

Можливості застосування лантибіотиків у профілактиці рекурентних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей

Автори: Крючко Т.О., Ткаченко О.Я.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Рубрики: Педіатрія/Неонатологія

Розділи: Довідник фахівця

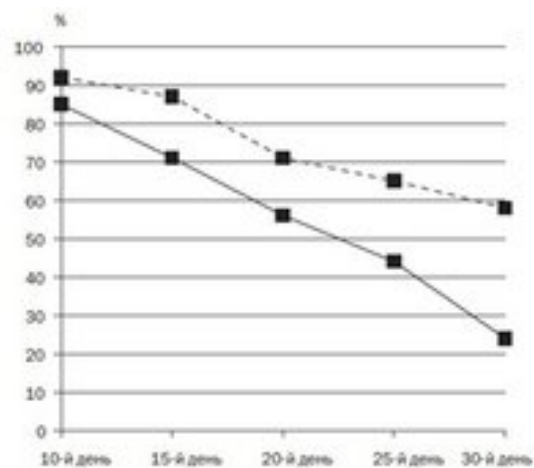
Резюме

Streptococcus salivarius K12 (SsK12) — пробіотичний штам, який належить до I класу лантибіотиків, інтенсивно пригнічує ріст патогенної мікрофлори, що виступає основним етіологічним чинником бактеріальних інфекцій респіраторного тракту в дітей. Після перорального прийому SsK12 колонізує порожнину рота та носоглотки і зберігається там протягом місяця після прийому останньої дози, конкуруючи з патогенною мікрофлорою. Проведене відкрите клінічне дослідження, що включало 66 пацієнтів дитячого віку з рекурентними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. У 26 з них була діагностована рецидивуюча фаринготонзиллярна інфекція, у 18 дана інфекція була пов'язана з бета-гемолітичним стрептококом групи А, у 22 дітей виявлено гіпертрофію носоглоткової мигдалини. Основну групу становили 42 дитини, які приймали лантибіотик на основі *Streptococcus salivarius* K12 (Бактобліс) за схемою, зазначеною в інструкції. До групи контролю увійшли 24 пацієнти аналогічного віку (по 8 у кожній підгрупі), яким профілактика рецидивів не проводилась. При аналізі отриманих даних виявилось, що діти, які отримували SsK12 протягом 30 днів, мали вірогідно меншу кількість епізодів фаринготонзиллярних інфекцій, пов'язаних із бета-гемолітичним стрептококом групи А. У дітей з рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів після лікування спостерігалась виражена позитивна динаміка, що характеризувалась вірогідним зменшенням колонізації гемофільною паличкою, золотистим стафілококом та пневмококом слизової оболонки ротоглотки. У пацієнтів основної групи визначалось вірогідне зменшення частоти епізодів вірусних фарингітів, трахеїтів, ринітів, ларингітів і гострих середніх отитів впродовж 6 місяців. Зважаючи на добру переносимість *Streptococcus salivarius* K12 (Бактобліс), а також необхідність тривалого застосування з метою досягнення максимального терапевтичного ефекту, рекомендовано повторні курси по 30 днів 2–3 рази на рік.

Ключові слова

гострі респіраторні вірусні інфекції; діти; лантибіотики

Вступ



Сьогодні, в епоху інтенсивного зростання антибіотикорезистентності, стає актуальною проблема адекватної, ефективної та водночас безпечної антибактеріальної терапії. Є низка ефективних засобів, що розглядаються як альтернатива антибіотиків, зокрема бактеріоцини, пробіотичні бактерії та бактеріофаги. В даному контексті саме лантибіотики в найближчому майбутньому можуть стати гідними кандидатами серед арсеналу антимікробних засобів, що застосовуються в клінічній практиці.

Лантибіотики — це протимікробні пептиди, до яких чутливі більшість грам-позитивних та частково грам-негативні бактерії. Наприклад, нізин Z у високих концентраціях ефективний проти *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis* та *Helicobacter pylori*. Саме він став першим лантибіотиком, що був відкритий ще у 20-х роках минулого сторіччя (Rogers & Whittier, 1928) як безпечний харчовий консервант. Дослідження, що стосуються застосування лантибіотиків, знову відродилися разом з інтенсивно зростаючою антибіотикорезистентністю, а саме зниженням чутливості *Staphylococcus aureus* до метициліну (Rubin et al., 1999), *Enterococcus faecium* до ванкоміцину, полірезистентністю грам-негативних патогенів *Pseudomonas aeruginosa* та ентеробактерій (Livermore, 2004). З цього часу були відкриті та описані сотні лантибіотиків (рис. 1), але більшість з них виробляються грам-позитивними бактеріями і широко застосовуються у харчовій промисловості для виробництва молочних продуктів (Emma et al., 2013).

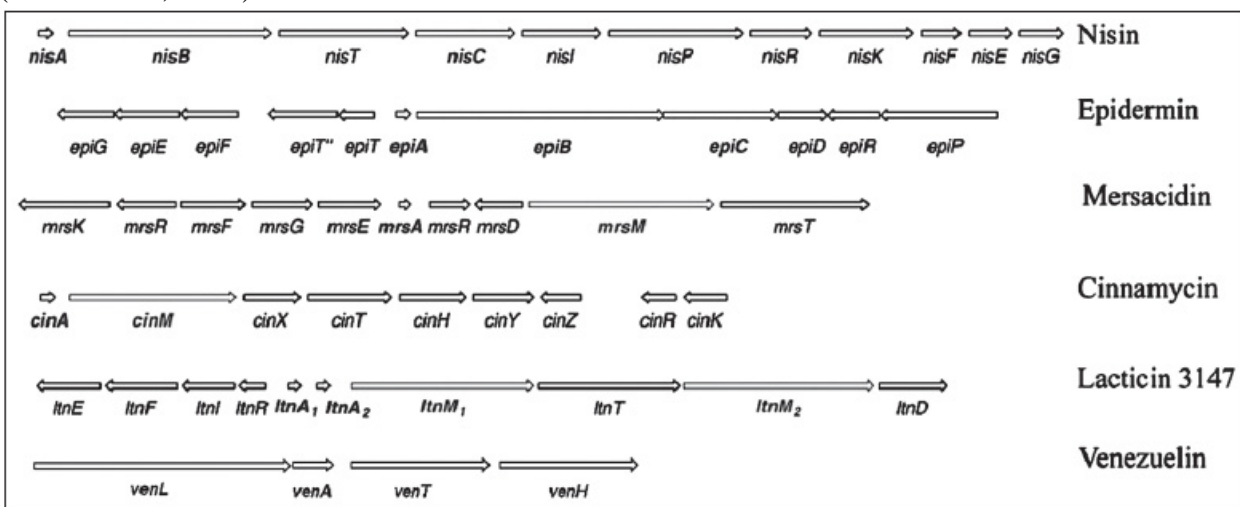


Рисунок 1. Біосинтетичні геноми різних кластерів лантибіотиків (Xie and van der Donk, 2004): nisin (Kuipers et al., 1993), epidermin (Schnell et al., 1992), mersacidin (Altena et al., 2000), cinnamycin (Widdick et al., 2003), lacticin 3147 (McAuliffe et al., 2001), venezuelin (Goto et al., 2010)

Streptococcus salivarius K12 (SsK12) — пробіотичний штам, що належить до I класу лантибіотиків та інтенсивно пригнічує *in vitro* ріст *Streptococcus pyogenes* [1], *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, які належать до основних етіологічних чинників бактеріальних інфекцій респіраторного тракту в дітей [2]. Даний антагонізм лантибіотика перш за все пов'язаний із виділенням саліварицину A2 (бактеріостатик), що порушує синтез мембран бактерій та гальмує їх розмноження, та саліварицину B3 (бактерицид), що руйнує стінки клітин чутливих до них бактерій і призводить до їх загибелі [3]. Лантибіотик характеризується вираженою антибактеріальною чутливістю і має високий профіль безпеки [4, 5]. Після перорального

прийому SsK12 колонізує порожнину рота та носоглотки [6] і зберігається там протягом місяця після прийому останньої дози, конкуруючи з патогенною мікрофлорою [7].

З огляду на спектр дії SsK12 та активність саліварицинів регулярне застосування препарату демонструє позитивний ефект щодо профілактики рецидивів фаринготонзилітів та отитів [8–10]. Є також пілотні закордонні дослідження, що демонструють активність даного перорального пробіотика протягом тривалого застосування (до 90 днів) щодо профілактики вірусних інфекцій [11] шляхом індукції гамма-інтерферону, при цьому рівень інтерлейкіну-1 β та фактор некрозу пухлини α залишаються незмінними [2]. Це дозволяє рекомендувати даний пробіотичний штам для профілактики респіраторних інфекцій у дітей з рецидивуючими стрептококовими фаринготонзилітами.

Матеріали та методи

Проведене відкрите нерандомізоване клінічне дослідження, яке включало 66 пацієнтів дитячого віку з рекурентними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. У 26 з них була діагностована рецидивуюча фаринготонзиллярна інфекція (РФТІ), у 18 дана інфекція була пов'язана із бета-гемолітичним стрептококом групи А (БГСГА), у 22 дітей виявлено гіпертрофію носоглоткової (глоткової) мигдалини (ГНГМ). Набір пацієнтів проводився з березня по травень 2017 року. Учасниками були діти дошкільного та молодшого шкільного віку (від 3 до 10 років).

Клінічна оцінка пацієнтів груп спостереження формувалася на підставі даних анамнезу щодо рекурентності гострих захворювань носоглотки, особливостей їх перебігу, швидкості досягнення лікувального ефекту при використанні стандартних методів терапії, наявності порушень носового дихання внаслідок збільшення розмірів глоткової мигдалини. Діагностика фаринготонзиллярної інфекції, пов'язаної з БГСГА, здійснювалась за клінічною шкалою McIsaac: при наявності ≥ 2 балів (аденопатія, лихоманка 38 °С, відсутність кашлю, фаринготонзиллярний ексудат, вік, сезон) + підтвердження присутності БГСГА за допомогою швидкого стрептококового тесту (Streptatest) або оцінка за шкалою McIsaac = 5. РФТІ визначалася як три та більше епізоди фаринготонзиліту протягом 6 місяців або чотири і більше епізоди протягом 12 місяців.

Основну групу становили 42 дитини, яким амбулаторно призначали протирецидивну терапію захворювань верхніх дихальних шляхів. До групи контролю увійшли 24 пацієнти аналогічного віку (по 8 у кожній підгрупі), яким профілактика рецидивів не проводилась (рис. 2).

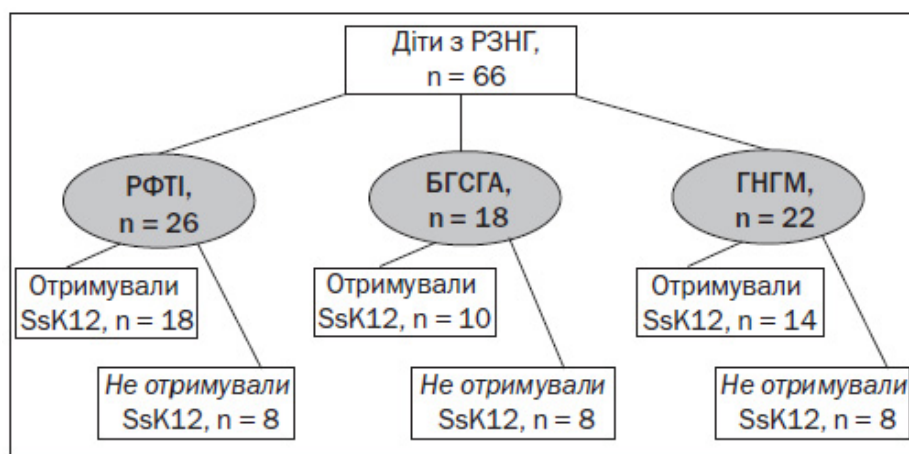


Рисунок 2. Розподіл обстежуваних дітей у підгрупи

Примітка: РЗНГ — рекурентні захворювання носоглотки.

Діти основної групи приймали лантибіотик на основі *Streptococcus salivarius* K12 (Бактобліс) за схемою, зазначеною в інструкції (по 1 таблетці 1 раз на день безпосередньо перед сном, розсмоктуючи в порожнині рота) протягом 30 днів. Кожна таблетка містить один мільярд одиниць, що утворюють колонії *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12). Дослідження проходило в два етапи: I — період прийому препарату Бактобліс (30 днів) та II — катамнез (5 місяців).

З дослідження виключались діти з імунодефіцитами, вродженими захворюваннями бронхолегеневої системи чи аномаліями щелепно-лицевої ділянки, соматичними захворюваннями в стадії декомпенсації, аутоімунними захворюваннями, туберкульозом, а також діти, яким була проведена тонзилектомія, аденотомія, які мали в анамнезі епізоди бронхоспазму, хворіли на ревматизм або отримували якусь профілактичну терапію з приводу частих застудних захворювань.

Дослідження проводилось за згодою локального етичного комітету та підписом батьками інформованої згоди. Усі діти знаходились під динамічним наглядом у педіатра та дитячого оториноларинголога з оцінкою показників локального статусу.

Основна мета дослідження полягала в оцінці чотирьох інформаційних блоків: 1) частоти рецидивів інфекції, пов'язаної з БГСГА до та після лікування; 2) динаміки клінічної симптоматики, що пов'язана з гіпертрофією глоткової мигдалини; 3) вивчення бактеріальної колонізації глотки; 4) наявності епізодів наступних інфекцій: вірусний фарингіт, трахеїт, риніт, ларингіт і гострий середній отит впродовж 6 місяців, включаючи період лікування у всіх трьох підгрупах.

З метою порівняння результатів 6-місячних спостережень за дітьми з РФТІ використовували точний тест Фішера, для аналізу порядкових змінних — непараметричний U-критерій Манна — Уїтні.

Результати

За віком групи обстежених дітей розподілились так: в основній групі — 22 дівчинки (середній вік $7,0 \pm 1,3$ року) та 20 хлопців ($7,2 \pm 1,6$ року); у групі контролю осіб жіночої та чоловічої статей було порівну (по 12 в кожній з них), їх середній вік становив $6,9 \pm 1,7$ та $7,3 \pm 1,5$ року відповідно). Обидві групи за віком та статтю статистично не відрізнялись між собою.

При аналізі отриманих даних щодо профілактики рецидивів фаринготонзилітів, пов'язаних із бета-гемолітичним стрептококом групи А, виявилось, що діти, які отримували SsK12 протягом 30 днів, за 6 місяців мали вірогідно менше епізодів фаринготонзиллярних інфекцій, ніж у період до лікування ($P < 0,001$), табл. 1.

Таблиця 1. Частота БГСГА-інфекцій в групах спостереження до включення у дослідження та через 6 місяців після лікування

Група	Частота БГСГА-інфекцій до початку лікування	Частота БГСГА-інфекцій протягом 6 місяців спостереження
SsK12, n = 10	$0,42 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,07$
Контроль, n = 8	$0,43 \pm 0,07$	$0,29 \pm 0,10$
P	Незначимий	Значимий ($P < 0,001$)

При вивченні динаміки клінічного індексу, що характеризує хронічний аденоїдит у підгрупі дітей з ГНГМ, проводилась оцінка таких критеріїв: утруднене носове дихання, сон з відкритим ротом, храп під час сну, кашель, переважно вночі та зранку, виділення з носа, зниження слуху.

Аналізуючи отримані результати, ми встановили вірогідне зменшення симптоматики в пацієнтів, які поряд із базисним лікуванням отримували SsK12, порівняно з контролем (рис. 3). Важливо зауважити: якщо у перші дні лікування тенденція до зменшення клінічних симптомів вірогідно не відрізнялась, то під час терапії розрив клінічного індексу між підгрупами значно збільшився.

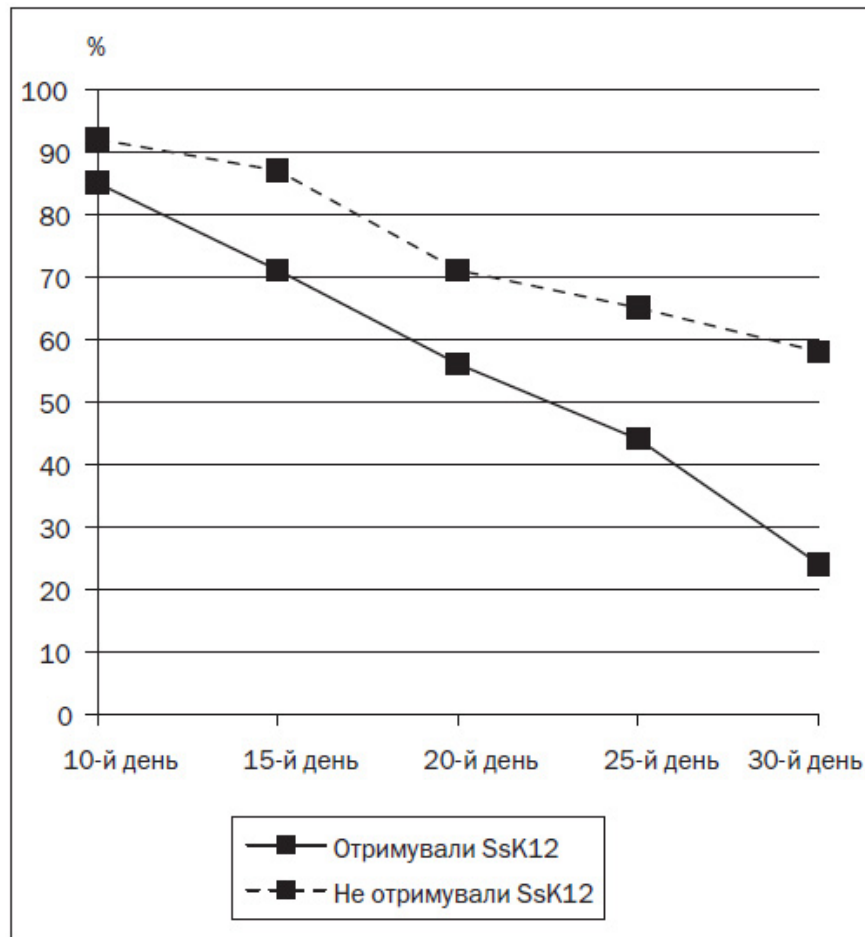


Рисунок 3. Динаміка клінічного індексу в дітей з гіпертрофією носоглоткової мигдалини

Діти з рецидивуючою фаринготонзиллярною інфекцією становили більшість у загальній групі обстежених. Вивчаючи ефективність профілактичного лікування пацієнтів даної підгрупи, поряд із частотою рецидивів гострих респіраторних інфекцій оцінювали роль бактеріальної колонізації ротоглотки. Усім дітям з РФТІ (n = 26) було проведене бактеріологічне обстеження мазків. Як видно з табл. 2, домінували кокова мікрофлора (46,2 %) та бактерії роду *Haemophilus* (42,3 %), у поодиноких випадках висівались *Pseudomonas* та *Candida*, в одній дитини патогенна мікрофлора взагалі не була виділена.

Після лікування спостерігалась виражена позитивна динаміка в дітей основної групи, що характеризувалась вірогідним зменшенням колонізації гемофільною паличкою, золотистим стафілококом та пневмококом слизової ротоглотки порівняно з дітьми, яким профілактика рецидивів респіраторної інфекції не проводилась.

Одним із основних інформаційних блоків, що підлягав дослідженню, було визначення частоти епізодів вірусних фарингітів, трахеїтів, ринітів, ларингітів і гострих середніх отитів впродовж 6 місяців, включаючи період лікування, в усіх трьох підгрупах.

Отримані дані, подані в табл. 3, наочно демонструють позитивний ефект застосування лантибіотика на основі *Streptococcus salivarius* K12 у профілактиці рекурентних епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів у дитячій популяції. Водночас необхідно відмітити, що аналіз ефективності препарату в часовому інтервалі (протягом 6 місяців) показав тенденцію до поступового збільшення епізодів фарингітів і ринітів у дітей основної групи після 4-го місяця спостереження.

Таблиця 2. Результати мікробіологічного дослідження мазків із ротоглотки в дітей із рецидивуючою фаринготонзиллярною інфекцією

Мікрофлора	Основна група, n = 18				Контрольна група, n = 8			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	3	16,7	1	5,6	1	12,5	1	12,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	27,8	2	11,1	2	25	1	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5,6	1	5,6	—	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	22,2	—	—	2	25	1	12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	16,7	1	5,6	2	25	2	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	5,6	—	—	—	—	1	12,5
<i>Candida albicans</i>	1	5,6	—	—	—	—	—	—
Ріст мікроорганізмів відсутній	—	—	13	72,2	1	12,5	2	12,5

Таблиця 3. Частота епізодів гострих респіраторних інфекцій у дітей трьох підгруп

Гостра респіраторна інфекція	Основна група, n = 42	Контрольна група, n = 24	Вірогідність, P
Фарингіт (вірусний)	0,14 ± 0,38	0,56 ± 0,77	< 0,01
Трахеїт	0,09 ± 0,26	1,18 ± 1,00	< 0,01
Риніт	0,19 ± 0,45	0,55 ± 0,81	< 0,05
Ларингіт	0,04 ± 0,18	0,29 ± 0,53	< 0,01
Середній отит	0,00 ± 0,00	0,18 ± 0,42	< 0,01

Оцінюючи переносимість препарату, слід підкреслити відсутність побічних реакцій під час його призначення, що характеризує його високий профіль безпеки та підвищує комплайєнс під час лікування.

Обговорення

Незважаючи на активну зацікавленість у застосуванні лантібіотиків у практичній медицині, все ще багато питань залишаються відкритими; перш за все це стосується механізмів реалізації клінічних ефектів. Сьогодні вже доведено факт здатності SsK12 модулювати імунну відповідь, реалізувати протизапальну та антивірусну активність, але не зовсім зрозумілими залишаються молекулярні механізми впливу на продукцію тих або інших цитокінів, зокрема IL-8 та γ -інтерферону [2]. Результати нашого дослідження наочно підтверджують доведені властивості SsK12, перш за все у профілактиці стрептококового фарингіту. Це один із перших вивчених механізмів впливу *Streptococcus salivarius*, що дозволяє застосовувати його не лише як засіб вторинної профілактики захворювань, що пов'язані з бета-гемолітичним стрептококом групи А, але й як засіб, що знижує частоту повторного інфікування. Даний факт, швидше за все, обумовлений імунною компетенцією та нормалізацією біоценозу у порожнині рота, що представлена здебільшого нормальною (індигенною) мікрофлорою [12]. Паралельно також включається й протизапальний механізм, який властивий Бактоблісу, що пояснює позитивний клінічний ефект під час комплексного лікування дітей з гіпертрофією глоткової мигдалини.

У здорової людини зазвичай бактеріальна інтерференція проявляється витісненням індигенною мікрофлорою транзиторних (високопатогенних) мікроорганізмів, що за певних обставин стають постійними супутниками макроорганізму. Персистенція на поверхні слизової оболонки бактеріальних асоціацій (біоплівки) відіграє важливу роль у формуванні резистентності до антибактеріальних препаратів [13]. Крім того, проведені дослідження вказують на те, що бактерії роду *Haemophilus* мають механізм активного імпорту антимікробних пептидів у цитоплазму з їх подальшою внутрішньоклітинною деградацією, що надалі сприяє розвитку надмірного бактеріального росту, насамперед за рахунок грамнегативної мікрофлори, та хронізації запального процесу в носоглотці [14]. Хронічне вогнище інфекції стає надзвичайно вагомим тригером у виникненні рекурентних

епізодів гострих респіраторних захворювань. Саме тому висока ефективність SsK12 в їх профілактиці, продемонстрована в даному дослідженні, обумовлена перш за все зменшенням бактеріальної колонізації носоглотки. Важливо зауважити, що даний ефект є дозозалежним і потребує тривалого застосування лантибіотика, а зменшення профілактичної ефективності після 4-го місяця лікування спонукає до призначення його повторних курсів.

Висновки

Отримані позитивні результати свідчать про можливість застосування *Streptococcus salivarius* K12 (Бактобліс): 1) у профілактиці рецидивів інфекції, пов'язаної з БГСГА; 2) у дітей з гіпертрофією глоткової мигдалини; 3) у профілактиці епізодів наступних інфекцій: вірусний фарингіт, трахеїт, риніт, ларингіт і гострий середній отит. Враховуючи його добру переносимість та відсутність побічних явищ під час 30-денного прийому, а також необхідність тривалого застосування з метою досягнення максимального терапевтичного ефекту, рекомендовано повторні курси по 30 днів 2–3 рази на рік.

Ми визнаємо, що дане спостереження має менш важливе значення, ніж рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, а також його цінність знижує невелика кількість залучених суб'єктів, але у будь-якому випадку отримані результати наочно демонструють високу ефективність *Streptococcus salivarius* K12 та розширюють можливості його застосування в клінічній практиці, перш за все у педіатричній категорії пацієнтів. Будемо сподіватися, що подальші дослідження у даному напрямку відкриють нові можливості застосування лантибіотиків як препаратів, що зменшують ризик розвитку резистентності до антибіотиків.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Wescombe P.A. Megaplastids encode differing combinations of lantibiotics in *Streptococcus salivarius* / P.A. Wescombe, J.P. Burton, P.A. Cadieux et al. // *Antonie Van Leeuwenhoek*. — 2006. — 90(3). — 269-280. doi: 10.1007/s10482-006-9081-y.
2. Wescombe P.A. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius* / P.A. Wescombe, J.D. Hale, N.C. Heng, J.R. Tagg // *Future Microbiol.* — 2012. — 7(12). — 1355–1371. doi: 10.2217/fmb.12.113.
3. Hyink O. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplastid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 / O. Hyink, P.A. Wescombe, M. Upton, N. Ragland, J.P. Burton, J.R. Tagg // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — 73(4). — 1107-1113. doi: 10.1128/AEM.02265-06.
4. Burton J.P. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12 / J.P. Burton, P.A. Wescombe, C.J. Moore, C.N. Chilcott, J.R. Tagg // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2006. — 72(4). — 3050-3053. doi: 10.1128/AEM.72.4.3050-3053.2006.
5. Burton J.P. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / J.P. Burton, S. Cowley, R.R. Simon, J. McKinney, P.A. Wescombe, J.R. Tagg // *Food Chem. Toxicol.* — 2011. — 49(9). — 2356-2364. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.038.
6. Power D.A. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 / D.A. Power, J.P. Burton, C.N. Chilcott, P.J. Dawes, J.R. Tagg // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2008. — 27(12). — 1261-1263. doi: 10.1007/s10096-008-0569-4.
7. Horz H.P. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction / H.P. Horz, A.

- Meinelt, B. Houben, G. Conrads // *Oral Microbiol. Immunol.* — 2007. — 22(2). — 126-130. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x.
8. Di Pierro F. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults / F. Di Pierro, T. Adami, G. Rapacioli, N. Giardini, C. Streitberger // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2013. — 13(3). — 339-343. doi: 10.1517/14712598.2013.758711.
9. Di Pierro F. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media / F. Di Pierro, G. Donato, F. Fomia, T. Adami, D. Careddu, C. Cassandro, R. Albera // *Int. J. Gen. Med.* — 2012. — 5. — 991-997. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S38859>.
10. Di Pierro F. Oral use of *Streptococcus salivarius* K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study / F. Di Pierro, D. Di Pasquale, M. Di Cicco // *Int. J. Gen. Med.* — 2015. — 8. — 303-308. doi: 10.2147/IJGM.S92488.
11. Di Pierro F. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children / F. Di Pierro, M. Colombo, A. Zanvit, P. Risso, A.S. Rottoli // *Drug Healthc. Patient Saf.* — 2014. — 6. — 15-20. doi: 10.2147/DHPS.S59665.
12. Hod K., Ringel Y. Probiotics in functional bowel disorders // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2016. — 30(1). — 89-97. doi: 10.1016/j.bpg.2016.01.003
13. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний. 3. Разрабатываемые антибактериальные препараты // *Здоровье ребенка.* — 2017. — Т. 12, № 5. — С. 74-80. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109278.
14. Леженко Г.О., Абатуров О.Є., Пашкова О.Є. Роль ендогенних антимікробних пептидів у бактеріальній колонізації носоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини / Г.О. Леженко // *Здоровье ребенка.* — 2016. — № 6(74). — С. 74-80. doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82136.