

## РОЛЬ ПРОБІОТИКІВ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАРАТОНЗИЛІТУ

**Резюме.** Стаття присвячена питанням ведення пацієнтів з тонзилітом та його ускладненнями. При розгляді аспектів лікування приділено увагу проблемі антибіотик-асоційованої діареї та рекомендовано поєднувати застосування антибіотиків з пробіотичними препаратами. Наведені дані дослідження з вивчення можливості використання живих мікробних клітин *Bacillus subtilis* (препарат Субалін) як доповнення до антибактеріальної терапії паратонзиліту, паратонзиллярного абсцесу для профілактики антибіотик-асоційованої діареї та підвищення ефективності лікування.

**Ключові слова:** тонзиліт; паратонзиллярний абсцес; антибіотик-асоційована діарея; *Bacillus subtilis*

Гострі запальні захворювання лімфоїдного глоткового кільця — велика група захворювань, майже кожне з яких середньостатистична людина протягом життя переносить кілька разів. Пік виникнення гострого тонзиліту припадає на шкільний вік, але в принципі він може зустрічатися в будь-якому віці. Згідно з даними МОЗ України, у 2015 році зареєстровано 868 626 випадків гострих тонзилітів, фарингітів у дорослих (11,36 випадку на 10 тис. дорослого населення) і 992 624 випадки в дітей віком до 17 років (62,61 випадку на 10 тис. дитячого населення) [1]. За даними MDM, в Україні гострі тонзиліти є причиною близько 5 % візитів до лікаря [2].

Згідно із сучасними поглядами, мигдалики в рамках своєї функції фізіологічно перебувають у процесі постійного запалення, що гістопатологічно визначається в анамнестично нормального пацієнта. Запальний процес досягає клінічної значущості тільки тоді, коли до цього фізіологічного запалення приєднуються клінічні симптоми, такі як біль та/або порушення ковтання, і системні ознаки запалення (гарячка) [3].

Отже, під тонзилітом (у значенні діагнозу) слід розуміти запалення мигдаликів понад фізіологічну

норму, тобто з клінічною симптоматикою, що виникає додатково. У пацієнтів з болем у горлі з утрудненим ковтанням або без нього може бути встановлений один з трьох діагнозів: «гострий тонзиліт», «гострий фарингіт», «гострий тонзилофарингіт». Гострий тонзилофарингіт включає одночасно ураження тканини глотки та мигдаликів. Дана патологія, як правило, є топічним проявом гострої респіраторної інфекції, тому це поняття виключено з визначення гострого тонзиліту. Гострий тонзиліт: код згідно з МКХ J03.0-J03.9, англійські синоніми: severe tonsillitis (тяжкий тонзиліт), true tonsillitis (інтенсивний тонзиліт), acute sore throat (гострий біль у горлі). Гострий тонзиліт спричинений переважно вірусами, найчастіше це аденовіруси людини або вірус Епштейна — Барр. Як головний бактеріальний збудник слід розглядати бета-гемолітичний стрептокок групи А — *Streptococcus pyogenes*. Він є причиною захворювання в 15–30 % випадків у дитячому віці і в 5–10 % — у дорослому [4].

У контексті гострого тонзиліту розглядають гострий рецидивуючий тонзиліт, що належить до повторних гострих тонзилітів і викликається тим же збудником, що й попередній епізод тонзиліту. Го-

стрий рекурентний тонзиліт належить до повторних гострих тонзилітів, але на відміну від рецидивуючого викликається великою кількістю бактеріальних збудників.

**Паратонзиллярний абсцес** є найчастішим ускладненням гострого тонзиліту. Англійські синоніми: peritonsillitis (перитонзиліт), peritonsillar abscess (перитонзиллярний абсцес), quinsy (ангіна). Згідно з вітчизняною класифікацією, у розвитку паратонзиліту (ПТ) виділяють 3 стадії: I — ексудативно-інфільтративну; II — абсцесу; III — зворотного розвитку. Паратонзиллярний абсцес (ПА) є II стадією паратонзиліту. У сучасних міжнародних керівництвах паратонзиллярний абсцес називається гострим тонзилітом з утворенням абсцесу, як правило, з одного боку. Абсцес може утворитися в інтратонзиллярному, параперитонзиллярному, ретротонзиллярному просторі. З мікробіологічної точки зору актуальною є аеробно-анаеробна змішана інфекція. Аеробним збудником при цьому здебільшого є *Streptococcus pyogenes*, типовим анаеробним — *Fusobacterium necrophorum*, пептострептококи і *Prevotella* spp. Чоловіки хворіють у три рази частіше, ніж жінки.

Використання тих чи інших методів діагностики залежно від рівня надання медичної допомоги регламентоване рядом регуляторних документів, зокрема державними стандартами надання медичної допомоги, а також клінічними настановами інших країн [3, 4]. В основі діагностики паратонзиллярного абсцесу лежить клінічна оцінка симптомів, які умовно можна розділити на кілька груп: суб'єктивні (скарги) та об'єктивні прояви, що виявляються при обстеженні пацієнтів. Діагноз «паратонзиліт, паратонзиллярний абсцес» може бути встановлений спеціалістом суто клінічно.

При обґрунтуванні лікувальних заходів принципово важливим є те, що на фоні антибіотикотерапії:

- при паратонзиліті застосовують очікувальну консервативну тактику;
- при паратонзиллярному абсцесі застосовують хірургічні методи:
  - надріз із дрениванням;
  - абсцестонзилектомію.

З урахуванням типових збудників для етіотропної терапії слід призначати **захисний клавулановою кислотою амоксицилін або цефалоспорины III покоління.**

Оцінку клінічного ефекту антибактеріальної терапії слід проводити через 36–48 годин. Якщо обраний препарат ефективний, його слід призначати на повний курс. За відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії необхідно з'ясувати можливу причину цього. За умов адекватно призначеного антибактеріального препарату причиною найчастіше є порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті внаслідок розвитку антибіотик-асоційованої діареї. Частота розвитку антибіотик-асоційованої діареї становить 10–25 % при призначенні амоксициліну/клавуланату, 15–20 % — цефалоспоринів (зокрема, цефіксиму), тобто основних груп антибактеріальних препаратів, по-

казаних для емпіричної етіотропної терапії гострого паратонзиліту чи паратонзиллярного абсцесу.

У зв'язку з виникненням вищезазначеної проблеми при лікуванні паратонзиліту чи паратонзиллярного абсцесу застосування антибіотиків рекомендується поєднувати з пробіотичними препаратами для профілактики небажаних наслідків прийому антибактеріальних засобів. Згідно з даними Всесвітньої гастроентерологічної організації, ефективність застосування пробіотиків для лікування й профілактики антибіотик-асоційованої діареї підтверджена багатьма дослідженнями й має рівень доказовості А [5].

Серед досить великої групи лікарських засобів особливу увагу привертає Субалін, створений на основі живих бактерій *Bacillus subtilis* [6]. Унікальність Субаліну обумовлена модифікованим штамом мікроорганізму, здатним самостійно виробляти альфа-2-інтерферон, ідентичний лейкоцитарному людському. Дія препарату визначається здатністю бацил пригнічувати ріст патогенної та умовно-патогенної флори, що створює сприятливі умови для росту представників нормальної флори (біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички). Саме завдяки цьому Субалін сприяє нормалізації якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, а отже, відновленню рівноваги мікрофлори й запобігає розвитку дисбіозу. Субалін рекомендується, по-перше, як засіб профілактики дисбіозу, що часто виникає на тлі прийому антибіотиків. По-друге, активація макрофагів та синтез інтерферону, що здійснюються *B. subtilis* в організмі людини, забезпечують синергічний щодо антибактеріальної терапії ефект. У поєднанні з противірусною та імуномодуючою дією це дозволяє досягти високої клінічної ефективності, максимальної ерадикації патогенів. Крім того, безпосередньо сама мікрофлора, відновленню якої сприяє Субалін, бере участь у процесах нормалізації місцевого імунітету.

**Мета дослідження:** вивчити можливість використання живих мікробних клітин *Bacillus subtilis* — препарату Субалін як доповнення до антибактеріальної терапії паратонзиліту, паратонзиллярного абсцесу для профілактики антибіотик-асоційованої діареї та підвищення ефективності лікування.

## Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 47 пацієнтів (32 дівчинки й 15 хлопчиків) віком від 6 до 18 років, яких було розподілено на дві групи. I група (17 пацієнтів — основна група) включала 10 пацієнтів з паратонзилітом та 7 хворих на паратонзиллярний абсцес. II група (30 пацієнтів — контрольна група) включала 20 пацієнтів із ПТ і 10 хворих на ПА. Діагноз встановлювався на підставі скарг пацієнтів, даних анамнезу, інструментального лор-огляду. Усім пацієнтам з діагнозом «паратонзиллярний абсцес» проведено хірургічне дренивання. Також усім без винятку пацієнтам призначена антибактеріальна терапія бета-лактамами антибіотиками (амоксициліну

клавуланат або цефалоспорины третього покоління) *per os* упродовж 10 днів. Пацієнтам основної групи додатково призначений пробіотик Субалін: дітям до 12 років — по 1 дозі 2 рази на день, дітям старше від 12 років — 1 капсула 2 рази на день протягом курсу антибактеріальної терапії. При потребі знеболювання або підвищенні температури тіла понад 38 °С призначали нестероїдні протизапальні препарати (парацетамол, ібупрофен).

У процесі лікування оцінювалась його ефективність за критерієм розвитку антибіотик-асоційованої діареї, динамікою болю в горлі на 1 (візит 1), 3 (візит 2), 7 (візит 3), 10-й (візит 4) день лікування та за показником якості життя, що включав сумарну оцінку таких симптомів, як загальна слабкість, зниження апетиту, погіршення сну. Оцінка в балах щоденно виставлялась за такою шкалою: 4 бали — максимальні прояви тяжкості симптомів, 0 балів — відсутність симптомів.

На підставі отриманих даних нами проведений аналіз динаміки зменшення інтенсивності скарг за критерієм Мак-Немара з використанням біноміального розподілу щодо 1-го дня. Відмінність вважалась вірогідною при значенні  $p < 0,05$ .

## Результати й обговорення

Як відомо, при антибактеріальній терапії гострого паратонзиліту, паратонзиллярного абсцесу профілактика антибіотик-асоційованої діареї є пріоритетним завданням клініциста безпосередньо з початку лікування.

Протягом курсу антибактеріальної терапії прояви діареї спостерігались у 4 (13,3 %) пацієнтів контрольної групи (рис. 1).

Прояви діареї з'являлись з 3-го по 6-й день від початку прийому антибіотиків і зберігались 2–3 дні. При цьому частота дефекацій коливалась від 2 до 4 разів на добу, випорожнення ставали рідкими, з домішками слизу в невеликій кількості. Стан хворих з

появою діареї не погіршувався, підвищення температури та зростання лейкоцитозу в крові не спостерігалось. Антибактеріальну терапію при появі діареї продовжували, але проводили корекцію харчування, збільшували кількість рідини, додавали сорбенти. У дітей, які отримували Субалін, прояви діареї були відсутні ( $p < 0,05$ ).

Актуальність проблеми ПТ та ПТА зумовлена насамперед наявністю інтенсивного болю в горлі. Біль у горлі — це клінічний синдром, що проявляється нестерпними відчуттями в горлі й приводить до вираженого зниження якості життя пацієнтів. На початку лікування (візит 1) ці скарги пред'являли всі 17 (100 %) пацієнтів основної групи та 30 (100 %) пацієнтів із контрольної групи (рис. 2). Значну інтенсивність болю відзначили 2 (11,7 %) дитини з основної групи та 4 (13,3 %) — з контрольної. Інші діти визначили інтенсивність болю як високу. На візиті 1 вираженість клінічних симптомів була практично ідентичною, різниця невірогідна ( $p > 0,05$ ).

На фоні призначеного лікування в усіх пацієнтів відмічалась позитивна динаміка інтенсивності больового синдрому. Але в різних групах динаміка регресу болю дещо відрізнялась (рис. 2). Так, серед 17 (100 %) пацієнтів основної групи відсутність больових відчуттів на візиті 2 відмічали 3 (17,6 %) пацієнти, у контрольній групі на візиті 2 тільки один пацієнт (3,3 %) відмітив відсутність болю в горлі. Різниця між групами вірогідна ( $p < 0,05$ ). Незначна вираженість болю відмічена в 5 (29,4 %) пацієнтів основної групи проти 3 (10 %) пацієнтів контрольної ( $p < 0,05$ ). Больові прояви помірної інтенсивності відмічались у 4 (23,5 %) пацієнтів основної групи й 15 (50 %) — контрольної ( $p < 0,05$ ). Значна й висока вираженість больових відчуттів відмічалась відповідно у 7 (17,6 %) та 2 (11,7 %) пацієнтів основної групи проти 7 (23,3 %) і 4 (13,3 %) пацієнтів контрольної групи. Різниця між групами невірогідна ( $p > 0,05$ ).

На візиті 3 більшість пацієнтів основної групи — 15 із 17 (88,2 %) відмічали відсутність больових

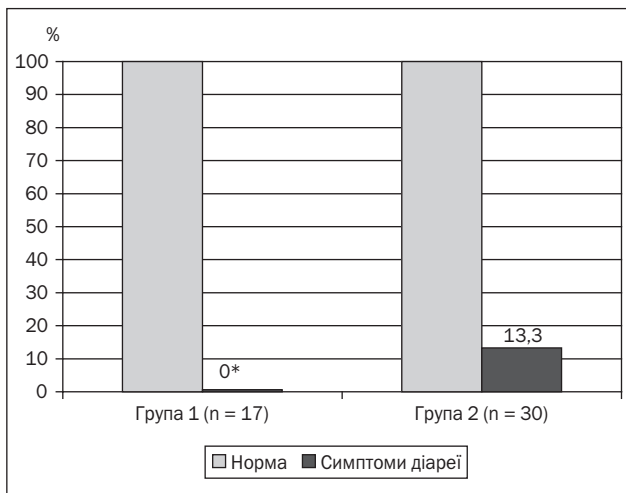


Рисунок 1. Частота антибіотик-асоційованої діареї

Примітка: \* — різниця між групами вірогідна,  $p < 0,05$ .

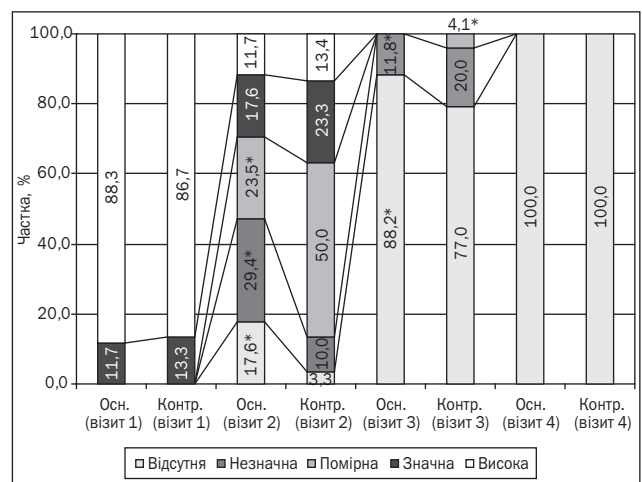


Рисунок 2. Інтенсивність болю в горлі

Примітка: \* — різниця між групами вірогідна,  $p < 0,05$ .

відчуттів, а двоє з них (11,8 %) — незначні больові прояви. У контрольній групі в ці ж строки відсутність болю в горлі відмічали 23 пацієнти з 30 (77 %) ( $p < 0,05$  порівняно з основною). Незначну вираженість больових відчуттів відмічали 6 осіб (20 %) ( $p < 0,05$  порівняно з основною). В одного (3 %) пацієнта контрольної групи зберігались помірні больові прояви в глотці, у той же час таких пацієнтів у основній групі не було ( $p < 0,05$ ).

На четвертому (заключному) візиті (10-й день антибактеріальної терапії) усі пацієнти обох груп відмічали відсутність больових відчуттів у горлі. Різниця між групами невірогідна ( $p > 0,05$ ).

Отже, на візиті 2 і 3 в основній групі частка пацієнтів із менш значними проявами больових відчуттів була вірогідно меншою порівняно з контрольною групою. На візиті 4 (завершення лікування) дані показники зрівнялись.

Ще одним показником, що характеризує ефективність лікування, є динаміка регресу таких симптомів, як загальна слабкість, зниження апетиту, погіршення сну, що відображають загальне самопочуття, а отже, і якість життя. Нами вивчена динаміка показників якості життя за сумарною характеристикою вказаних симптомів у балах (рис. 3).

На перший і другий день лікування показники якості життя практично не відрізнялись у пацієнтів порівнюваних груп — 3,85 і 3,69 бала відповідно в основній групі проти 3,88 і 3,73 бала — у контрольній. На третій день лікування визначилась тенденція до покращення якості життя в пацієнтів основної групи — 2,89 проти 3,11 бала в контролі, проте різниця з контрольною групою була невірогідною ( $p > 0,05$ ). Починаючи з четвертого дня сумарна інтенсивність симптомів у пацієнтів основної групи становила 2,14 бала порівняно з 2,62 бала контрольної групи. Різниця у вказаних показниках була вірогідною ( $p < 0,05$ ). Аналогічно показники вірогідно відрізнялись на 5, 6, 7-й день лікування: 1,37; 0,57 і 0,14 бала відповідно в основній групі проти 2,24; 1,49 і 0,76 бала в контрольній ( $p < 0,05$ ).

Отже, у пацієнтів основної групи покращення якості життя наставало раніше, ніж у хворих конт-

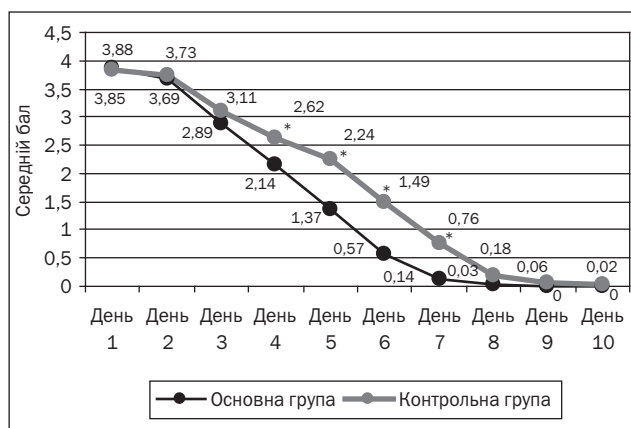


Рисунок 3. Показники якості життя

Примітка: \* — різниця між групами вірогідна,  $p < 0,05$ .

рольної групи, — вже з третього дня лікування. Починаючи з четвертого дня лікування якість життя пацієнтів основної групи була вірогідно кращою порівняно з контролем, і вказана закономірність зберігалась до сьомого дня включно. Починаючи з восьмого дня лікування показники якості життя зрівнювались у пацієнтів обох груп.

Отже, завдяки всім своїм властивостям пробіотик Субалін сприяє запобіганню антибіотик-асоційованій діарейі на тлі прийому антибактеріальних препаратів у пацієнтів із гнійними ускладненнями гострого тонзиліту — паратонзилітом та паратонзиллярним абсцесом. При обґрунтуванні профілактичних заходів у вказаних пацієнтів принциповим є положення про те, що важливою ланкою імунної системи, яка бере активну участь у реалізації локального імунітету і, відповідно, профілактиці антибіотик-асоційованих побічних ефектів лікування, є лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою, у тому числі шлунково-кишкового тракту. При розвитку гнійно-некротичних запальних процесів у лімфоїдному глотковому кільці порушення складних взаємозв'язаних механізмів імунних реакцій у різних представництвах лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою, у кінцевому результаті приводить до розвитку локальних реактивних змін, зокрема лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту. На цьому фоні антибактеріальна терапія практично всіма групами антибактеріальних препаратів, показаних при гострих бактеріальних інфекціях глоткового кільця, з частотою до 25 % випадків супроводжується розвитком ускладнень, найчастішим з яких є антибіотик-асоційована діарея, що значно знижує ефективність лікування. Пацієнти з наявністю вказаних факторів становлять групу підвищеного ризику й тому потребують проведення профілактичних заходів, зокрема призначення пробіотиків. Це сприяє не тільки профілактиці виникнення антибіотик-асоційованої діарейі, а й підвищенню ефективності лікування пацієнтів з паратонзилітом та паратонзиллярним абсцесом. При їх додатковому призначенні відмічається швидше зниження вираженості больового синдрому та покращення якості життя порівняно з пацієнтами контрольної групи.

## Висновки

Застосування пробіотика Субалін у комплексному лікуванні пацієнтів з паратонзилітом та паратонзиллярним абсцесом:

- запобігає розвитку антибіотик-асоційованої діарейі;
- сприяє більш швидкому регресу запального процесу та зникненню больового синдрому;
- покращує якість життя пацієнтів.

## Рекомендації

З урахуванням особливостей клінічного перебігу паратонзиліту й паратонзиллярного абсцесу ре-

комендується призначення Субаліну як доповнення до антибактеріальної терапії для профілактики антибіотик-асоційованої діареї. Додаткова терапія препаратом Субалін забезпечує добру переносимість основного лікування, сприяє більш швидкому регресу больового синдрому та покращенню якості життя.

## Список літератури

1. Державний заклад «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». — <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html>
2. Source: MDM. — Speciality: Otolaryngologists. — Period: 1-3Q 2014.

3. *Acute Pharyngitis in Children 2–18 Years Old. Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC). US, 2015.* — [http://www.mqic.org/pdf/mqic\\_acute\\_pharyngitis\\_in\\_children\\_2to18\\_years\\_old\\_cpg.pdf](http://www.mqic.org/pdf/mqic_acute_pharyngitis_in_children_2to18_years_old_cpg.pdf)

4. *Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis. S2k-LL (DGhNO) [Therapy of inflammatory diseases of the tonsils/tonsillitis].* — [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/01724l\\_S2k\\_Tonsillitis\\_Gaumenmandeln\\_2015-08\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/01724l_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf)

5. Шнікула Н.Г., Легеца К.М. Корекція дисбіозу в минулому й сьогодні. Терапевтичні можливості сучасних бациллярних препаратів // Інфекційні хвороби. — 2013. — № 3(73).

6. Сорокулова І.Б., Рыбалко С.Л., Руденко А.А. Пробиотик субалін — принципово новий підхід к лечению бактеріальних и вирусных инфекций. — К., 2013. — 36 с.

Отримано 28.10.2016 ■

Попович В.І.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

### РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ОПТИМИЗАЦИИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПАРАТОНЗИЛЛИТА

**Резюме.** Стаття посвящена вопросам ведения пациентов с тонзиллитом и его осложнениями. При рассмотрении аспектов лечения уделяется внимание проблеме антибиотик-ассоциированной диареи и рекомендуется сочетать применение антибиотиков с пробиотическими препаратами. Приведены данные исследования по изучению возможности использования живых микробных клеток

*Bacillus subtilis* (препарат Субалин) в качестве дополнения к антибактериальной терапии паратонзиллита, паратонзиллярного абсцесса для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и повышения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** тонзиллит; паратонзиллярный абсцесс; антибиотик-ассоциированная диарея; *Bacillus subtilis*

Popovych V.I.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

### ROLE OF PROBIOTICS IN OPTIMIZING THE CAUSAL TREATMENT FOR ACUTE PERITONSILLITIS

**Abstract.** The article deals with the management of patients with tonsillitis and its complications. When considering the aspects of the treatment, the attention was paid to the problem of antibiotic-associated diarrhea, and it was recommended to combine the use of antibiotics with probiotic preparations. There are presented the data of a study on the possibilities of

using living microbial cells of *Bacillus subtilis* (drug Subalin) as an addition to antibiotic therapy of peritonsillitis, peritonsillar abscess to prevent antibiotic-associated diarrhea and to improve the efficiency of the treatment.

**Keywords:** tonsillitis; peritonsillar abscess; antibiotic-associated diarrhea; *Bacillus subtilis*