мигдаликів. Також показано, що препарат Лізак має виражену противірусну активність щодо аденовірусу 2-го типу [19]. М.С. Пухлик і співавт. відзначають [3], що при гострому тонзилофарингіті як у дорослих, так і в дітей вже у перші години після застосування препарату Лізак відбувається усунення або значне зменшення інтенсивності клінічних проявів хвороби. Автори вважають, що препарат



**Рисунок 1.** Структура клінічних форм ГРІ у пацієнтів з ураженням ротоглотки

Лізак може бути рекомендований для лікування гострих і хронічних запальних захворювань глотки, а також як профілактичний засіб після перенесених оперативних втручань у порожнині рота й глотки. Згідно з даними Ю.В. Марушка і співавт. [20], лікування компенсованої форми хронічного тонзиліту в дітей препаратом Лізак супроводжується вірогідним покращанням стану слизової оболонки ротоглотки, зниженням рівня колонізації слизової оболонки ротоглотки патогенною й умовно-патогенною флорою, підвищенням вмісту  $\beta$ -дефензинів і лактоферину.

У результаті лікування препаратом Лізак дітей із гострими респіраторними інфекціями відбувається відновлення еубіотичного стану мікробіоценозу ротоглотки. Після курсу терапії препаратом Лізак повністю елімінуються колонії бактерій *Staphylococcus aureus* і грибів *Candida albicans* [18].

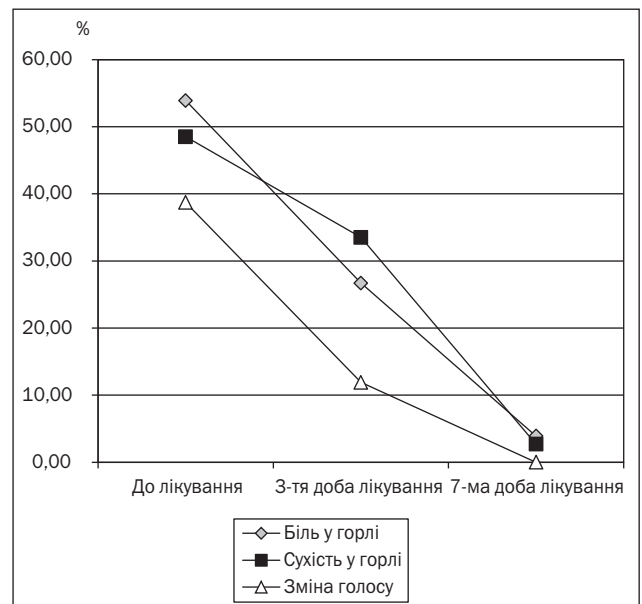
### Клінічна оцінка ефективності препарату Лізак

Препарат Лізак застосовувався за призначенням лікаря згідно з інструкцією із застосування.

Динаміка симптомів оцінювалась 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 %) скаржились 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 лікування інтенсивний біль зберігався тільки в 1004 (3,9 %) дітей. Слід відзначити, що це були хворі, які мали гострий тонзиліт, наліт на мигдаликах і потребували системного застосування 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



**Рисунок 2.** Динаміка симптомів гострих проявів ураження ротоглотки на тлі терапії препаратом Лізак



присутня у 8469 (33,5 %) дітей, а під час останнього візиту до лікаря (7-ма доба лікування) незначну сухість у горлі відзначали тільки в 674 (2,7 %) пацієнтів.

Зміна голосу, що була в основному характерна для хворих із гострим ларингітом, фіксувалась у 9770 (38,7 %) дітей, на 3-й день лікування — у 2998 (11,9 %), а на 7-й день охриплість голосу була відсутня в усіх пацієнтів (рис. 2).

Температурна крива на тлі лікування препаратом Лізак знижувалась літично, і до 7-го дня температура тіла нормалізувалась у всіх пацієнтів. Повторних підйомів температури не спостерігалось у жодного пацієнта.

Гіперемія зів є проявом запального процесу в ротоглотці, її динаміка відображає інтенсивність запалення. На початку лікування гіперемія зів різної інтенсивності була присутня в 100 % відсотків обстежених пацієнтів, при цьому інтенсивна гіперемія зів була в 13 899 (55,1 %), помірна — у 10 213 (40,5 %), на 3-тю добу лікування інтенсивну гіперемію спостерігали в 7857 (31,1 %) пацієнтів, на 7-му добу лікування інтенсивну гіперемію не фіксували в жодного хворого, але помірну гіперемію зів зберігалась у 4178 (16,6 %) хворих (рис. 3).

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

У хворих на гострий тонзиліт у 63 % випадків спостерігався наліт на мигдаликах, що значно зменшувався на 3-тю добу лікування (до 36,5 %), а на 7-му добу лікування зберігався тільки в 7 % хворих.

Збільшення лімфатичних вузлів ми спостерігали в 9933 (39,3 %) хворих, на 7-му добу лікування їх кількість зменшилась до 4236 (16,8 %). Лімфаденопатія є однією з ознак дитини, яка часто хворіє на ГРІ.

Отже, застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і призводить до зменшення

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: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* (25,3–37,1 %), а також *Moraxella catarrhalis* (3,6 %), *Haemophilus influenzae* (7,9 %), *Candida albicans* (7,4 %). У 16,7 % обстежених пацієнтів була виявлена резистентність бактерій до цефтріаксону, цефуроксиму й кларитроміцину, що є ознакою неконтрольованого застосування антибіотиків у пацієнтів із запаленням ротоглотки. Це засвідчує, що в більшості випадків слід застосовувати локальні препарати антибактеріальної, фунгіцидної й антисептичної дії.

Позаклітинно розташований Lys викликає деградацію мультимерного бактерійного пептидоглікану (PG) з утворенням солотабних фрагментів, які активують Nod-подібні рецептори (NLR) епітеліальних клітин слизових оболонок, що призводить до секреції чинників, які мають властивості викликати хемотаксис і активацію нейтрофілів і макрофагів [7]. Проте Lys-опосередкована деградація бактерій призводить до збільшення концентрації не лише дериватів PG, але й інших PAMP, які активують Toll-подібні рецептори та NLR, що індукує продукцію прозапальних цитокінів. Цікавим є факт, що навіть у випадках відсутності помітного впливу Lys на життєздатність бактерій функціонування Lys призводить до вірогідного підвищення концентрації дериватів PG. Відомо, що основною молекулярною

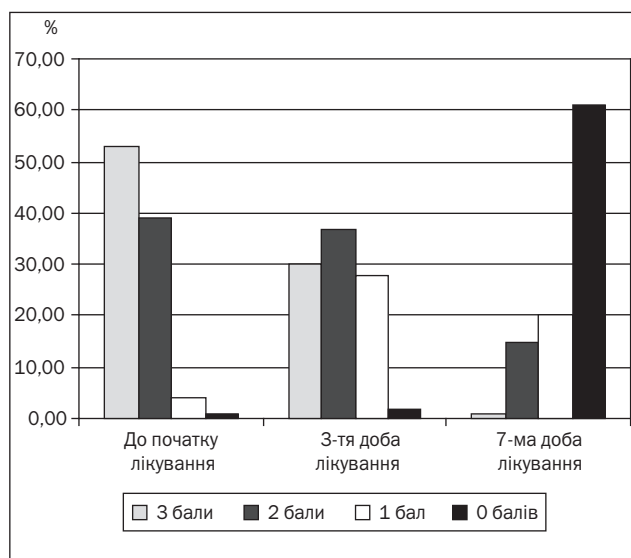


Рисунок 3. Динаміка гіперемії зів при гострому фарингіті

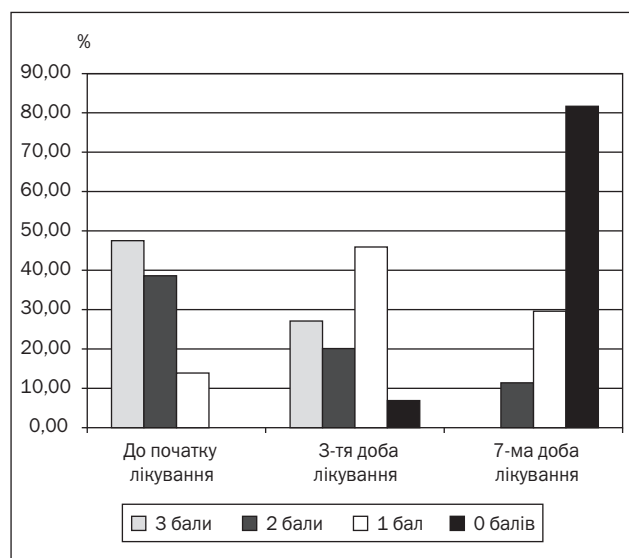


Рисунок 4. Динаміка зернистості задньої стінки глотки при гострому фарингіті

мішенню Lys є PG бактеріальної стінки. Імовірно, що Lys, деградує PG, призводить до підвищення рівня концентрації його дериватів, які активують механізми елімінації бактерій з макроорганізму, але активність руйнування бактеріальної стінки може бути недостатньою для того, щоб викликати руйнування бактерії [8].

Контрольні посіви зі слизових ротоглотки дітей після закінчення курсу лікування препаратом Лізак показали відновлення стану еубіозу в 37 % наших спостережень. Відновлення мікробіоценозу відбувалося в основному за рахунок зменшення кількості патогенної й умовно-патогенної флори (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та ін.) і збільшення кількості індигенної 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 індигенної флори значно збільшувалася (табл. 3).

### Імунологічна ефективність препарату Лізак

Для визначення імунологічної ефективності препарату Лізак були обстежені 124 дитини віком 7–12 років, які мали ГРІ з ураженням ротоглотки. Діти були розподілені на дві групи. Основна група пацієнтів (94 дитини), які хворіли на ГРІ, отримувала стандартну терапію відповідно до протоколів лікування ГРІ, що рекомендовані МОЗ України, і препарат Лізак. Діти другої групи (30 дітей) отримували тільки стандартну терапію. Вплив стандартної терапії й стандартної терапії в поєднанні з препаратом лізоциму на вміст IFN- $\gamma$  у сироватці крові і ротоглотковій рідині в дітей, які мали ознаки запалення в ротоглотці, подано в табл. 4.

Слід зазначити, що перед початком лікування концентрація IFN- $\gamma$  як у сироватці крові, так і в ротоглотковій рідині не мала виражених відмінностей в групах, що отримували/не отримували терапію з додаванням препарату Лізак. На початку захворювання рівень IFN- $\gamma$  у сироватці крові становив  $1,43 \pm 0,16$  нг/мл і  $1,48 \pm 0,12$  нг/мл в обох групах відповідно; а на період реконвалесценції відбувалось вірогідне зниження його рівня до  $1,13 \pm 0,12$  нг/мл (t-критерій = 1,50; p = 0,14) і  $0,76 \pm 0,09$  нг/мл (t-критерій = 4,80; p = 0,0001) відповідно. Рівень IFN- $\gamma$  у ротоглотковій рідині на тлі лікування препаратом Лізак також знижувався з  $1,33 \pm 0,10$  нг/мл до  $0,98 \pm 0,12$  нг/мл (t-критерій = 2,24; p = 0,03), що свідчить про контроль активності мукозального імунітету в ротоглотці й підкреслює імуномодельючу дію препарату Лізак. Неконтрольована активність імунної системи може викликати бурхливий розвиток запального процесу й призвести до розвитку ускладнень (у тому числі алергічних і аутоімунних реакцій).

Відомо, що лізоцим обмежує активність запального процесу. Використання препаратів екзогенного лізоциму призводить до зменшення хемотаксису й активності нейтрофілів [9]. Лізоцим може безпосередньо зв'язувати й нейтралізувати позаклітинні, прооксидантні біореактивні похідні [10]. Ідентифіковано п'ять протизапальних бактерицидних пептидів, що є похідними лізоциму людини. Ці пептиди зменшують LPS-індуковану експресію прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 $\beta$  і IFN- $\gamma$  у макрофагах мишей [11]. Вивчення вмісту IFN- $\gamma$  і впливу лізоциму на його секрецію є важливим, бо цей фактор як впливає на запуск запальної інфекції, так і знижує ризик розвитку бактеріальних ускладнень.

Таблиця 3. Зміни мікрофлори ротоглотки (%)

Мікрофлора	До лікування Лізаком	Після лікування Лізаком
<i>Streptococcus viridans</i>	12,8	29,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	7,9	3,9
<i>Neisseria mucosa</i>	48,9	79,4
<i>Lactobacillus</i>	10,6	28,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	25,3	16,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	37,1	24,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3,6	2,5
<i>Candida albicans</i>	7,4	3,3

Таблиця 4. Вплив терапії на вміст IFN- $\gamma$  (нг/мл)

Показник	Стандартна терапія без застосування препарату Лізак		Терапія із застосуванням препарату Лізак	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IFN- $\gamma$ у сироватці крові	$1,43 \pm 0,16$	$1,13 \pm 0,12$	$1,48 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,09$
IFN- $\gamma$ у ротоглотковій рідині	$1,51 \pm 0,12$	$1,25 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,10$	$0,98 \pm 0,12$

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

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

### Переносимість препарату Лізак

Препарат Лізак не мав побічної дії в більшості пацієнтів, хоча в невеликій кількості хворих (0,76 %) спостерігались ознаки алергічної реакції (першіння в горлі, набряклість язичка, незвичний смак).

Ефективність препарату Лізак була оцінена лікарями й пацієнтами в 99 % випадків як добра.

### Висновки

1. Застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і призводить до зменшення інтенсивності клінічних ознак запалення в ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію.

2. Застосування препарату Лізак у комплексній терапії ГРІ сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу в ротоглотці й знижує рівень прозапальних цитокінів, зокрема IFN- $\gamma$ .

3. Препарат Лізак сприяє відновленню мікробіоценозу ротоглотки за рахунок зменшення кількості патогенної й умовно-патогенної флори (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та ін.) і збільшення кількості індигенної флори.

4. Препарат Лізак має добру переносимість і є ефективним у 99 % випадків застосування.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

### Дослідження проводилося лікарями у 24 регіонах України:

Абатуров О.Є., Агафонова О.О., Токарева Н.М., Хамун К.К., Луценко Н.Т., Кожухар О.М., Албур О.Ф., Терлецький О.С., Лінкевич С.М., Карасевич Л.П., Калохіна І.В., Бахчеван О.М., Катаула Н.І., Максимович І.О., Бердега С.Д., Разумович Т.П., Ружевиц С.В., Триморуш Т.О., Толстенко Т.З., Соловійова І.В., Міріц Л.О., Владі М.І., Коротка Н.Я., Жуковська Г.М., Мордох С.Ф., Іванова Т.В., Костилюва І.Ю., Ткаченко І.В., Коваленко М.В., Тимчишина Л.Б., Мамедова Л.А., Винокурова О.Д., Фіронова О.О., Дем'яненко І.І., Фомичова Л.Д., Ящик В.М., Зайченко С.М., Бузина А.С., Мелаш І.В., Лісянська В.В., Вавенко І.І., Лизогуб Р.Л., Бердюгова Н.С., Положай М.О., Павлова Т.В., Рузіч Ю.В., Зіміна Н.А., Нестоянова О.С., Бессонова О.О., Воронцова Л.А., Мамедова С.А., Овсепян Ю.Є., Парчинська І.В., Ра-

сулова С.А., Семеряк О.В., Смоляк-Сметкі С.П., Воронюк М.О., Голубова Т.О., Дудник Н.П., Булавина І.М., Николайчук Ю.П., Козенева І.В., Лацков С.С., Сирбу Т.В., Писарева Г.В., Гиль О.О., Одинцова Т.М., Храпач Л.І., Колодяжна Н.В., Юніна Н.В., Полич Т.М., Собко Н.А., Кишань Т.П., Макаренко Н.М., Корнієнко М.В., Михайлець Л.І., Курчак Л.М., Назаренко І.В., Ірха Г.Р., Адамів Г.В., Курдибаха О.В., Шумада Л.П., Галагань К.Т., Голуб Г.І., Попович С.В., Савіна Т.А., Палагнюк І.О., Кузьменко В.А., Гаращук Л.Л., Ганіна І.М., Лісова П.М., Дерєпа О.В., Шурик Ю.В., Агатій С.І., Ішук Л.І., Скалецька О.М., Левчук І.О., Андрух В.С., Нескоромна О.В., Кириченко Ю.Г., Шульгіна Т.П., Мельник Т.П., Закаблук Н.А., Старицька О.Р., Качмар С.О., Мацюра Н.О., Піда Г.О., Яндю І.Я., Лелик В.В., Галас В.О., Гануляк О.Ю., Дубляк О.Й., Яшканич В.М., Бортоновська В.А., Боршинський І.Л., Подвацятник О.І., Гнатів С.В., Гуцал Г.І., Єгер В.А., Синюк О.П., Юрко М.С., Штін В.Г., Шкода І.В.

### References

1. Yulish YeI, Chernysheva OYe. Etiopatogenetic therapy of acute respiratory viral infections for children. *Zdorov'e rebenka*. 2014;(52):129-133. doi: 10.22141/2224-0551.1.52.2014.75622. (in Russian).
2. Tkachenko VN. Differential diagnosis of exacerbations of chronic pharyngitis. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 2011;(3):27-28. (in Russian).
3. Puhlik MS, Tagunova IK, Andreev AV. Evaluation of the effectiveness of Lizak in tonsillopharyngitis. *Zdorov'ya Ukrainy. Pul'monologija, Alergologija, Rynolaryngologija*. 2012;(20):1-2. (in Russian).
4. Abaturov AE. Role of local inhibitors of proteases in nonspecific protection of the respiratory tract. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(31):117-123. (in Russian).
5. Barer GM, Denisov AB. Kristallograficheskii metod izuchenija sliuny [Crystallographic method of studying saliva]. *Moscow: FGOU VUNMTs Roszdava*; 2008. 240 p. (in Russian).
6. Hung CR, Chen WH, Wang PS. Protective effect of lysozyme chloride on gastric oxidative stress and hemorrhagic ulcers in severe atherosclerotic rats. *Med Sci Monit*. 2007 Dec;13(12):BR271-9.
7. Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017 Sep 21;13(9):e1006512. doi: 10.1371/journal.ppat.1006512.
8. Davis KM, Nakamura S, Weiser JN. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. Pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest*. 2011 Sep;121(9):3666-76. doi: 10.1172/JCI57761.
9. Derbise A, Pierre F, Merchez M, et al. Inheritance of the lysozyme inhibitor Ivy was an important evolutionary step by *Yersinia pestis* to avoid the host innate immune response. *J Infect Dis*. 2013 May 15;207(10):1535-43. doi: 10.1093/infdis/jit057.
10. Dainin K, Ide R, Maeda A, Suyama K, Akagawa M. Pyridoxamine scavenges protein carbonyls and inhibits protein aggregation in oxidative stress-induced human HepG2 hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 May 6;486(3):845-851. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.03.147.
11. Ibrahim HR, Hamasaki K, Miyata T. Novel peptide motifs from lysozyme suppress pro-inflammatory cytokines in macrophages by antagonizing toll-like receptor and LPS-scavenging action. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Sep 30;107:240-248. doi: 10.1016/j.ejps.2017.07.005.

12. Abaturov AE, Agafonova EA. Interferon therapy of acute respiratory viral infections in children. *Child's health*. 2017;12(3):370-375. doi:10.22141/2224-0551.12.3.2017.104229. (in Russian).

13. Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish EI. Induktsiia molekuliarnykh mekhanizmov nespetsificheskoi zashchity respiratornogo trakta [Induction of molecular mechanisms of non-specific protection of the respiratory tract]. Kyiv: Pryvatna drukarnija FO-II Storozhuk OV; 2012. 240 s. (in Russian).

14. Marushko YuV, Melnykov OF, Zelena NA, Movchan OS. Local therapy of acute pharyngitis. *Sovremennaya pediatriya*. 2011;(38):107. (in Russian).

15. Degtiarenko EV, Pershin SV, Iurina MS, Khoda S. Efficiency of Lizak in the treatment of catarrhal gingivitis in adolescents. *Pytannja eksperymental'noi' ta klinichnoi' medycyny*. 2012;16(2):267-270. (in Russian).

16. Kudryavtsev IV, Polevshikov AV. Complement evolution: early stages. *Cytokines and Inflammation*. 2005;1(4):11-21. (in Russian).

17. Suerkulov ES, Alymbaev ESh, Yuldashev IM, Jumaev AT, Mamyraliev AB, Bigishiev MP. Possibilities of using of preparation Lizak and other local immune suppression remedies on treatment of child with chronic recurrent aphtous stomatitis (literature review). *Meditsina Kyrgyzstana*. 2014;4(1):50-53. (in Russian).

18. Marushko YuV, Hyschak TV. Sanation of the oropharynx in pediatric infectious diseases. *Sovremennaya pediatriya*. 2017;(81):20-25. (in Russian).

19. Melnikov OF, Krivokhatskaya LD, Pysanko VN, et al. The research of antiseptic's action, which contains lysozyme, on the mechanisms of antiviral immunity of tonsil's cells in vitro. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 2015;(4):22-26. (in Russian).

20. Marushko YuV, Melnykov OF, Zelena NA, Movchan OS. Actual problems of chronic tonsillitis therapy of non-streptococcal etiology. *Zdorov'ja Ukrainy. Pul'monologija, Alergologija, Rynolaryngologija*. 2013;(21):58-59. (in Ukrainian).

Отримано 10.09.2018 ■

Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Токарева Н.М. и др.<sup>1</sup>

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина, и другие учреждения в 24 регионах Украины

### Применение препарата лизоцима и деквалиния хлорида в лечении острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей

**Резюме. Актуальность.** Острые вирусные респираторные инфекции — группа наиболее распространенных болезней, которые проявляются прежде всего катаральным синдромом с поражением ротоглотки и требуют местного применения антисептиков. **Цель работы:** изучить клинические особенности поражения глотки и гортани при острых респираторных инфекциях в различных регионах Украины, оценить на большом клиническом материале эффективность и безопасность применения препарата Лизак и его способность влиять на активность нативного иммунитета. **Материалы и методы.** Обследовано 25 229 детей в возрасте от 4 до 18 лет с острыми респираторными инфекциями, которые проявлялись воспалительным процессом в ротоглотке. Проведены общеклинические, иммунологические, бактериологические исследования. **Результаты.** Установлено, что применение препарата Лизак в клинической практике является эффективным и приводит к уменьшению интенсивности клинических признаков воспаления в ротоглотке, купирует сухость ротоглотки, болевой синдром, восстанавливает голосовую функцию. При изучении корреляционных связей между клинико-anamnestическими данными было установлено, что наиболее сильные взаимосвязи отмечались между тонзиллитом и выраженностью температурной реакции в первые и третьи сутки от начала лечения ( $r = 0,43$  и  $0,69$  соответственно), наличие тонзиллита коррелировало также с интенсивностью боли в горле ( $r = 0,46$ ) и наличием кашля на 7-е сутки заболевания ( $r = 0,39$ ). В то же время выраженность кашля в первые и третьи сутки заболевания коррелировала с острым ларингитом ( $r = 0,51$  и  $r = 0,36$  соответственно). Охриплость коррелировала со степенью сухости в ротоглотке ( $r = 0,47$ ) и была присуща ларингиту. Для определения иммунологической эффективности препарата Лизак были обследованы 124 ребенка в возрасте 7–12 лет, которые имели острые респираторные инфекции с поражением ротоглотки. Установлено, что

уровень интерферона гамма в ротоглоточной жидкости и сыворотке крови имел тенденцию к снижению, что свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса в ротоглотке. Сделаны выводы, что препарат Лизак, уменьшая интенсивность воспалительного процесса в ротоглотке, способен влиять на уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерферона гамма. При проведении бактериологического исследования микрофлоры ротоглотки у наблюдаемых пациентов до начала лечения было выявлено повышение числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. После применения препарата Лизак происходило восстановление микробиоценоза, в основном за счет уменьшения количества патогенной и условно-патогенной флоры (*S.aureus*, *Candida albicans* и др.) и увеличения количества индигенной флоры. Препарат Лизак не имел побочных эффектов у большинства пациентов, хотя у небольшого числа больных (0,76 %) наблюдались признаки аллергической реакции (першение в горле, отечность языка, необычный вкус). Эффективность препарата Лизак была оценена врачами и пациентами в 99 % случаев как хорошая. **Выводы.** Применение препарата Лизак в клинической практике является эффективным и приводит к уменьшению интенсивности клинических признаков воспаления в ротоглотке, купирует сухость ротоглотки, болевой синдром, восстанавливает голосовую функцию, способствует уменьшению интенсивности воспалительного процесса в ротоглотке и влияет на уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерферона гамма, восстанавливает микробиоценоз ротоглотки за счет уменьшения количества патогенной и условно-патогенной флоры (*S.aureus*, *Candida albicans* и др.) и увеличения количества индигенной флоры. Препарат Лизак имеет хорошую переносимость и является эффективным в 99 % случаев применения.

**Ключевые слова:** дети; острые вирусные инфекции; интерферон гамма; лизоцим; деквалиния хлорид

<sup>1</sup>Полный список авторов исследования (103 человека) приведен в конце статьи.



O.Ye. Abaturov, O.O. Ahafonova, N.M. Tokarieva et al.<sup>1</sup>

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine, and another centers in 24 regions of Ukraine

### Application of lysozyme and dequalinium chloride in the treatment of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract in children

**Abstract. Background.** Acute viral respiratory infections — a group of the most common diseases that manifest primarily by the catarrhal syndrome with oropharyngeal involvement and require topical application of antiseptics. The purpose was to study the clinical features of pharyngeal and laryngeal lesions in acute respiratory infections in different regions of Ukraine, to evaluate the effectiveness and safety of Lizak on a large clinical material and its ability to influence the activity of native immunity. **Materials and methods.** 25,229 children aged 4 to 18 years with acute respiratory infections were examined, which manifested by the inflammatory process in the oropharynx. General clinical, immunological, bacteriological studies were carried out. **Results.** It was established that the use of Lizak in clinical practice is effective and leads to a decrease in the severity of clinical signs of inflammation in the oropharynx, controls dry mouth, pain syndrome, restores the voice function. When studying the correlation between clinical and anamnestic data, it was found that the most significant relationship was observed between tonsillitis and the severity of the temperature response on the first and third days after treatment initiation ( $r = 0.43$  and  $0.69$ , respectively), the presence of tonsillitis also correlated with the intensity of throat pain ( $r = 0.46$ ) and the presence of cough on day 7 of the disease ( $r = 0.39$ ). At the same time, the severity of cough on the first and third days of the disease correlated with acute laryngitis ( $r = 0.51$  and  $0.36$ , respectively). Hoarseness correlated with the degree of dryness in the oropharynx ( $r = 0.47$ ) and was characteristic of laryngitis. To determine the immunological effectiveness of Lizak, 124 children aged 7–12 years with acute respiratory infections and oropharyngeal le-

sions were examined. It was found that interferon gamma level in the oropharyngeal fluid and blood serum tended to decrease indicating a decrease in the activity of inflammatory process in the oropharynx. It is concluded that Lizak reducing the intensity of the inflammatory process in the oropharynx can influence the level of proinflammatory cytokines, in particular interferon gamma. During the bacteriological examination of the oropharyngeal microflora in patients under observation, an increase in the number of pathogenic and opportunistic microorganisms was observed before the treatment. After the application of Lizak, the microbiocenosis was restored mainly due to a decrease in the number of pathogenic and opportunistic flora (*S.aureus*, *Candida albicans*, etc.) and an increase in the number of indigenous flora. Lizak did not have side effects in most cases, although a small number of patients (0.76 %) had signs of allergic reaction (sore throat, uvular edema, unusual taste). The efficacy of Lizak was evaluated by doctors and patients in 99 % of cases as good. **Conclusions.** Application of Lizak in clinical practice is effective and leads to a decrease in the severity of clinical signs of inflammation in the oropharynx, controls dry mouth, pain syndrome, restores the voice function, reduces the severity of inflammatory process in the oropharynx and affects the level of proinflammatory cytokines, in particular interferon gamma, restores microbiocenosis of the oropharynx by reducing the number of pathogenic and opportunistic flora (*S.aureus*, *Candida albicans*, etc.) and increasing the number of indigenous flora. Lizak has good tolerability and is effective in 99 % of cases. **Keywords:** children; acute respiratory infections; interferon gamma; lysozyme; dequalinium chloride

<sup>1</sup>The full list of authors of the study (103 persons) is given at the end of the article.