

Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей

Погорелова О.О.¹, Усенко Д.В.¹, Ардатская М.Д.², Дикая А.В.³, Горелов А.В.¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²Учебно-Научный Медицинский Центр Управления Делами Президента Российской Федерации, Москва

³Московский государственный медико-стоматологический университет

Проведена оценка клинико-лабораторной эффективности препарата Лизобакт при острых респираторных заболеваниях у детей. Включение Лизобакта в традиционную схему терапии ОРЗ у детей сокращало сроки купирования интоксикации (лихорадки, вялости, снижения аппетита), катаральных явлений (гиперемия слизистой ротоглотки, явления ринита, кашля). При изучении динамики состояния микрофлоры ротоглотки на фоне терапии с включением лизоцим-содержащего препарата отмечено повышение численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативной и остаточных микроорганизмов, нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов и восстановления процессов протеолиза и муцинообразования, а также нормализации уровня секреторного Ig A в слюне. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование Лизобакта в комплексной терапии респираторных заболеваний у детей способствует восстановлению местного гомеостаза ротовой полости.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, дети, лечение, лизоцим.

Для корреспонденции:

Погорелова Ольга Олеговна – аспирант клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, г.Москва, ул.Новогиреевская д.3а.

Тел.: (499)-182-0992

Усенко Денис Валериевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, г.Москва, ул.Новогиреевская д.3а.

Тел.: (499)-182-0992

Горелов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, г.Москва, ул.Новогиреевская д.3а.

Тел.: (499)-182-0992

Ардатская Мария Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации

Адрес: 121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, д. 21

Тел.: (495) 140-20-78

Дикая Анна Владимировна - аспирант кафедра детской терапевтической стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 125206, Москва, ул. Вучетича, д. 9а.

Тел.: (495)611-00-31

Статья поступила 24.12.2008г., принята к печати .

По данным ВОЗ, ежегодно острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) болеет каждый третий житель планеты. Респираторные инфекции занимают наибольший удельный вес в структуре острой детской заболеваемости. Основными возбудителями ОРЗ являются различные вирусы. На их долю приходится 65-95% всех острых инфекций дыхательных путей. Дети наиболее подвержены заболеванию ОРЗ, что обусловлено возрастными особенностями иммунной системы, а также нарушением защитных сил ребенка под действием неблагоприятных факторов окружающей среды [1]. Дети более чувствительны к инфекции в критические периоды развития иммунной системы, когда существует максимальный риск парадоксальной реакции иммунной системы на антиген. Основной причиной частых респираторных инфекций является незрелость иммунной системы в целом и, в частности, местного иммунитета. У детей снижена способность организма к выработке интерферона, снижено содержание sIg A, лизоцима. В то же время, именно состояние иммунной защиты, включающей как неспецифические (тканевые барьеры, макрофаги, естественные киллеры, лизоцим, комплемент, острофазовые белки, цитокины и др.), так и специфические определяет развитие и течение патологического процесса и процесса саногенеза.

В основе многих инфекций верхних дыхательных путей (фарингиты, тонзиллиты, риниты), как правило, лежит вирусная инфекция, однако они часто осложняются бактериальной супреинфекцией экзогенного или эндогенного происхождения. Здесь необходимо остановиться на роли микрофлоры ротовой полости в норме и патологии, которая представляет собой относительную «константу» конкретных микроорганизмов (аэробная и факультативная анаэробная флора, облигатные анаэробы и непостоянная флора). Являясь мощным фактором стимуляции и индикатором состояния мукозального иммунитета, при различных патологических состояниях она может становиться источником бактериальной суперинфекции. Доказано, что у часто болеющих детей в микрофлоре ротоглотки наблюдаются выраженные дисбиотические нарушения, обусловленные в первую очередь вегети-

рованием таких возбудителей как *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.cataralis*. Одновременно у этой категории больных отмечено существенное снижение факторов неспецифической резистентности [1].

В этой связи не вызывают сомнений современные представления, согласно которым без адекватной иммунокоррекции невозможно достичь успеха в лечении респираторных инфекций [2, 3]. Общеизвестно, что лизоцим (эндогенный и алиментарный) является одним из древнейших факторов неспецифической защиты организма. Впервые он был обнаружен в белке куриного яйца и свое название получил за способность лизировать пептидогликаны бактериальной клетки грамм-положительных бактерий. Лизоцим находится во всех тканях и биологических жидкостях организма. Этот антибактериальный фермент присутствует в гранулах фагоцитирующих клеток, в слезной жидкости, слюне. Установлено, что при нарушении динамического равновесия между организмом и окружающей средой отмечается резкое снижение уровня эндогенного лизоцима. Лизоцим и лизоцим-содержащие 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 об его регулирующем эффекте в отношении микрофлоры различных биотопов. В последние годы получены данные об успешном применении лизоцима в лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов, стоматологии. Однако данные об эффективности лизоцим-содержащих препаратов в терапии ОРЗ у детей отсутствуют. Это послужило основанием для проведения данного исследования.

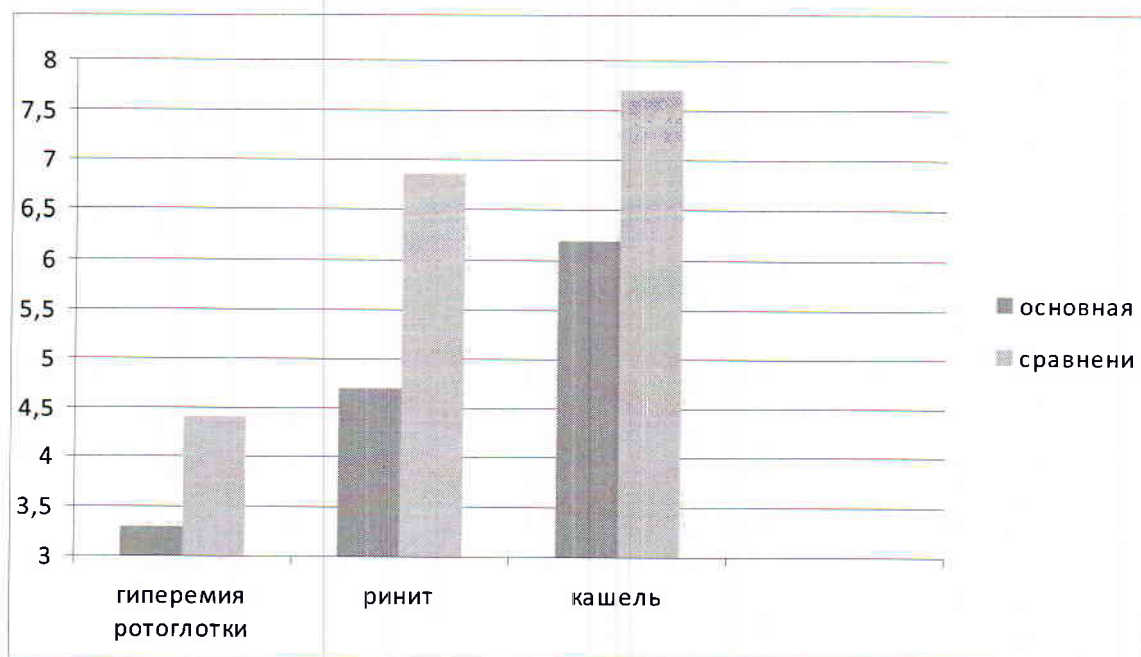
Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 7-и лет больных ОРЗ, госпитализированных в профильные отделения Детской инфекционной больницы №5 г. Москвы (главный врач Золотавин С.В.). Все больные с поступления в стационар получали общепринятую базисную терапию. Из них 30 пациентов (основная группа) в комплексной терапии получали Лизобакт (производства компании Босналек, Босния). Группу сравнения составили 30 детей, получавших традиционную симптоматическую терапию, включавшую антигистаминные, жаропонижающие препараты, сосудосуживающие капли в нос, муколитические средства, витамины. Антибактериальные препараты назначали при развитии осложнений. Лизобакт применяли с первого дня госпитализации, что соответствовало второму - третьему дню заболевания, в зависимости от возраста по 1 таблетке 3 раза в день в течение всего острого периода ОРЗ, а также в периоде ранней реконвалесценции. Подбор больных проводился методом случайной выборки. За время наблюдения аллергических реакций и побочного действия при применении Лизобакта не отмечено.

У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, чаще всего регистрировали сочетание острого ринофарингита и поражения дыхательных путей в виде острого ларинготрахеита у 18 (60%) и 15 (50%) больных соответственно и острого бронхита - у 9(30%)и 3(10%) пациентов соответственно. На момент госпитализации у всех пациентов регистрировали катаральные явления, симптомы интоксикации. В среднем пациенты обеих групп поступали в стационар на $2,3 \pm 0,2$ сутки болезни. Более половины участников (53 и 57% соотв.) были отнесены к категории часто болеющих, поскольку имели 4 и более случаев ОРЗ за предыдущий год. Таким образом, сравниваемые группы были вполне сопоставимы для статистической обработки по возрасту, тяжести и формам заболевания.

Обследование детей включало рутинные методы, а также позволяющие верифицировать этиологический диагноз. Помимо этого, в план обследования 15 больных основной группы и 15 – группы сравнения было включено изучение уровня секреторного Ig A в слюне методом ИФА дважды на 1-й и 7-й день лечения в стационаре и изучение состава микрофлоры ротовой полости методами газожидкостной хроматографии (в первый день стационарного лечения и через 14 сут).

При анализе динамики регресса клинических симптомов ОРЗ в исследуемых группах было установлено, что на фоне терапии с применением препарата Лизобакт отмечалось более раннее купирование лихорадки ($3,8 \pm 1,2$ и $4,96 \pm 1,1$ сут. соответственно, $p < 0,001$), вялости ($2,3 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 1,1$ сут. соответственно $p < 0,001$), снижения аппетита ($2,8 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 1,3$ сут. соответственно $p < 0,001$), бледности кожных покровов ($2,9 \pm 1,1$ и $4,6 \pm 1,2$ сут. соответственно, $p < 0,001$). У пациентов основной группы достоверно быстрее исчезали катаральные явления: гиперемия слизистой ротоглотки- на $4,8 \pm 0,7$ день, затруднённое носовое дыхание- на $4,7 \pm 0,7$ день, ринорея - на $4,6 \pm 0,6$ день, кашель- на $6,2 \pm 0,9$ день, в то время как в группе сравнения данные симптомы сохранялись- $6,9 \pm 0,9$ дней, $6,85 \pm 0,5$ дней, $6,3 \pm 0,6$ дней, $7,34 \pm 1,1$ дней, соответственно ($p < 0,001$). Включение Лизобакта в комплексную терапию ОРЗ обеспечивало благоприятное течение заболевания, при этом у пациентов основной группы реже отмечалось развитие осложнений и как, следствие, они менее нуждались в антибактериальной терапии – 6 (20%) против 19 (63%).

Рисунок. Продолжительность катаральных явлений у детей, больных ОРЗ в группах



При изучении состояния мукозального иммунитета ротовой полости в остром периоде ОРЗ были получены интересные данные по содержанию секреторного IgA слюны. В основной группе больных у равного количества пациентов (по 5 человек) наблюдались либо сниженный (первая подгруппа), резко повышенный (вторая подгруппа) или нормальный (третья подгруппа) уровень секреторного IgA слюны. Аналогичная ситуация отмечена и в группе сравнения (таблица 1). На фоне проводимого лечения у всех больных основной группы с исходно сниженным sIgA, отмечалось достоверное его повышение - с $44 \pm 9,3$ до $241,4 \pm 57,47$ мкг/мл ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения уровень sIgA существенно не изменился. У детей, имевших до начала лечения повышенный уровень sIgA в слюне, что свидетельствовало об адекватном реагировании защитной системы организма, на фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика - нормализации sIgA (снижение $1005 \pm 275,5$ до $299,6 \pm 57,86$ мкг/мл), тогда как в группе сравнения отмечалась лишь тенденция к нормализации (снижение с 1026 ± 415 до $765 \pm 294,9$ мкг/мл ($p > 0,05$)). У детей с нормальными исходными значениями sIgA достоверного изменения данного показателя получено не было.

Таблица 1.

Уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне у больных ОРЗ (мкг/мл)

	До лечения	На 7 день	<u>P</u>
Основная группа (n=15)			
1 подгруппа (n=5)	$44 \pm 9,3$	$241,4 \pm 57,5$	$< 0,05$
2 подгруппа (n=5)	$1005 \pm 275,5$	$299,6 \pm 57,9$	$> 0,05$

3 подгруппа (n=5)	139,6±35,26	84±16,5	>0,05
Группа сравнения (n=15)			
1 подгруппа (n=7)	34±6,45	81,1±28,3	>0,05
2 подгруппа (n=3)	1026±415	765±294,9	>0,05
3 подгруппа (n=5)	149±26,22	267,6 ± 47,9	>0,05
Норма	154,4±46		

При анализе состава оральной микрофлоры методом ГЖХ установлено, что у больных ОРВИ исходно наблюдается снижение (в 2,5 раза) абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) по сравнению с нормой (Норма > ОРВИ ($1,01 \pm 0,05 > 0,39 \pm 0,09$ мг/г)). Это свидетельствует о сниженной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной (облигатной) микрофлоры полости рта и глотки в результате внедрения вируса и развития воспалительного процесса.

У пациентов ОРВИ, получавших препарат Лизобакт в составе комплексной терапии, после проведенного курса лечения отмечается повышение абсолютного содержания КЖК (таблица 2). Аналогичная динамика отмечена в группе сравнения, что свидетельствует о тенденции к восстановлению функциональной активности и численности микрофлоры, однако, в контрольной группе динамика менее выраженная.

При исследовании профилей отдельных КЖК выявлено повышение относительного содержания пропионовой кислоты (до $0,182 \pm 0,006$ ед.) у 80% больных при снижении уровня уксусной кислоты (до $0,797 \pm 0,007$ ед.). Данный факт может говорить об увеличении численности и активизации анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, пропионибактерий и др. Однако, у 8 пациентов (20%) до лечения отмечено повышение в основном уровня уксусной кислоты (до $0,878 \pm 0,008$ ед.), что может быть связано с активизацией аэробных микроорганизмов (стрепто-, стафилококков и др.), относящихся к факультативной и остаточной микрофлоре. При этом, в обоих случаях нарушение качественного состава микроорганизмов сопровождалось снижением активности и численности представителей облигатной, в том числе молочнокислой флоры (в частности бифидобактерий, лактобацилл)

После курса терапии у пациентов основной группы отмечается фактически нормализация профиля кислот, что может свидетельствовать о восстановлении активности облигатной микрофлоры и нормализации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов (таблица 2). В группе сравнения отмечена аналогичная тенденция, однако достоверных изменений со стороны качественного содержания кислот не выявлено.

При изучении суммарного относительного содержания изокислот (p(изоCn)) у больных исследуемых групп до проводимой терапии отмечено исходное их снижение, что можно объяснить следующим образом. Как известно, изомеры КЖК 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, однако их активность менее выражена. Следовательно, можно констатировать несколько сниженную протеолитическую активность а- и анаэробных популяций факультативных и остаточных микроорганизмов у больных ОРВИ до проведения терапии. На фоне лечения относительное содержание изокислот повышается в основной группе (в группе сравнения – остается сниженным), что характеризует восстановление протеолитической активности вышеуказанных популяций микроорганизмов у пациентов, получающих Лизобакт.

Было изучено отношение суммы изокислот к кислотам с неразветвленной цепью у больных исследуемых групп до и после проводимой терапии. Его исходное снижение может быть обусловлено истончением слоя приэпителиальной защиты и муцинообразования. На фоне проводимой терапии в основной группе после лечения отмечено его повышение, что свидетельствует о восстановлении слоя приэпителиальной защиты. В то время как в группе сравнения отмечается только незначительная динамика, характеризующая повышение данного параметра.

Таким образом, включение Лизобакта в традиционную схему терапии ОРЗ у детей способствовало более быстрому купированию интоксикации (лихорадки, вялости, снижения аппетита), катаральных явлений (гиперемия слизистой ротоглотки, явления ринита, кашля). Положительные изменения микробиоценоза полости рта и глотки, выражающиеся в повышении численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативных и остаточных микроорганизмов, нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов и восстановлении процессов протеолиза и муцинообразования, а также нормализации уровня секреторного Ig A в слюне детей, получавших Лизобакт, свидетельствуют о том, что его использование способствует восстановлению местного гомеостаза ротовой полости.

Литература.

1. Баранов А. А., Горелов А. В., Каганов Б. С. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М., 2004, 84 с.

2. Заплатников А. Л. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей / Автореф. дисс... д-ра мед. наук М., 2003, 46с..
3. Щербина А. Ю., Пашанов Е. Д. Иммунология детского возраста. Том 8. – М., 2006. 432с.

Таблица 2. Результаты изучения метаболической активности микрофлоры ротовой полости (M±m)

Заболевание	Σ (С2-С6) мг/г	Уксусная кислота (ед)	Пропионовая кислота (ед)	Масляная кислота (ед)	АИ	Дельта АИ (леч)/(норм а)	рИзоСп	изоСн/Сн
Норма	1,01±0,05	0,828±0,010	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**	0,079ед /0,015ед	0,051±0,004 **	1,4±0,13
Группа сравнения после лече- ния (n=15)	0,43±0,10	0,812±0,006*	0,163±0,006*	0,025±0,004	-0,237±0,011*	0,035ед./ -0,029ед	0,041±0,009 *	0,9±0,012

Примечание: * - различия по сравнению показателей с нормой достоверны при $p < 0,05$, ** - различия по сравнению с исходными показателями достоверны при $p < 0,05$.