

Ильченко С.И.¹, Фиалковская А.А.¹, Иванушь С.Г.²¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина² 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 (Бактоблиц) 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- γ 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 микробиоты 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 микробиоты 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 Бактоблс (*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

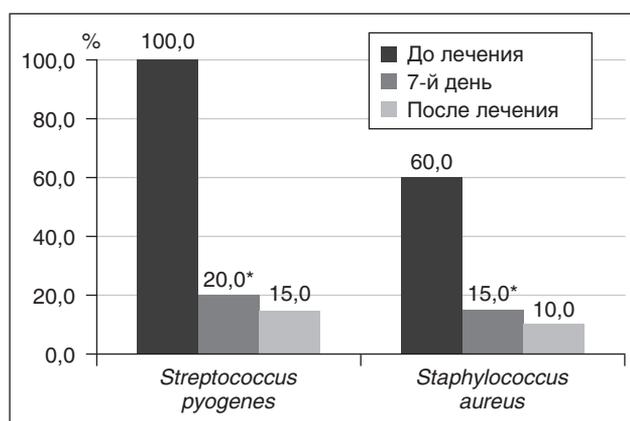


Рисунок 1. Результаты микробиологического исследования верхних дыхательных путей у обследованных детей до и после лечения

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 \pm m), в сутках

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

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²КНП «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. Ilchenko¹, A.A. Fialkovska¹, S.H. Ivanus²

¹ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² 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