

УДК 616.321-002.1-022.7:578]-053.2-08

Ю.В. Марушко, С.І. Єсіпова, О.А. Бовкун

Досвід застосування засобу «Біоплазмікс спреї для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 58-66. doi: 10.15574/SP.2024.137.58

For citation: Marushko Yu.V., Yesipova S.I., Bovkun O.A. (2024). Experience of using Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 58-66. doi: 10.15574/SP.2024.137.58.

Проблема терапії гострих респіраторних захворювань у дітей на сьогодні є актуальною. Найчастішою інфекційною патологією верхніх дихальних шляхів як у дітей, так і в дорослих є гострий вірусний фарингіт. Нераціональне призначення антибіотиків призводить до медикаментозно-індукованих побічних ефектів та поширення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків у суспільстві. Місцеве застосування респіраторних пробіотиків може бути важливим компонентом для підтримувального лікування гострих респіраторних захворювань та зменшення залежності від антибіотиків. Особливе значення має застосування пробіотиків у дітей з atopічним фоном у зв'язку з можливими побічними реакціями.

Мета — оцінити безпечність та ефективність місцевого застосування засобу «Біоплазмікс спреї для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 45 дітей віком 6–18 років із гострим вірусним фарингітом. Сформовано 2 групи дослідження: I, основну (n=25) — отримували протокольне лікування + засіб «Біоплазмікс спреї для горла» місцево; II, групу порівняння (n=20) — тільки протокольне лікування. В усіх пацієнтів оцінено виразність клінічних симптомів (лихоманка, головний біль, біль у горлі, першіння, кашель) та дані орофарингоскопії (гіперемія, набряк слизової оболонки ротоглотки, зернистість задньої стінки глотки) на 1, 2, 3, 4, 5 та 7-му доби застосування засобу.

Результати. Застосування засобу «Біоплазмікс спреї для горла» при гострому фарингіті в дітей забезпечувало швидше зниження виразності основних клінічних проявів та ознак запалення ротоглотки. У I групі спостерігалися ліпші порівняно з II групою показники зниження виразності кашлю (1,2±0,91 бала проти 1,76±0,85 бала), першіння (1,12±0,92 бала проти 1,7±0,86 бала), болю в горлі (1,6±0,81 бала проти 2,23±0,76 бала) та гіперемії зіву (1,4±0,7 бала проти 2,1±0,9 бала) з 3-ї доби, набряку зіву (1,22±0,86 бала проти 1,8±1,04 бала) з 4-ї доби. Побічні реакції на тлі застосування засобу «Біоплазмікс спреї для горла» не виявлялися.

Висновки. Місцева пробіотична терапія є важливим компонентом комплексної терапії гострих фарингітів, застосування бактерій роду *Bacillus* у вигляді засобу «Біоплазмікс спреї для горла» позитивно впливає на перебіг гострого вірусного фарингіту в дітей, що проявляється швидшим зменшенням виразності суб'єктивних симптомів фарингіту та запальних ознак ротоглотки.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гострий вірусний фарингіт, бактерії роду *Bacillus*, місцева терапія.

Experience of using Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background

Yu. V. Marushko, S. I. Yesipova, O. A. Bovkun

Bogomolets National Medical University, Ukraine

The problem of therapy of acute respiratory infections in children remains relevant. The most common infectious pathology of the upper respiratory tract in both children and adults is acute viral pharyngitis. Irrational prescribing of antibiotics leads to medication-induced side effects and the spread of resistance of microorganisms to antibiotics in society. Topical application of respiratory probiotics may be an important component in the supportive treatment of acute respiratory infections and reducing antibiotic dependence. The use of probiotics in children with an atopic background is of particular importance due to the possible occurrence of adverse reactions.

Purpose — to assess the safety and effectiveness of the local application of Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background.

Materials and methods. 45 children aged 6–18 years with acute viral pharyngitis took part in the study. 2 research groups were formed: the Group I — main (n=25) — received protocol treatment + Bioplasmix throat spray locally and the Group II — comparison (n=20) — only protocol treatment. All patients were assessed for the severity of clinical symptoms (fever, headache, sore throat, scratching, cough) and oropharyngoscopy data (hyperemia, swelling of the mucous membrane of the oropharynx, granularity of the back wall of the pharynx) on the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 7th days of using the product.

Results. The use of the local application of Bioplasmix throat spray for acute pharyngitis in children ensures a faster reduction in the severity of the main clinical manifestations and signs of inflammation of the oropharynx. In the Group I, compared to the Group II, there were better indicators of a decrease in the severity of cough (1.2±0.91 points vs. 1.76±0.85 points), a scratching (1.12±0.92 points vs. 1.7±0.86 points), sore throat (1.6±0.81 points vs. 2.23±0.76 points) and hyperemia of the pharynx (1.4±0.7 points vs. 2.1±0.9 points) from the 3rd day, swelling of the pharynx (1.22±0.86 points vs. 1.8±1.04 points) from the 4th day. Adverse reactions were not noted during the use of the local application of Bioplasmix throat spray.

Conclusions. Local probiotic therapy is an important component of the complex therapy of acute pharyngitis, the use of bacteria of the genus *Bacillus* in the form of Bioplasmix throat spray shows a positive effect on the course of acute viral pharyngitis in children, which manifests by a faster decrease in the severity of subjective symptoms of pharyngitis and inflammatory signs of the oropharynx.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: children, acute viral pharyngitis, *Bacillus* bacteria, local therapy.

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — найбільш поширені інфекційні хвороби дихальних шляхів, що уражують усі вікові групи населення [2,13,42]. Найбільш сприйнятливими до ГРІ є діти, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями дихальної та незрілістю імунної системи. За даними офіційної статистики, щороку в Україні в дітей реєструється до 4–4,5 млн випадків захворювання на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) [2,20,35]. Вірусна інфекція має особливе значення в зміні бар'єрної проникності дихальних шляхів, формуванні респіраторної сенсибілізації і гіперреактивності дихальних шляхів незалежно від наявності спадкової схильності до atopії [13,21].

Одним із найчастіших проявів ГРІ в дітей є гострий фарингіт (ГФ), що в 70–85% випадків має вірусну етіологію. Однак у віковій групі від 5 років особливої актуальності набувають бактеріальні фактори, зокрема, β -гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), який є причиною гострого тонзилофарингіту в 30–40% дітей [13,23]. Для полегшення диференційної діагностики між бактеріальним і вірусним тонзилофарингітом та обґрунтування призначення антибактеріальної терапії в практичній медицині використовується шкала Мак–Айзека. Відповідно до шкали, якщо оцінка стану пацієнта становить 3 бали, то ймовірність стрептококової етіології дорівнює близько 30%, 4 бали — близько 70%. Якщо ймовірність БГСА висока (4–5 балів), антибактеріальну терапію для ерадикації збудника призначають за клінічними показаннями з перших днів захворювання, якщо низька (2–3 бали) — антибактеріальну терапію починають після бактеріологічного виявлення стрептококу. У разі оцінки виразності симптомів у сумі 0–1 бал ймовірність наявності БГСА як етіотропного фактора низька, тому показань до системної антибіотикотерапії немає [22].

Раціональне лікування при ГРІ, у тому числі ГФ, у дітей є важливою проблемою сучасної педіатрії. На сьогодні в лікуванні фарингітів превалюють тенденції до призначення топічної терапії, особливо в дитячому віці [43]. Це обумовлено високою алергізацією населення більшості країн, зростанням резистентності мікроорганізмів, значною частотою побічних явищ системних препаратів та їхнім незначним ефектом щодо ряду запальних захворювань.

Ротоглотка — це відкритий біотоп, що виконує функцію своєрідного фільтра і перешко-

джає потраплянню сторонніх тіл, у тому числі інфекційних збудників, до нижніх відділів респіраторного тракту [6,25].

Представниками його постійної (резидентної) мікрофлори вважаються: нейсерії, дифтероїди, альфа-гемолітичні, гамма-гемолітичні стрептококи, ентерококи, мікоплазми, коагулазонегативні стафілококи, мораксели, бактероїди, борелії, трепонеми, актиноміцети [6,45]. Мікробіоценоз ротоглотки в нормі знаходиться в стані динамічної рівноваги і забезпечує розвиток лімфоїдної тканини, самоочищення ротової порожнини, антагоністичний вплив на розмноження різних патогенних видів бактерій, бактерицидну активність щодо сторонніх мікроорганізмів, підтримання фізіологічного запалення.

За несприятливих факторів мікрофлора слизової оболонки ротової порожнини та носоглотки може порушуватися, що створює умови для ослаблення місцевого імунітету та відкриває ворота для інфекції ротової порожнини й верхніх дихальних шляхів, що може супроводжуватися підвищенням частоти захворюваності на ГРВІ [6,45].

Своєю чергою, недостатні захисні функції, порушення в системі неспецифічної резистентності верхніх дихальних шляхів призводять до розмноження вірусів, розвитку запального процесу та активації бактеріальної сапрофітної флори [7].

У багатьох дослідженнях, які вивчали молекулярну характеристику мікробіоти в дітей з гострим і рецидивним фаринготонзилітом, основними представниками мікробіоти були *H. influenzae*, *Neisseria* та *S. pneumoniae* [11], *S. aureus* [37], у дорослих найчастіше виявляли *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Lautropia*, *Rothia*, а переважали *Prevotella* [48].

Дисбіоз мікробіоти порожнини рота пов'язаний з інфекціями цієї ділянки та низкою легеневих захворювань [4,7,12]. Встановлено, що ротова порожнина є резервуаром бактерій, які спричиняють гострі (аспіраційна, госпітальна, вентилятор-асоційована пневмонія) [39,46] та хронічні захворювання легень (муковісцидоз, хронічне обструктивне захворювання легень) [24,44]. При раку легень зміна мікробіоти порожнини рота може бути біомаркером захворювання [19,38].

Тобто сприйнятливість до захворювань ЛОР-органів і навіть легень значною мірою залежить від стану мікрофлори слизової оболонки респіраторного тракту. Тому в разі порушен-

ня балансу мікрофлори в ротовій порожнині та верхніх дихальних шляхах особливий інтерес становить місцеве застосування пробіотиків самотійно або в комплексній терапії.

У зв'язку з цим особливу увагу привертає профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмікс спреї для горла», що містить бактеріальний компонент: *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus megaterium* не менше 1×10^6 КУО/ml та комплекс ферментів бактерій роду *Bacillus* (виробник «Гелінгхем Гмбх&Ко. КГ», Німеччина).

Актуальним науковим напрямом сучасних досліджень бактерій роду *Bacillus* є розроблення на основі цих бактерій пробіотичних продуктів для ветеринарії та медицини, що мають високу профілактичну й терапевтичну ефективність [28]. Однією з основних біологічних властивостей бактерій роду *Bacillus*, які визначають пробіотичний ефект, є антагоністична активність щодо широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Антагонізм бацил пов'язаний зі здатністю синтезувати антибіотичні речовини, основні компоненти яких (сурфактин і фенгіцин) забезпечують протівірусну, антибактеріальну та протипухлинну дію. Протимікробна активність бацил зумовлена синтезом не лише антибіотиків, але й літичних ферментів, які розщеплюють біоплівки, стінки бактерій і грибків. Синтез бацилами екзополісахаридів і вільних амінокислот забезпечує активацію фагоцитозу, продукцію лізоциму, що формує протизапальну та протиінфекційну дію [10,16,29,32].

Нещодавні клінічні дослідження, проведені в пацієнтів, та експерименти на тваринах свідчать, що на додаток до традиційного сприятливого впливу на травний тракт ряд пробіотичних штамів, у тому числі *Lactobacillus rhamnosus* GG [5,14,15,31,50], *Bacillus coagulans* GBI-30 [1], *L. rhamnosus* CRL1505 [27,34] та *Bifidobacterium lactis* Bb-12 [30], також здатні запобігати інфекціям дихальних шляхів і зменшувати виразність їхніх симптомів. Основним молекулярним механізмом цих бактерій є здатність модулювати прозапальні цитокіни, у тому числі TNF- α , IL-6, IL-8 [3,8,17,34].

Особливе значення має застосування пробіотиків при ГРВІ в дітей з atopічним фоном. У таких дітей можливі побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій — шкірних висипань, кропив'янки, свербіжжю, ангіоневротичного набряку, ларингоспазму; реакцій у місці нанесення —

місцевого набряку горла, печіння, свербіжжю. Слід оцінити безпечність та ефективність застосування респіраторних пробіотиків у дітей з ГРВІ на atopічному фоні.

Мета дослідження — оцінити безпечність та ефективність місцевого застосування засобу «Біоплазмікс спреї для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і КНП «Дитяча клінічна лікарня № 3» (м. Київ). У дослідженні взяли участь 45 дітей шкільного віку (6–18 років) з atopічними проявами в анамнезі, які отримували лікування з приводу гострого вірусного фарингіту. Серед дітей було 22 хлопчики та 23 дівчинки.

Сформовано 2 групи дослідження: I, основна, група (n=25) — діти, які отримували протокольне лікування (рясне пиття, раціональне харчування, жарознижувальні та деконгестанти (за показаннями) + засіб «Біоплазмікс спреї для горла» місцево протягом 7 днів у дозуванні 3 впорскування 4 рази на добу; II група, порівняння (n=20) — діти, які отримували тільки протокольне лікування.

Усім пацієнтам проведено оцінку виразності суб'єктивних скарг і клінічних симптомів (лихоманка, головний біль, біль у горлі, першіння, кашель), а також даних орофарингоскопії (гіперемія піднебінних мигдаликів та слизової оболонки ротоглотки, набряк піднебінних мигдаликів та слизової оболонки ротоглотки, зернистість (виразність лімфоїдних гранул) задньої стінки глотки) на 1, 2, 3, 4, 5 та 7-му доби застосування засобу. Усім хворим протягом 7 днів лікування щодня проведено комплекс обстежень, який передбачав фарингоскопічне обстеження та клінічний огляд. Для виключення стрептококкової етіології фарингіту виконано швидкий тест на виявлення антигенів БГСА (СІТО TEST STREP А, ТОВ «МедБіоАльянс», Україна).

Виразність клінічних проявів ГФ у балах оцінено відповідно до загальноприйнятої шкали: 0 — відсутність ознаки, 1 — помірний ступінь, 2 — середній ступінь, 3 — сильний ступінь.

Для визначення інфекційної природи тонзилфарингіту використано клінічну шкалу MacIsaac [22]. Якщо оцінка виразності сим-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Показник	Група лікування		p
	Біоплазмiкс +	Біоплазмiкс -	
Вiк, роки	10,78±3,06	10,52±3,83	p=0,796
Кiлькiсть хлопчикiв, абс. (%)	12 (48)	9 (45)	p=0,921
Кiлькiсть дiвчаток, абс. (%)	13 (52)	11 (55)	

Примiтка: p — статистична значущiсть розбiжностей мiж групами.

Таблиця 2

Аналіз виразностi клiнiчних симптомiв у групах до лiкування

Показник		Група		p
		Біоплазмiкс +	Біоплазмiкс -	
Лихоманка	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,92±0,27	2,85±0,5	p=0,834
Головний бiль	n	20 (80%)	15 (75%)	p=0,968
	M±SD	2,2±0,76	2,26±0,79	p=0,776
Кашель	n	25 (100%)	25 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,92±0,4	2,85±0,36	p=0,498
Першiння	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,88±0,43	2,8±0,41	p=0,310
Бiль у горлi	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,96±0,2	2,9±0,3	p=0,487
Гперемiя	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,88±0,33	2,85±0,36	p=0,785
Набряк	n	22 (88%)	18 (90%)	p=0,796
	M±SD	2,68±0,47	2,5±0,7	p=0,504
Зернистiсть задньої стiнки	n	23 (92%)	19 (95%)	p=0,842
	M±SD	2,87±0,34	2,7±0,47	p=0,167

Примiтка: p — статистична значущiсть розбiжностей мiж групами.

птомiв становить у сумi 0–1 бал, то наявностi БГСА як етiотропного фактора малоймовiрна, тому показань до системної антибіотикотерапії немає [22].

Переносимiсть засобу оцiнено на пiдставi суб'єктивних вiдчуттiв пацiєнта та об'єктивних даних, отриманих у процесi лiкування з урахуванням виникнення побiчних реакцiй.

Критерiї залучення до дослідження: ГРВІ в дiтей вiком 6–18 рокiв; атопiчний фон (наявностi в анамнезi алергiчних харчових реакцiй, не бiльше 3 епiзодiв бронхообструктивного синдрому, кропив'янки); ГФ або загострення хронiчного фарингiту нестрептококової етiологiї з тривалiстю симптомiв вiд 1 до 3 дiб на момент звернення; вiдсутностi показань до призначення системних антибіотикiв; згода батькiв дитини на участь у комплекснiй терапiї.

Критерiї незалучення: дошкiльний вiк; розвиток бактерiальних ускладнень ГРВІ, що потребували призначення системних антибіотикiв; припинення застосування засобу «Біоплазмiкс спрей для горла»; наявнi ознаки бактерiального фарингiту; вiдмова батькiв вiд участi в лiкувальнiй програмi.

Статистичний аналіз результатiв дослідження виконано за допомогою програми «EZR v.1.61» (graphical user interface for R statistical software version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Перевiрку розподiлу показникiв на нормальностi здiйснено за допомогою критерiю Шапiро–Вiлка, закон розподiлу для всiх груп не вiдрiзнявся вiд нормального. Результати дослідження наведено як середнє значення M та середньоквадратичне вiдхилення (SD). Для порiвняння середнiх значень у двох незалежних групах використано t-критерiй Стюдента. Для порiвняння якiсних ознак у двох групах застосовано хi-квадрат (з урахуванням поправки Йейтса). Критичний рiвень значущостi (p) для перевiрки статистичних гiпотез пiд час порiвняння груп — p<0,05.

Дослiдження виконано вiдповiдно до принципiв Гельсiнської декларацiї. На проведення досліджень отримано iнформовану згоду батькiв дiтей.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподiл пацiєнтiв за вiком i статтю (табл. 1) показав, що за демографiчними характеристиками

Таблиця 3

Динаміка виразності клінічної картини в I та II групах упродовж лікування (у балах, $M \pm SD$)

Симптом		Доба спостереження					
		1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та	7-ма
Лихоманка	I група	2,92±0,27	2,76±0,43	2,28±0,61	1,08±0,86	0,24±0,43	–
	II група	2,9±0,3	2,8±0,4	2,25±0,63	1,65±0,87	0,5±0,11	–
Головний біль	I група	2,2±0,76	1,35±0,81	0,65±0,58	–	–	–
	II група	2,26±0,79	1,46±0,51	0,73±0,59	–	–	–
Кашель	I група	2,92±0,4	2,6±0,57	1,2±0,91	0,4±0,7	0,08±0,27	–
	II група	2,85±0,36	2,55±0,68	1,76±0,83	0,95±0,94	0,4±0,5	0,1±0,3
Першіння	I група	2,88±0,43	2,64±0,56	1,12±0,92	0,32±0,67	–	–
	II група	2,8±0,41	2,55±0,68	1,7±0,86	0,9±0,96	0,4±0,5	0,1±0,3
Біль у горлі	I група	2,96±0,2	2,72±0,45	1,6±0,81	0,4±0,64	0,08±0,27	–
	II група	2,9±0,3	2,6±0,68	2,23±0,76	0,65±0,74	0,25±0,44	0,15±0,36
Гперемія	I група	2,88±0,33	2,64±0,48	2,36±0,48	1,4±0,7	0,56±0,58	0,28±0,48
	II група	2,85±0,36	2,64±0,68	2,4±0,68	2,1±0,9	1,35±0,87	0,55±0,68
Набряк	I група	2,68±0,47	2,45±0,50	1,22±0,86	0,24±0,45	0,09±0,29	–
	II група	2,5±0,7	2,3±0,8	1,8±1,04	0,83±0,78	0,33±0,48	–
Зернистість задньої стінки	I група	2,87±0,34	2,6±0,49	2,3±0,47	0,86±0,69	0,2±0,42	0,08±0,27
	II група	2,7±0,47	2,5±0,60	2,2±0,82	1,31±0,67	0,35±0,48	0,15±0,37

Примітка: p — статистична значущість розбіжностей між групами.

ками серед дітей в обох групах суттєвих відмінностей не було ($p > 0,05$).

Дані обстеження пацієнтів із ГФ до лікування засвідчили, що виразність клінічних симптомів та запального процесу ротоглотки була практично однаковою в обох групах ($p > 0,05$) (табл. 2).

Проведено оцінку виразності клінічних симптомів і фарингоскопічної картини в балах на 1, 2, 3, 4, 5 та 7-му доби лікування. Оцінку симптомів у балах наведено в таблиці 3.

За отриманими даними, виразність лихоманки була однаковою в обох групах у перші 3 доби, але з 4-ї доби інтенсивність симптому виявилася нижчою в I групі порівняно з II гру-

пою — $1,08 \pm 0,86$ бала проти $1,65 \pm 0,87$ бала, відповідно ($p < 0,05$). Інтенсивність головного болю з 3-ї доби значно зменшилася в обох групах ($p > 0,05$). Спостерігалось зникнення лихоманки з 7-ї доби, а головного болю — з 4-ї доби в обох групах.

Динаміку найбільш значущих симптомів наведено на рисунках 1–5.

Відомо, що наявність симптомів кашлю та першіння в горлі є однією з основних ознак вірусного фарингіту. У результаті проведеної комплексної терапії відбулося зменшення інтенсивності цих симптомів у пацієнтів I групи вже на 3-тю добу — виразність кашлю становила $1,2 \pm 0,91$ бала в дітей I групи проти

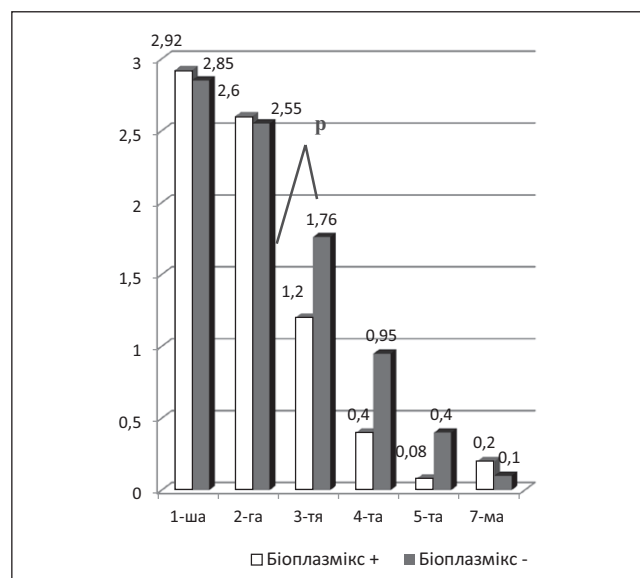


Рис. 1. Динаміка виразності кашлю залежно від схеми лікування

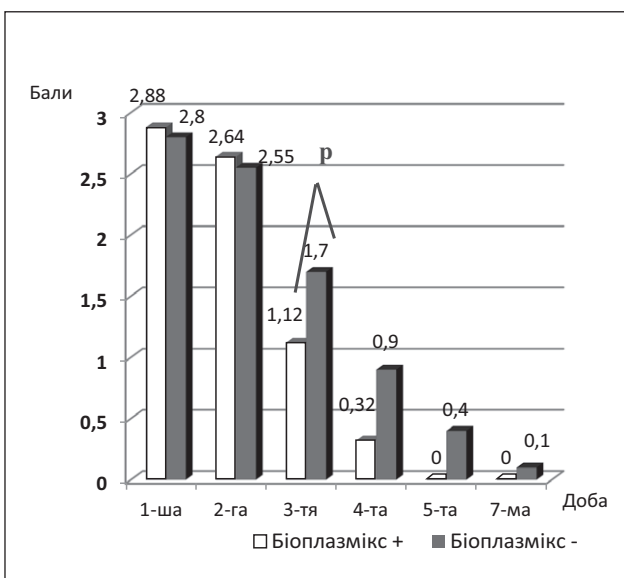


Рис. 2. Динаміка виразності першіння залежно від схеми лікування

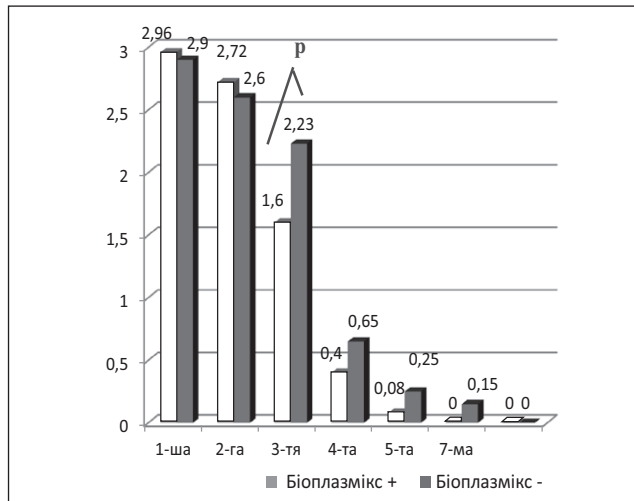


Рис. 3. Динаміка болю в горлі залежно від схеми лікування

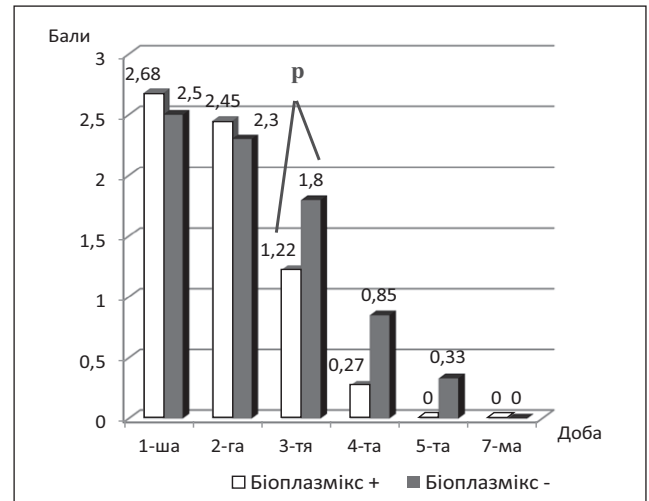


Рис. 4. Динаміка виразності набряку залежно від схеми лікування

1,76±0,83 бала в II групі ($p<0,05$), першіння виявляли з інтенсивністю 1,12±0,92 бала в дітей I групи проти 1,7±0,86 бала в II групі ($p<0,05$) (рис. 1 і 2). Причому скарги на кашель і першіння на 3-тю добу в I групі були відсутні відповідно у 24% (6 дітей) та 32% (8 дітей), у II групі — у 10% (2 дитини) за обома симптомами. Подальша динаміка відзначалася зникненням вказаних симптомів у I групі: першіння — на 5-ту добу, кашель — на 7-му добу; у II групі — після 7-ї доби.

Інтенсивність болю в горлі достовірно зменшилася в I групі вже на 3-тю добу порівняно з пацієнтами II групі — 1,6±0,81 бала проти 2,23±0,76 бала ($p<0,05$), а зникнення больового синдрому спостерігалось в 16% дітей I групи. У всіх дітей I групи скарги на біль у горлі зникли на 7-му добу, а в дітей II групі — після 7-ї доби (рис. 3).

За результатами орофарингоскопії виявлялася позитивна динаміка місцевих ознак у пацієнтів обох досліджуваних груп. Однак швидше і більш значне зменшення виразності ознак запалення слизової оболонки ротоглотки спостерігалось в пацієнтів основної групи, які застосовували засіб «Біоплазмiк спрей для горла» (рис. 4, 5).

Так, уже з 3-ї доби спостереження вірогідно зменшилася інтенсивність набряку, а з 4-ї доби — гіперемії слизової оболонки горла в I групі порівняно з II групою: виразність набряку зіву в I групі становила 1,22±0,86 бала проти 1,8±1,04 бала в II групі ($p<0,05$), гіперемія зіву — відповідно 1,4±0,7 бала і 2,1±0,9 бала ($p<0,05$), відповідно (рис. 4, 5).

Зернистість задньої стінки глотки з 4-ї доби була нижчою в I групі (0,86±0,69 бала проти 1,31±0,67 бала в II групі; $p<0,05$).

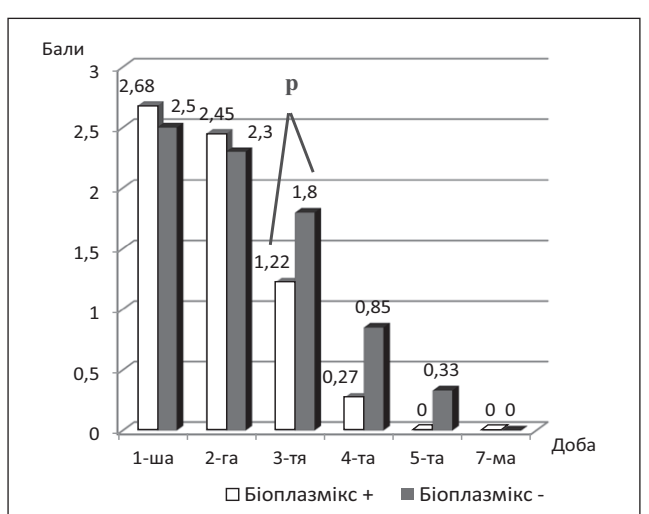


Рис. 4. Динаміка виразності набряку залежно від схеми лікування

На 7-му добу спостереження серед дітей I групи запалення слизової оболонки ротоглотки були у вигляді помірної гіперемії зіву тільки в 7 (28%) дітей (інтенсивність — 0,28±0,48 бала), у вигляді зернистості задньої стінки — у 2 (8%) дітей (інтенсивність — 0,08±0,28 бала), а з 8-ї доби ознаки запалення ротоглотки в I групі вже зникли. Натомість у II групі регрес вказаних ознак відбувався повільніше, і на 7-му добу спостереження спостерігалось запалення у вигляді гіперемії у 9 (45%) пацієнтів, (інтенсивність — 0,55±0,68 бала), зернистість — у 3 (15%) дітей (0,15±0,37 бала) (рис. 4, 5).

Проведене дослідження показало позитивний вплив профілактично-гігієнічного засобу «Біоплазмiк спрей для горла» на перебіг гострого вірусного фарингіту в дітей, що проявлялося швидшим зменшенням виразності суб'єк-

тивних симптомів фарингіту та запальних ознак ротоглотки.

Побічних впливів застосування засобу, які б потребували його відміни, і незадовільних результатів лікування не було. У всіх пацієнтів спостерігалася хороша переносимість цього засобу. Проявів алергічних реакцій не виявлялося.

Аналіз дослідження ефективності впливу бактерій роду *Bacillus* на перебіг ГРВІ у дітей показав, що досвід застосування таких бактерій як респіраторного пробіотику у вигляді спрею в горло обмежений.

Загалом пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, що приносять користь здоров'ю в разі їх введенні в адекватних концентраціях [9] і при взаємодії з епітеліальними та імунними клітинами вродженої імунної системи здатні зміцнювати слизовий бар'єр [33]. *Bacillus subtilis* є поширеним пробіотиком із хорошою біологічною безпекою, який здатний ефективно протидіяти патогенним бактеріям [49]. Відомо, що *Bacillus subtilis* ефективно підвищує вроджений імунітет кишкового тракту – зменшує прикріплення *Salmonella enteritidis* до поверхонь епітеліальних клітин кишечника [40], може ефективно модулювати кишкову мікробіоту шляхом посилення проліферації корисних бактерій і інгібування потенційних патогенів, у тому числі *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, у кишковому тракті [18], можуть посилювати експресію білка pBD-2 у слині та кишечнику поросят [41].

Проте в деяких дослідженнях підтверджена здатність *Bacillus subtilis* підвищувати також вроджений імунітет слизової оболонки респіраторного тракту у тварин та птахів [47,26]. Так, за даними дослідження Y. Yang (2018), після інтраназального введення *Bacillus subtilis* поросяткам значно збільшувалася кількість мРНК IL-6 та імунних клітин у слизовій оболонці носа, носоглоткових мигдаликах і мигдаликах м'якого піднебіння, що підвищувало імунітет слизової оболонки цих структур у поросят [47].

У дослідженні D. Rasaei (2023) доведені корисні ефекти розпилення пробіотичних бактерій *Bacillus* і *Lactobacillus* на курчат-бройлерів, експериментально інфікованих вірусом пташиного грипу H9N2. Щоденне обприскування пробіотиками *Lactobacillus* і *Bacillus* окремо або в комбінації протягом періоду вирощування зменшувало клінічні прояви інфекції вірусу H9N2 у курчат-бройлерів [26].

Отримані нами результати корелюють з аналогічним дослідженням D.M. Tran (2022), у якому оцінювали ефективність пробіотиків для назального розпилення, що містять 5 млрд спор *Bacillus* (Navax), у лікуванні дітей із гострою респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією (RSV). Уже на 3-тю добу лікування спостерігалася зниження вірусного навантаження RSV та рівня прозапальних цитокінів у назофарингеальних зразках. Лікування Navax сприяло скороченню тривалості захворювання на 1-шу добу та ефективнішому (на 10–50%) полегшенню симптомів ГРВІ, у тому числі нежитю ($p=0,0014$), депресії грудної клітки ($p=0,0042$), утрудненого дихання ($p=0,0042$), сухих хрипів ($p=0,0149$), вологих хрипів ($p=0,012$), прискореного пульсу ($p<0,0001$) і прискореного дихання ($p=0,3515$) [35].

Автори зазначають, що спори *Bacillus*, які розпилюються в ніс, можуть швидко й ефективно полегшити симптоми ГРВІ, спричинені RSV, завдяки зниженню вірусного навантаження та проявів запалення.

Ці дослідження можуть бути основою подальшого вивчення місцевого застосування респіраторних пробіотиків роду *Bacillus* як ад'юванта слизової оболонки для посилення імунної відповіді слизової оболонки ротоглотки людини проти респіраторних захворювань.

Висновки

Гострий фарингіт залишається найчастішим проявом ГРВІ в дітей, а мікробіота ротоглотки є одним із основних преморбідних фонів, що спричиняють як виникнення, так і хронізацію респіраторної патології. Тому місцева пробіотична терапія є важливим компонентом комплексної терапії ГФ.

Застосування засобу «Біоплазмiкс спрей для горла» при ГФ у дітей забезпечує швидше зниження виразності основних клінічних проявів та ознак запалення ротоглотки. У I групі виявлено ліпші порівняно з II групою показники зниження виразності кашлю ($1,2\pm 0,91$ бала проти $1,76\pm 0,85$ бала), першіння ($1,12\pm 0,92$ бала проти $1,7\pm 0,86$ бала), болю в горлі ($1,6\pm 0,81$ бала проти $2,23\pm 0,76$ бала) та гіперемії зіву ($1,4\pm 0,7$ бала проти $2,1\pm 0,9$ бала) з 3-ї доби, а набряку зіву ($1,22\pm 0,86$ бала проти $1,8\pm 1,04$ бала) - з 4-ї доби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anaya-Loyola MA, Enciso-Moreno JA, Pérez-Ramírez IF. (2019). *Bacillus coagulans* GBI-30, 6068 decreases upper respiratory and gastrointestinal tract symptoms in healthy Mexican scholar-aged children by modulating immune-related proteins. *Food research international* (Ottawa, Ont.). 125: 108567. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108567>.
2. Antypkin YuH, Chumachenko N, Umanets T, Lapshin V. (2016). The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2 (74): 73–77. [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та частоти бронхолегеневої патології у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2 (74): 73–77].
3. Barbieri N, Herrera M, Salva S, Villena J, Alvarez S. (2017). *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 nasal administration improves recovery of T-cell mediated immunity against pneumococcal infection in malnourished mice. *Beneficial microbes*. 8 (3): 393–405. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0152>.
4. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, Beck JM, Curtis JL, Huffnagle GB. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 6 (2): e00037. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>.
5. Chen CM, Yang YSH, Chou HC, Lin S. (2023). Intranasal administration of *Lactobacillus johnsonii* attenuates hyperoxia-induced lung injury by modulating gut microbiota in neonatal mice. *Journal of biomedical science*. 30 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00958-8>.
6. Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 23 (1): 122–128. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_304_18.
7. Dong J, Li W, Wang Q, Chen J, Zu Y, Zhou X, Guo Q. (2022). 7 Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases. *Frontiers in molecular biosciences*. 8: 718222. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.718222>.
8. Du T, Lei A, Zhang N, Zhu C. (2022). The Beneficial Role of Probiotic *Lactobacillus* in Respiratory Diseases. *Frontiers in immunology*. 13: 908010. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908010>.
9. FAO/WHO. (2006). *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation*. FAO Food Nutrition Pap. 85. Rome: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations.
10. Ghelardi E, Abreu Y, Abreu AT, Marzet CB, Álvarez Calatayud G, Perez M, Moschione Castro AP. (2022). Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*. 10 (6): 1246. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061246>.
11. Jensen A, Fagö-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. (2013). Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. *PloS one*. 8 (2): e56418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056418>.
12. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, Zhang H, Che N, Ai L. (2018). The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British dental journal*. 224 (6): 447–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>.
13. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. (2021). Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 37: 100986. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100986>.
14. Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, Jamali AA, Fatima S. (2023). Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC pediatrics*. 23 (1): 505. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04338-x>.
15. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, Järvenpää S, Kristo A, Huovinen P, Pitkäranta A, Korpela R, Hatakka K. (2012). Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 66 (9): 1020–1023. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.62>.
16. Lee NK, Kim WS, Paik HD. (2019). *Bacillus* strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food science and biotechnology*. 28 (5): 1297–1305. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00691-9>.
17. Lee YN, Youn HN, Kwon JH, Lee DH, Park JK, Yuk S, Song CS. (2013). Sublingual administration of *Lactobacillus rhamnosus* affects respiratory immune responses and facilitates protection against influenza virus infection in mice. *Antiviral research*. 98 (2): 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.013>.
18. Li Y, Xu Q, Huang Z, Lv L, Liu X, Yin C, Yan H, Yuan J. (2016). Effect of *Bacillus subtilis* CGMCC 1.1086 on the growth performance and intestinal microbiota of broilers. *Journal of applied microbiology*. 120 (1): 195–204. <https://doi.org/10.1111/jam.12972>.
19. Maddi A, Sabharwal A, Violante T, Manuballa S, Genco R, Patnaik S, Yendamuri S. (2019). The microbiome and lung cancer. *Journal of thoracic disease*. 11 (1): 280–291. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.88>.
20. Marushko Y, Yesipova S, Hyshchak T. (2023). The effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children. *CHILD'S HEALTH*. 18 (5): 345–351. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1612>.
21. Marushko YuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. (2022). Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6 (126): 101–108. doi 10.15574/SP.2022.126.101.
22. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. (1998). A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 158 (1): 75–83.
23. Mehrotra P, Somu L. (2023). Bacteriology of Adenoids and Tonsils in Children With Recurrent Adenotonsillitis. *Cureus*. 15 (10): e47650. <https://doi.org/10.7759/cureus.47650>.
24. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, Isaacson RE, Wendt CH. (2018). The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 6 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0381-4>.
25. Radaic A, Kapila YL. (2021). The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Computational and structural biotechnology journal*. 19: 1335–1360. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>.
26. Rasaei D, Hosseinian SA, Asasi K, Shekarforoush SS, Khodakaram-Tafti A. (2023). The beneficial effects of spraying of probiotic *Bacillus* and *Lactobacillus* bacteria on broiler chickens experimentally infected with avian influenza virus H9N2. *Poultry science*. 102 (7): 102669. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102669>.
27. Raya Tonetti F, Clua P, Fukuyama K, Villena J. (2022). The Ability of Postimmunobiotics from *L. rhamnosus* CRL1505 to Protect against Respiratory Syncytial Virus and Pneumococcal Super-Infection Is a Strain-Dependent Characteristic. *Microorganisms*. 10 (11): 2185. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112185>.
28. Shuang Lu, Kai Na, Yuanrong Li, Li Zhang, Ying Fang & Xiaohua Guo. (2022). *Bacillus*-derived probiotics: metabolites and mechanisms involved in bacteria-host interactions, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. doi: 10.1080/10408398.2022.2118659.

29. Suva M, Sureja VP, Kheni D. (2016). Novel insight on probiotic *Bacillus subtilis*: Mechanism of action and clinical applications. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*. 2: 65–72.
30. Szajewska H, Hojsak I. (2020). Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children. *Postgraduate medicine*. 132 (5): 441–451. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1731214>.
31. Tapiovaara L, Kumpu M, Mäkiuokko H, Waris M, Korpela R, Pitkäranta A, Winther B. (2016). Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. *International forum of allergy & rhinology*. 6 (8): 848–853. <https://doi.org/10.1002/alr.21748>.
32. Tenea GN, Gonzalez GL, Moreno JL. (2022). Probiotic Characteristics and Antimicrobial Potential of a Native *Bacillus subtilis* Strain Fa17.2 Rescued from Wild *Bromelia* sp. Flowers. *Microorganisms*. 10 (5): 860.
33. Thoda C, Touraki M. (2023). Immunomodulatory Properties of Probiotics and Their Derived Bioactive Compounds. *Applied Sciences*. 13 (8): 4726.
34. Tonetti FR, Islam MA, Vizoso-Pinto MG, Takahashi H, Kitazawa H, Villena J. (2020). Nasal priming with immunobiotic lactobacilli improves the adaptive immune response against influenza virus. *International immunopharmacology*. 78: 106115. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106115>.
35. Tran DM, Tran TT, Phung TTB, Bui HT, Nguyen PTT, Vu TT, Ngo NTP, Nguyen MT, Nguyen AH, Nguyen ATV. (2022). Nasal-spraying *Bacillus* spores as an effective symptomatic treatment for children with acute respiratory syncytial virus infection. *Scientific reports*. 12 (1): 12402. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16136-z>.
36. Tsentr hromadskoho zdorovia v Ukraini. (2024). *Zakhvoryuvanist na hryp ta HRVI v Ukraini*. [Центр громадського здоров'я в Україні. Захворюваність на грип та ГРВІ в Україні]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
37. Turdieva ST, Nasirova GR. (2021). Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 5 (3): 272–275. doi: 10.4103/bbrj.bbrj_84_21.
38. Verma UP, Singh P, Verma AK. (2023). Correlation Between Chronic Periodontitis and Lung Cancer: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus*. 15 (3): e36476. <https://doi.org/10.7759/cureus.36476>.
39. Vilela MC, Ferreira GZ, Santos PS, Rezende NP. (2015). Oral care and nosocomial pneumonia: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 13 (2): 290–296. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW2980>.
40. Wang J, Zeng Y, Wang S, Liu H, Zhang D, Zhang W, Ji H. (2018). Swine-derived probiotic *Lactobacillus plantarum* inhibits growth and adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* and mediates host defense. *Frontiers in microbiology*. 9: 1364.
41. Wang M, Wu H, Lu L, Jiang L, Yu Q. (2020). *Lactobacillus reuteri* Promotes Intestinal Development and Regulates Mucosal Immune Function in Newborn Piglets. *Frontiers in veterinary science*. 7: 42. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00042>.
42. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA et al. (2020). Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *The Lancet. Global health*. 8 (4): e497–e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5).
43. Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Lown M, Willcox M, Moore M, Little P. (2019). Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 25 (6): 673–680. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.031>.
44. Wu X, Chen J, Xu M, Zhu D, Wang X, Chen Y, Wu J, Cui C, Zhang W, Yu L. (2017). 16S rDNA analysis of periodontal plaque in chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis patients. *Journal of oral microbiology*. 9 (1): 1324725. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1324725>.
45. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. (2020). Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *International journal of oral science*. 12 (1): 12. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0082-x>.
46. Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, Mukae H. (2013). Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS one*. 8 (5): e63103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063103>.
47. Yang Y, Jing Y, Yang J, Yang Q. (2018). Effects of intranasal administration with *Bacillus subtilis* on immune cells in the nasal mucosa and tonsils of piglets. *Experimental and therapeutic medicine*. 15 (6): 5189–5198. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6093>.
48. Yeoh YK, Chan MH, Chen Z, Lam EWH, Wong PY, Ngai CM, Chan PKS, Hui M. (2019). The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey. *BMC oral health*. 19 (1): 275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
49. Zhao H, Shao D, Jiang C, Shi J, Li Q, Huang Q, Rajoka MSR, Yang H, Jin M. (2017). Biological activity of lipopeptides from *Bacillus*. *Applied microbiology and biotechnology*. 101 (15): 5951–5960. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8396-0>.
50. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. (2022). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*. 8 (8): CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Бовкун Оксана Анатоліївна — к.мед.н, асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.