

Ильченко С.И.<sup>1</sup>, Фиалковская А.А.<sup>1</sup>, Иванушь С.Г.<sup>2</sup><sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина<sup>2</sup> КНП «Городская детская клиническая больница № 2», г. Днепр, Украина

## Эффективность применения респираторного пробиотика *Streptococcus salivarius* K12 у детей с рекуррентными тонзиллитами

**Резюме.** Рекуррентный тонзиллит (РТ) распространен во всех возрастных группах, но наибольшая заболеваемость отмечается в детской популяции, что объясняется морфологической незрелостью небных миндалин и возрастной незавершенностью иммунологических функций детского организма. Наиболее перспективным направлением в терапии РТ на сегодняшний день является использование оральных пробиотиков, которые ингибируют *Streptococcus pyogenes* — один из наиболее значимых патогенов ротовой полости. Проведенное исследование показало, что применение *Streptococcus salivarius* K12 (Бактоблис) в составе комплексной терапии РТ в течение 30 дней характеризовалось быстрым купированием как местных, так и общих проявлений РТ, а также существенным улучшением микробиома верхних дыхательных путей. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения *Streptococcus salivarius* K12 для профилактики рецидивов РТ и снижения частоты развития местных и общих постстрептококковых осложнений у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** рекуррентный тонзиллит; постстрептококковые осложнения; респираторный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12; дети

### Введение

Воспалительные заболевания лор-органов у детей являются актуальной проблемой не только отоларингологов, но и педиатров. Это связано с их высокой распространенностью, а также способностью провоцировать и поддерживать заболевания других органов и систем организма [7]. Среди патологий верхних дыхательных путей у детей ведущее место занимают тонзиллиты [9]. В настоящее время в отечественных работах идет активное обсуждение проекта нового клинического протокола лечения воспалительных заболеваний небных миндалин «Тонзиллит». Согласно современным рекомендациям следует избегать термина «хронический тонзиллит», поскольку это влечет за собой ошибочное представление о его патофизиологии [10]. Этот

термин также отсутствует в рубрике «CA26 Chronic diseases of tonsils or adenoids» проекта МКБ-11 [9]. Миндалины в рамках своей функции находятся в состоянии постоянного, так называемого физиологического воспалительного процесса, который морфологически определяется даже у клинически здорового человека. Патологию миндалин следует констатировать тогда, когда у пациента возникает сочетание признаков воспаления с наличием клинических симптомов заболевания (боль в горле и/или нарушение глотания и лихорадка). Считается, что термин «рекуррентный тонзиллит» (РТ) наиболее точно соответствует сущности патофизиологического процесса и разграничивает клинические состояния, при которых следует проводить медицинское вмешательство. «Рекуррентный тон-

зиллит» в переводе с английского определяется как «любое персистирующее (т.е. сверх физиологического) или рекуррентное воспаление, которое влияет на кругло-овальную массу лимфоидной ткани латеральной стенки глотки (небные миндалины) или скопления лимфоидных гранул задней стенки глотки и купола носоглотки (аденоиды)» [9, 10].

Рекуррентный тонзиллит (РТ) распространен во всех возрастных группах, но наибольшая заболеваемость отмечается в детской популяции (до 63 %), что объясняется морфологической незрелостью небных миндалин и возрастной незавершенностью иммунологических функций детского организма [2].

Среди бактериальных возбудителей РТ наибольшее значение имеет *Streptococcus pyogenes*. Этот грамположительный факультативно-анаэробный микроорганизм обладает высокой патогенностью, продуцируя ряд биологически активных экстрацеллюлярных веществ (экзотоксинов), таких как О- и S-стрептолизины, стрептокиназа, ДНКаза Б, стрептогиалуронидаза. Эти экзотоксины вызывают деструкцию клеток макроорганизма и запускают продукцию большого количества цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО- $\gamma$  и  $-\beta$ ), интерлейкина-1 и -6), которые блокируют фагоцитарные реакции в очаге повреждения [2]. Большое значение в патогенезе РТ принадлежит также *Staphylococcus aureus*. Его обнаруживают на миндалинах в 36–51 % случаев, что зависит от индивидуальных особенностей организма. Среди других патогенов обнаруживают пневмококки, вирус Эпштейна — Барр, различные анаэробы, хламидии и микоплазмы, простейшие, грибы [2].

*Streptococcus pyogenes* — единственный возбудитель, при выделении которого показано назначение антибактериальной терапии у детей с РТ [8, 14]. Однако рост в последние годы резистентности микроорганизма ко многим антибиотикам является одной из основных причин неэффективности терапии РТ, что в конечном итоге приводит к более частой хронизации патологического процесса и развитию осложнений со стороны внутренних органов [4, 7]. Кроме того, гораздо более глобальным по последствиям феноменом является формирование устойчивости не только бактерий — возбудителей инфекционных заболеваний, но и представителей сапрофитной микрофлоры (так называемый сопутствующий ущерб антибактериальной терапии). Установлено, что распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра [3].

Неэффективная терапия стрептококкового тонзиллита зачастую приводит к развитию серьезных осложнений. К возможным осложнениям стрептококкового тонзиллита относятся ранние гнойные (паратонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит, острый средний отит, мастоидит, острый синусит) и поздние негнойные (острая ревматическая лихорадка, острый постстрептококковый гломеруло-

нефрит, ревматическая болезнь сердца и постстрептококковый реактивный артрит) [8, 15].

Наиболее перспективным направлением в терапии РТ на сегодняшний день является использование комменсалов ротовой полости (оральных пробиотиков), которые ингибируют *Streptococcus pyogenes*. Считается, что ключевыми свойствами идеального орального пробиотика должны быть отсутствие патогенных свойств и наличие мощной ингибирующей активности *in vitro* и *in vivo* в отношении патогенов, вызывающих заболевания полости рта и лор-органов. Именно таким штаммом и является *Streptococcus salivarius* [1, 13]. *Streptococcus salivarius* — это микроорганизм, который одним из первых колонизирует полость рта человека и сохраняется там в качестве доминирующего представителя нормальной микрофлоры на протяжении всей жизни [6, 11]. Многие штаммы являются продуцентами бактериоциноподобных ингибирующих субстанций (bacteriocin-like inhibitory substances — BLIS), которые играют важную роль как в стабилизации состава микробиома полости рта, так и в профилактике избыточного роста потенциальных патогенов и развития инфекционных заболеваний. Саливарицин А — первый описанный бактериоцин, вырабатываемый *Streptococcus salivarius*, который *in vitro* ингибирует рост *S.pyogenes* [1, 13].

В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность *Streptococcus salivarius K12 (SsK12)*, в первую очередь для профилактики инфекций верхних дыхательных путей и лор-органов [5, 6, 11, 12]. Следует отметить, что особо тщательно в исследованиях оценивалась безопасность штамма *SsK12*. Было подтверждено отсутствие у *SsK12* известных факторов вирулентности стрептококка и детерминант антибиотикорезистентности; установлена низкая предрасположенность к мутагенности; проведены исследования острой и подострой токсичности у крыс; изучено использование высоких доз штамма у человека. Результаты этих штаммоспецифичных исследований, наряду с признанием безопасности, присущей данному виду, позволили в США присвоить штамму *S.salivarius K12* GRAS-статус [1, 11, 13].

**Цель исследования** — изучение эффективности применения респираторного пробиотика *Streptococcus salivarius K12* (Бактоблис) в комплексном лечении детей с рекуррентными тонзиллитами.

## Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено комплексное обследование 35 детей в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст пациентов составил  $9,2 \pm 2,9$  года). В зависимости от выбранной схемы лечения все пациенты были разделены на две группы. Пациенты группы сравнения (15 человек) получали общепринятую терапию (по стандартным показаниям — антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, местные антисептики) во время обострений рекуррентного тонзиллита.

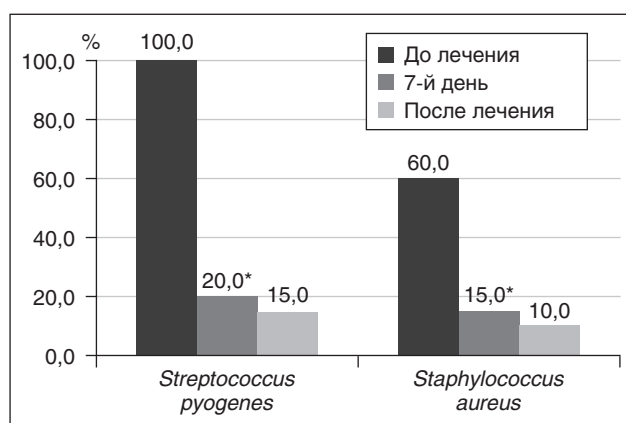
Пациенты основной группы (20 человек) получали дополнительно респираторный пробиотик Бактоблис (*Streptococcus salivarius K12*) по схеме, указанной в инструкции (по 1 таблетке 1 раз в день, рассасывая в полости рта непосредственно перед сном), в течение 30 дней.

Исследование включало детальный сбор анамнеза, объективное обследование, орофарингоскопию и лабораторное исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, мазок со слизистой оболочки глотки для выявления возбудителя дифтерии). Для ранней диагностики стрептококковой инфекции использовали экспресс-тест «Streptatest» (Dectra Pharm, Франция), механизм действия которого базируется на принципе иммунохроматографического анализа и заключается в выявлении антигенов β-гемолитического стрептококка группы А в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Параллельно с экспресс-тестом всем детям проведено также бактериологическое исследование биоматериала из зева с определением видовой принадлежности выделенных штаммов бактерий и чувствительности к антибиотикам. В пользу этиологической значимости выделенного микроорганизма свидетельствовало наличие III (более  $10^4$  КОЕ/мл) или IV степени роста ( $10^5$  КОЕ/мл).

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica 6.1 (серийный номер — AGAR909E415822FA). Оценивались количественные и качественные показатели. При нормальном распределении значений параметров определяли среднеарифметическое значение (M) и его стандартную ошибку (SD). Достоверность различий количественных признаков определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Ведущими жалобами на момент осмотра у детей с РТ были боль и ощущение инородного тела в горле, повышение температуры тела, слабость. Исследование лор-статуса выявило, что наиболее



**Рисунок 1. Результаты микробиологического исследования верхних дыхательных путей у обследованных детей до и после лечения**

**Примечание:** \* — достоверность различий до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

чаще у пациентов определялись: гипертрофия небных миндалин и слизистой задней стенки глотки, наличие гнойных пробок или гноя в лакунах, увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов.

Результаты микробиологического исследования (рис. 1) показали, что у детей с РТ преобладала колонизация верхних дыхательных путей преимущественно грамположительными микроорганизмами, среди которых наиболее часто встречались *Streptococcus pyogenes* (100 %) и *Staphylococcus aureus* (60 %). Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* были выделены у 11,4 % пациентов, что может быть связано с часто назначаемой антибактериальной терапией у данной категории пациентов.

Оценка чувствительности *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* к действию антибактериальных препаратов показала их высокий уровень резистентности к пенициллину (100 и 61 % соответственно), оксациллину (65,7 и 57,1 % соответственно). Резистентность к эритромицину проявляли 62,8 % штаммов *Streptococcus pyogenes* и 33,3 % штаммов *Staphylococcus aureus*.

**Таблица 1. Продолжительность симптомов РТ у детей в исследуемых группах на фоне проводимой терапии (M ± m), в сутках**

Жалобы	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 15)
Боль в горле	5,2 ± 0,8	8,1 ± 0,9*
Ощущение инородного тела в горле	7,2 ± 1,1	10,4 ± 0,9*
Субфебрилитет	7,5 ± 0,4	10,4 ± 0,6*
Слабость	5,3 ± 0,9	5,7 ± 1,1
Гиперемия миндалин и задней стенки глотки	8,1 ± 0,3	14,3 ± 0,4*
Наличие гнойных пробок или гноя в лакунах	6,5 ± 0,7	10,2 ± 0,5*
Увеличение подчелюстных лимфоузлов	8,4 ± 0,5	14,1 ± 0,6*
Болезненность подчелюстных лимфоузлов при пальпации	7,2 ± 1,1	11,2 ± 0,9*

**Примечание:** \* — достоверность различий ( $p < 0,05$ ).

Применение препарата Бактоблис (*Streptococcus salivarius K12*) в составе комплексной терапии РТ у обследуемых детей характеризовалось более быстрым ( $p < 0,05$ ) купированием как местных (отек и гиперемия миндалин), так и общих (субфебрилитет, увеличение и болезненность подчелюстных шейных лимфоузлов при пальпации) проявлений РТ. Обнаружена существенная разница в продолжительности жалоб у пациентов, которые получали средства стандартной терапии, и тех, кто дополнительно получал *Streptococcus salivarius K12* (табл. 1). У пациентов основной группы достоверно быстрее купировались боли и ощущение инородного тела в горле ( $p < 0,05$ ). Большинство неприятных ощущений в горле и зеве после приема *Streptococcus salivarius K12* исчезли полностью уже после 5–7 дней лечения. В случае использования только базисной терапии субъективные проявления заболевания сохранялись почти у половины больных еще на 7–8-й день лечения.

Кроме того, дополнительное применение *Streptococcus salivarius K12* (Бактоблис) в течение месяца у пациентов основной группы способствовало существенному улучшению микробиома верхних дыхательных путей, который характеризовался достоверным уменьшением колонизации их *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* на 7-й день лечения с сохранением этого эффекта к концу месяца (рис. 1).

Во время лечения ни у одного из пациентов, получающих *Streptococcus salivarius K12*, не отмечалось аллергических реакций и других побочных эффектов, что свидетельствует о его высоком профиле безопасности. Однократное применение и хорошие органолептические свойства объясняют высокий комплаенс пациентов к терапии.

Таким образом, *Streptococcus salivarius K12* (Бактоблис) является высокоэффективным и безопасным респираторным пробиотиком, который может применяться в составе комплексной терапии рекуррентного тонзиллита у детей. Препарат демонстрирует выраженное положительное действие как на купирование местных признаков тонзиллита, так и на улучшение общего состояния пациентов с тонзиллярной патологией. Кроме того, благодаря своему механизму действия уже на 3-й день приема *Streptococcus salivarius K12* способствует вытеснению патогенной микрофлоры и восстановлению естественного микробиома слизистых оболочек ротовой полости, играющего важную роль в защите организма от патогенных и условно-патогенных бактерий. Причем данный эффект сохраняется длительный период после приема последней дозы [1, 13]. Быстрая элиминация из ротоглотки *Streptococcus pyogenes* снижает частоту развития местных и общих постстрептококковых осложнений [8]. Следует ожидать, что профилактическое применение *Streptococcus salivarius K12* у детей, имеющих в анамнезе стрептококковый тонзиллофарингит, приведет к значительному уменьшению количества эпизодов как стрептококковой, так и вирусной инфекции, сократит потребность в

использовании антибактериальных препаратов, а следовательно, снизит риск развития антибиотикорезистентности.

## Выводы

1. Применение *Streptococcus salivarius K12* (Бактоблис) одновременно с общепринятой терапией рекуррентного тонзиллита у детей существенно сокращает продолжительность и выраженность субъективной симптоматики и объективных изменений со стороны слизистых оболочек верхних дыхательных путей и регионарных лимфатических узлов.

2. Ежедневное применение пробиотика *Streptococcus salivarius K12* (Бактоблис) в течение 30 дней у детей с рекуррентными тонзиллитами способствует улучшению микробиоценоза верхних дыхательных путей, снижению потребности в приеме системных антибактериальных препаратов, что предупреждает развитие антибиотикорезистентности.

3. Полученные положительные результаты свидетельствуют о рациональности применения *Streptococcus salivarius K12* (Бактоблис) для профилактики рецидивов рекуррентного тонзиллита и снижения частоты развития местных и общих постстрептококковых осложнений у данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Андреева И.В., Стецюк О.У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius K12* в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21. № 2. С. 92-99. DOI: 10.36488/стас.2019.2.92-99.
2. Годована О.І., Бежук Ю.А. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 2. Т. 2 (151). С. 24-29. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29.
3. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Лепусева И.В. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. Педиатрия. Consilium Medicum. 2018. № 4. С. 37-41. doi: 10.26442/24138460.2018.4.180133.
4. Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А., Пономаренко О.А., Алябьева Н.М. Распространенность и механизмы устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2016. № 61. С. 23-29.
5. Крамарев С.А., Евтушенко В.В. Бактоблис® (*Streptococcus salivarius K12*) — инновационная терапия и профилактика острых респираторных инфекций и их осложнений. Актуальная инфектология. 2019. Т. 7. № 1. С. 39-41.
6. Крючко Т.О., Ткаченко О.Я. Клінічний досвід застосування *Streptococcus salivarius K12* у профілактиці фаринготонзилітів і респіраторних інфекцій у дітей. Здоров'я ребенка. 2018. Т. 13. № 7. С. 629-634.
7. Леженко Г.О., Пащикова О.Є. Рациональний вибір етіотропної терапії при запальних захворюваннях лор-органів у дітей. Современная педиатрия. 2016. № 1 (73). С. 44-48.

8. Машейко А.М., Макаренко О.В., Маврутенков В.В., Слатвицький В.Г. Огляд сучасних аспектів ведення дітей та підлітків, хворих на стрептококовий тонзилофарингіт. *Дитячий лікар*. 2016. № 1 (46). С. 1-8.

9. Попович В.И. Новые подходы к классификации и терапии острых тонзиллитов. *Здоров'я України 21-го сторіччя*. 2016. № 24 (397). С. 41.

10. Пухлик С.М., Тагунова И.К., Андреев А.В. Роль грибковой инфекции при хроническом воспалении небных миндалин и возможности лечения. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. 2016. № 5. С. 74-81.

11. Bertuccioli A. et al. *Streptococcus salivarius K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media — a meta-analysis*. *Nutrafoods*. 2019. № 2. P. 80-88. doi: 10.17470/NF-019-0011.

12. Di Pierro F. *Assessment of Efficacy of BLIS-Producing Probiotic K12 for the Prevention of Group A Streptococcus Pharyngitis: a Short Communication*. *Probiotics and Antimicrobial*

*Proteins*. 2019. Vol. 11. P. 332-334. doi: <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9398-7>.

13. Di Pierro F. et al. *Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects*. *Minerva Pediatrica*. 2018. № 70 (3). P. 240-245. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05182-4.

14. Munck H., Jørgensen A.W., Klug T.E. *Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2018. Vol. 37, Is. 7. P. 1221-1230.

15. Weber R. *Pharyngitis*. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2014. Vol. 41. № 1. P. 91-98.

Получено/Received 12.01.2020

Рецензовано/Revised 11.02.2020

Прийнято в печать/Accepted 24.02.2020 ■

Ільченко С.І.<sup>1</sup>, Фіалковська А.О.<sup>1</sup>, Іванусь С.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 2», м. Дніпро, Україна

### Ефективність застосування респіраторного пробіотика *Streptococcus salivarius K12* у дітей із рекурентними тонзилітами

**Резюме.** Рекурентний тонзиліт (РТ) поширений у всіх вікових групах, але найбільша захворюваність відзначається в дитячій популяції, що пояснюється морфологічною незрілістю піднебінних мигдаликів і віковою незавершеністю імунологічних функцій дитячого організму. Найбільш перспективним напрямком у терапії РТ на сьогодні є використання оральних пробіотиків, що пригнічують *Streptococcus pyogenes* — один з найбільш значущих патогенів ротової порожнини. Проведене дослідження показало, що застосування *Streptococcus salivarius K12* у складі комплексної терапії

РТ протягом 30 днів характеризувалося швидкою ліквідацією як місцевих, так і загальних проявів РТ, а також істотним поліпшенням мікробіома верхніх дихальних шляхів. Отримані результати свідчать про можливість застосування *Streptococcus salivarius K12* для профілактики рецидивів РТ і зниження частоти розвитку місцевих і загальних постстрептококових ускладнень у даній категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** рекурентний тонзиліт; постстрептококові ускладнення; респіраторний пробіотик *Streptococcus salivarius K12*; діти

S.I. Ilchenko<sup>1</sup>, A.A. Fialkovska<sup>1</sup>, S.H. Ivanus<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital 2", Dnipro, Ukraine

### The effectiveness of using respiratory probiotic *Streptococcus salivarius K12* in children with recurrent tonsillitis

**Abstract.** Recurrent tonsillitis is common in all age groups, but the highest incidence is observed in the pediatric population due to morphological immaturity of the tonsils and age-related incompleteness of the immunological functions of the child's body. The most promising direction in the therapy of recurrent tonsillitis today is the use of oral probiotics that inhibit *Streptococcus pyogenes*, one of the most significant pathogens in the oral cavity. The study showed that the use of *Streptococcus salivarius K12* (Bactoblis) in the comprehensive therapy of recurrent tonsillitis for 30 days was characterized by a rapid relief

of both local and general manifestations of disease, as well as a significant improvement in the microbiome of the upper respiratory tract. The results obtained indicate the possibility of using *Streptococcus salivarius K12* for the prevention of relapse of recurrent tonsillitis and reduction of the incidence of local and general post-streptococcal complications in this category of patients.

**Keywords:** recurrent tonsillitis; post-streptococcal complications; respiratory probiotic *Streptococcus salivarius K12*; children