

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ФАРИНГИТОМ

Шайхова Х.Э.<sup>1</sup>, Хайдарова Г.С.<sup>1</sup>, Исамиддинова Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ташкентская медицинская академия

**Аннотация.** Целью исследования явилось определение эффективности орального применения пробиотика Streptococcus salivarius K 12 на основе изучения адаптационных реакций слизистой оболочки глотки при ее хроническом воспалении. Наш опыт применения препарата пробиотика Streptococcus salivarius K 12 показал его клиническую эффективность в лечении пациентов с катаральной и гипертрофической формами хронического фарингита, а также возможность использования данного препарата в терапии хронического атрофического воспаления слизистой оболочки глотки.

**Ключевые слова:** хронический фарингит, микробиологическое исследование, стрептококк.

### Для цитирования:

Шайхова Х.Э., Хайдарова Г.С., Исамиддинова Н. Применение пробиотиков при лечении больных хроническим фарингитом. *Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи.* 2023;2(1):12–19. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.2.003>

## APPLICATION OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PHARYNGITIS

Shaykhova Kh.E.<sup>1</sup>, Khaydarova G.S.<sup>1</sup>, Isamiddinova N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Medical Academy

**Abstract.** The aim of the study was to determine the effectiveness of oral administration of the probiotic Streptococcus salivarius K 12 based on the study of adaptive reactions of the pharyngeal mucosa in its chronic inflammation. Our experience with the use of Streptococcus salivarius K 12 probiotic drug showed its clinical efficacy in the treatment of patients with catarrhal and hypertrophic forms of chronic pharyngitis, as well as the possibility of using this drug in the treatment of chronic atrophic inflammation of the pharyngeal mucosa.

**Keywords:** chronic pharyngitis, microbiological examination, streptococcus.

### For citation:

Shaykhova Kh.E., Khaydarova G.S., Isamiddinova N. Application of probiotics in the treatment of patients with chronic pharyngitis. *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2023;2(1):12–19. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.2.003>

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки – хронические фарингиты встречаются у 3–5% взрослого населения [1,2] и занимают одно из ведущих мест в амбулаторной практике врача-оториноларинголога, а также специалистов широкого профиля.

По характеру изменений, развивающихся в слизистой оболочке глотки, выделяют: катаральный, атрофический и гипертрофический хронический фарингит [3–5].

При катаральном фарингите наблюдается постоянная диффузная гиперемия, отек, расширение сосудов слизистой оболочки глотки, гиперсекреция слизистых желез. При атрофическом фарингите слизистая оболочка глотки выглядит

истонченной, сухой, нередко покрыта засохшей слизью. На блестящей «лаковой» поверхности слизистой оболочки могут быть видны инъецированные сосуды. При гипертрофической форме фарингоскопия выявляет очаги гиперплазированной лимфоидной ткани на задней стенке глотки или увеличенные тубофарингеальные валики.

Для клинической картины хронического фарингита не характерны повышение температуры и существенное ухудшение общего состояния. Ощущения характеризуются больными как сухость, першение и ощущение комка в горле, что вызывает желание откашляться. При этом обычно скудность объективных находок не соответствует выраженности субъективных симптомов, беспокоящих больных [3,5].

Принято считать, что хронический фарингит возникает в результате воздействия комплекса этиологических факторов. К ним могут быть отнесены как экзогенные факторы, действующие непосредственно на слизистую оболочку глотки, так и эндогенные, связанные с формированием патологии внутренних органов. В патогенезе хронического фарингита имеют значение очаги хронической инфекции в носу, околоносовых пазухах, полости рта, нарушение носового дыхания, заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, печени, желудочно-кишечного тракта, нарушение обмена веществ [2,3,5,6]. Многие авторы отмечают угнетение механизмов местного иммунитета слизистой оболочки глотки при хроническом фарингите [4–9].

В лечении хронических воспалительных заболеваний глотки традиционно применяют препараты антибактериального действия, противовоспалительные (в том числе анальгетики) и местно-анестезирующие средства [3]. Также активно используются препараты иммунонаправленного действия (бактериальные лизаты, лизоцим, иммуномодуляторы растительного происхождения) [5,9,10]. При этом в литературе недостаточно данных об эффективности и целесообразности применения пробиотиков в лечении различных форм хронического воспаления слизистой оболочки глотки. По сути своей пробиотики — это микроорганизмы, которые обеспечивают разнообразные полезные эффекты для нашего здоровья при употреблении в нужном количестве.

Микробиота ротоглотки представляет собой сложное микробное сообщество, состоящее из нескольких различных родов аэробных и ан-аэробных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus epidermidis*, стрептококки группы *viridans* (VGS), *Corynebacterium* spp. (дифтероиды), *Propionibacterium* spp., *Haemophilus* spp., *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Moraxella* и *Eikenella*, а также некоторые изоляты грибов *Candida*. Изменения в составе оральной микробной популяции могут привести к дисбиозу ротоглоточной микробиоты, тем самым способствуя восприимчивости к ряду воспалительных, инфекционных и аллергических заболеваний. Различные исследования показали, что некоторые штаммы, действуют более эффективно, чем другие, для улучшения

определенных состояний. Важно отметить, что ученые до сих пор не располагают абсолютно полной информацией о пробиотиках и их роли в профилактике хронических процессов глотки. Недавно был разработан пробиотический продукт на основе *Streptococcus salivarius* K 12 для прямого орального применения для профилактики и лечения хронических и рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей. В данной работе мы представляем влияние применения этого стрептококка на состав оральной микробиоты с рекуррентном тонзиллофарингитом, оценивая изменения в численности бактерий и микробных корреляциях в сети микробиоты.

### ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Исследования являлось определение эффективности орального применения пробиотика *Streptococcus salivarius* K 12 на основе изучения адаптационных реакций слизистой оболочки глотки при ее хроническом воспалении.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБЗОРА

В исследование были включены 109 пациентов (50 мужчин, 59 женщин) с различными формами хронического фарингита (катаральный, гипертрофический, атрофический).

В исследование не включались пациенты с любыми хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии субкомпенсации или декомпенсации, а также женщины в период беременности и лактации.

Исследуемая группа состояла из трех подгрупп. Первая включала 36 пациентов (16 мужчин, 20 женщин) с хроническим катаральным фарингитом (средний возраст  $43,71 \pm 16,84$  лет). Во вторую вошли 37 больных (17 мужчин, 20 женщин) с хроническим гипертрофическим фарингитом (средний возраст  $39,98 \pm 7,29$  лет). В третью – 36 больных (17 мужчин, 19 женщин) с хроническим атрофическим фарингитом (средний возраст  $53,98 \pm 8,45$  лет).

Препарат назначался перорально по 1 таблетке 1 раз в сутки перед сном. Продолжительность лечения составила 30 дней.

Оценка результатов лечения в обеих группах проводилась с использованием сенсорно-аналоговой (заполнялась пациентом) и визуально-аналоговой (заполнялась врачом) шкал. Оцени-

вались данные термометрии и такие показатели, как боль в горле, парестезии (першение, саднение, сухость в горле), наличие гиперемии, отека, атрофии, гипо- или гиперсекреции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, наличие на стенках глотки гранул лимфоидной ткани и утолщение боковых валиков глотки, выраженность инъекции сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки. Данные регистрировали до начала лечения и на 10 и 28-й дни от начала приема препарата.

В качестве маркера активности местного воспалительного процесса определяли внеклеточную пероксидазную активность (ВПА) слюны [11]. Взятие материала (около 1 мл слюны после полоскания полости рта водой собирали в стеклянную посуду) производили до начала лечения и на 3, 5 и 28-й дни от начала лечения. Полученные результаты сравнивали с показателями 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ).

Для оценки эффективности терапии учитывали частоту возникновения рецидивов (обострений) хронического воспаления слизистой оболочки глотки в течение года после окончания курса лечения.

У всех обследуемых было получено письменное информированное добровольное согласие на проведение биомедицинского исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что у большинства больных (22 человека, 61,2%) катаральная форма хронического воспаления слизистой оболочки глотки сопровождалась повышением значений ВПА слюны. У других пациентов (14 человек, 38,8%) уровень ВПА слюны был даже ниже, чем у ПЗЛ (табл. 1). При этом клинически до начала лечения пациенты практически не отличались друг от друга.

На фоне проводимого лечения в обеих группах уже на 10-й день была отмечена положительная динамика клинических симптомов (табл. 2).

Интенсивность болевых ощущений в обеих группах быстро снижалась, различие между группами по этому показателю было статистически недостоверным.

Выраженность глоточных парестезий в первой группе уже на 10-й день была несколько ниже. Степень выраженности парестезий корре-

лировала с данными фарингоскопии, при которой у половины пациентов этой группы к 10-му дню было отмечено снижение сухости слизистой оболочки глотки (СОГ).

У 55% пациентов (10 человек) первой группы к концу курса лечения фарингоскопии было выявлено наличие на задней стенке глотки гранул лимфоидной ткани диаметром до 4 мм, не проявлявшихся какими-либо субъективными ощущениями. Оценка результатов лабораторного исследования позволила установить различие в динамике показателей ВПА слюны в зависимости от ее исходного уровня и вида лечения.

У лиц с исходно высокими значениями ВПА отмечалась тенденция к снижению уровня ВПА в этой группе к 10-му дню лечения ( $1932,7 \pm 121,8$  у.е.) с последующим ростом показателя до исходных величин и нормализацией уровня ВПА в первой группе к 28-му дню лечения.

У пациентов второй группы с исходно низкими значениями ВПА слюны показатели существенно не менялись на протяжении всего периода наблюдения, тогда как у пациентов первой группы с исходно низким уровнем ВПА слюны к 28-му дню от начала лечения данный показатель составил  $1198,3 \pm 102,2$  у.е., что достоверно выше исходного уровня и сопоставимо с результатами ПЗЛ.

Частота возникновения обострений заболевания в течение года составила 22,2 и 50% в первой и второй группах соответственно, наибольшая вероятность возникновения обострения заболевания (83,3%) отмечена у пациентов второй группы с исходно низкими значениями ВПА слюны.

Болевые ощущения у пациентов обеих групп регрессировали к 10-му дню, а на 28-й день не были отмечены ни у одного пациента.

Разницы в динамике выраженности парестезий в двух группах на 10-й и 28-дни наблюдения отмечено не было.

Показатели ВПА слюны у пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом до начала лечения были достоверно ниже, чем у ПЗЛ.

В ходе лечения у пациентов первой группы к 28-му дню от начала наблюдения отмечена динамика значений ВПА слюны до уровня, сопоставимого с таковым у ПЗЛ, в то время как во второй группе достоверной разницы в показателях за период наблюдения отмечено не было. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что в

первой группе больных частота обострений заболевания в течение года составила 26,3%, тогда как во второй – 66,6%.

На фоне проводимого лечения в группе пациентов хроническим атрофическим фарингитом была отмечена положительная динамика симптомов (табл. 5). К 10-му дню наблюдения пациенты обеих групп не предъявляли жалоб на боль в гортани, а также отмечали уменьшение глоточных парестезий, при этом различие в динамике субъективных симптомов заболевания между группами было статистически недостоверным.

Аналогичные результаты к 10-му дню были получены в отношении таких параметров, как гиперемия и влажность СОГ.

К 28-му дню наблюдения у пациентов первой группы сохранялась положительная динамика клинических проявлений заболевания. Помимо этого, было отмечено появление гранул лимфоидной ткани на задней стенке глотки у 55% пациентов (10 человек) и уменьшение степени выраженности инъекции сосудов СОГ. Во второй группе указанных фарингоскопических изменений не наблюдалось; более того, по окончании курса лечения (с 10-го дня) была отмечена отрицательная динамика таких показателей, как степень выраженности глоточных парестезий и влажность СОГ.

Показатели ВПА слюны до начала лечения в настоящем исследовании были максимальными именно у пациентов с атрофической формой хронического воспаления слизистой оболочки глотки. На фоне проводимого лечения значения ВПА слюны уменьшились в обеих группах до показателей, сопоставимых с уровнем ВПА слюны у ПЗЛ.

Частота рецидивов заболевания в течение года в обеих группах была высокой и составила 50% (9 человек) и 61,1% (11 человек) у пациентов первой и второй групп соответственно.

Обсуждение. Согласно общепринятым воззрениям, хронические формы воспаления слизистой оболочки глотки расцениваются, как следствие несостоятельности компенсаторных и приспособительных реакций организма в ответ на различные патологические воздействия, и проявляются дефицитом факторов местного иммунитета [7,8,10,12].

Пероксидаза – фермент, который входит в со-

став пероксидазной системы клеток, обладает мощной каталитической активностью, восстанавливая перекись водорода, способствует окислению органических соединений. Пероксидазная система присутствует практически во всех клетках организма и обеспечивает различные функции: переваривающие свойства фагоцитирующих клеток (антимикробная функция), совместно с антиоксидантной системой регулирует активность ферментов клеточных мембран клеток организма путем изменения свойств липидов (регуляторная функция), способствует уничтожению в клетках экзогенных и эндогенных чужеродных и вредных продуктов (детоксикационная функция). При дегрануляции фагоцитов (в процессе фагоцитоза) или повреждении паренхиматозных клеток (при воспалении, травме) компоненты пероксидазной системы (пероксидаза, свободные радикалы, перекись водорода и т.д.) попадают во внеклеточное пространство, способствуя осуществлению переваривания микроорганизмов, расположенных внеклеточно (окислительный фагоцитоз), повреждая при этом и собственные клетки окружающих тканей [11].

Показатели ВПА слюны, таким образом, могут являться маркером интенсивности локального воспалительного процесса в слизистой оболочке глотки и отражают состояние местных механизмов неспецифической защиты.

Анализ клинических проявлений заболевания, лабораторных данных и частоты рецидивов (обострений) у пациентов с катаральной и гипертрофической формами хронического фарингита совпадает с представлением о недостаточности местных механизмов иммунного ответа при хроническом воспалении слизистой оболочки глотки. Так, в настоящем исследовании было показано, что у 38,8% пациентов с хроническим катаральным фарингитом и у всех больных с хроническим гипертрофическим фарингитом на фоне выраженных клинических симптомов воспаления слизистой оболочки глотки (гиперемия, гиперсекреция, набухание гранул лимфоидной ткани и/или боковых валиков глотки) отмечен низкий уровень ВПА слюны.

Полученные результаты свидетельствуют также о том, что препараты иммунонаправленного действия могут способствовать активации механизмов неспецифической защиты организма на

местном уровне у больных с исходно низкими показателями ВПА слюны. Иммуностимулирующий эффект проявляется иммунореабилитацией пациентов с исходно низкими значениями ВПА и ведет к уменьшению количества рецидивов заболевания у таких больных.

В то же время высокий уровень ВПА слюны предполагает необходимость назначения препаратов, обладающих противовоспалительным действием, что подтверждается положительной динамикой клинических симптомов заболевания на фоне снижения уровня ВПА слюны у пациентов обеих групп.

#### **Выводы:**

1. Наш опыт применения препарата пробиотика *Streptococcus salivarius* K 12 показал его клиническую эффективность в лечении пациентов с катаральной и гипертрофической формами хронического фарингита, а также возможность использования данного препарата в терапии хронического атрофического воспаления слизистой оболочки глотки.

2. Включение в схему лечения таких пациентов пробиотика *Streptococcus salivarius* K 12 способствует росту показателей внеклеточной пероксидазной активности слюны и клинически проявляется снижением частоты обострений заболевания.

3. При соблюдении всех рекомендаций *Streptococcus salivarius* K12 сокращает продолжительность и выраженность субъективной симптоматики и объективных изменений со стороны слизистых оболочек верхних дыхательных путей, обладая высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и гипоаллергенностью.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

#### **ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

#### **ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ**

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в

настоящую опубликованную статью.

#### **ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ**

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

#### **ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ**

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

#### **СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ**

Не применимо.

#### **ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ**

Журнал "Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

*Статья получена 27.04.2023 г.*

*Принята к публикации 06.05.2023 г.*

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### **SOURCES OF FUNDING**

The authors state that there is no external funding for the study.

#### **AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS**

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

#### **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

#### **ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE**

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of

animals were followed.

#### CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

#### PUBLISHER'S NOTE

Journal of "Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery"

remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 27.04.2023

Accepted for publication on 06.04.2023

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азнабаева Л.Ф., Кильсенбаева Ф.А., Арефьева Н.А. Способ определения пероксидазной активности в биологических жидкостях // Патент РФ № 2180114, МПК 7 G 01 N 33/50; опубликован 27.02.2002, Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – № 6. – С. 254.
2. Арцимович Н.Г., Корнев А.В., Чугунов В.С. и др. Фарингит как один из ранних симптомов синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // Материалы Всероссийского симпозиума «Проблемы иммунологии в оториноларингологии». – СПб, 1994. – С.55–56.
3. Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов. – В кн.: Иммунодефицитные состояния, под ред. Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. – СПб, Фолиант, 2000. – С. 163–187.
4. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. 2001. Т. 9, № 16–17. – С. 58–61.
5. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки // Вестник оториноларингологии, 2001; 3: 62–4.
7. Портенко Г.М., Графская Н.А. Магнитофорез с гепарином в лечении больных хроническим фарингитом // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 5. – С. 28–30.
8. Misyurina Yu.V., Gadeliya M.V. Oropharyngeal microbiota profiling in chronic tonsillitis patients receiving polyvalent pyobacteriophage: A non-randomised experimental clinical trial. Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik. 2021; 28(6): 29–41.
9. Giuseppe Gregori, Ornella Righi, Paolo Risso, Goffreda Boiardi, Giovanni Demuru, Anna Ferzetti, Antonio Galli, Marco Ghisoni, Sonia Lenzi, Claudio Marengi, Caterina Mura, Roberto Sacchetti & Lucia Suzzani (2016) Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngotonsillar infections associated with use of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a retrospective observational study, Therapeutics and Clinical Risk Management, , 87-92, DOI: 10.2147/TCRM.S96134
10. Alexander Bertuccioli, Marco Rocchi, Ilaria Morganti, Giorgia Vici, Marco Gervasi, Stefano Amatori, Davide Sisti. Streptococcus salivarius K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media meta-analysis. Nutrafoods (2019) 2:80-88. DOI 10.17470/NF-019-0011.
11. Di Piero F., Adami T., Rapacioli G., Giardini N., Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults. Expert Opin. Biol. Ther. 2013. № 13(3). P. 339-343. doi: 10.1517/14712598.2013.758711.
12. Misyurina Yu.V., Gadeliya M.V. Oropharyngeal microbiota profiling in chronic tonsillitis patients receiving polyvalent pyobacteriophage: A non-randomised experimental clinical trial. Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik. 2021; 28(6): 29–41.
13. Nacharov P., Ryazantsev S. Etiologic and pathogenetic diagnosis of chronic tonsillitis. Vrach. 2018; 29(3): 26–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29296/25877305-2018-03-06.
14. C.R. Wilcox, B. Stuart, H. Leaver, M. Lown, M. Willcox, M. Moore, P. Little Effectiveness of the probiotic Streptococcus salivarius K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review 2019.