

## Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом

Ш.Т. Турдиева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Г.Р. Насирова, <https://orcid.org/0000-0001-5638-8305>, gulmira\_nasirova79@mail.ru

Д.К. Ганиева, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

### Резюме

**Введение.** В последнее десятилетие у педиатров высок интерес к изучению терапевтического эффекта бактериофагов при инфекционных заболеваниях риноларингологических органов.

**Цель.** Проанализировать результаты применения ингаляционной бактериофаготерапии в составе консервативного лечения у детей с острым тонзиллитом (ОТ) в амбулаторных условиях.

**Материалы и методы.** Были обследованы 212 детей от 4 до 15 лет с ОТ. Проводились общеклинические исследования, фарингоскопия, бактериологическое исследование мазка из миндалин. Бактериофаготерапия проводилась с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (Pyobacteriophage Complex Liquid – PCL) путем небулайзерной ингаляции.

**Результаты.** В ходе объективного клинического анализа в день обращения за амбулаторной помощью у пациентов отмечали: астеновегетативные нарушения (100%) в виде общей слабости (96,8%), снижения аппетита (94,8%), головной боли (92,5%). Во время осмотра отмечали шейную лимфаденопатию (98,6%), гиперемию миндалин и гиперплазию (98,1%), возникновение экссудатов (48,1%). Основными возбудителями ОТ у детей являлись *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в различном пропорциональном соотношении (от 24,2 до 59%). Проводилась ингаляционная бактериофаготерапия с первых дней заболевания. На фоне терапии отмечали снижение отека в миндалинах ко 2–3-м суткам со снижением общих интоксикационных признаков. У принимавших бактериофаготерапию астеновегетативные нарушения купировались в 2,2 раза быстрее, чем у не получавших ее пациентов, на фоне снижения объективных клинических признаков заболевания на 6-е сутки лечения.

**Заключение.** Применение ингаляционной бактериофаготерапии в составе консервативного лечения ОТ у детей на ранних этапах лечения способствует более быстрому (в 1,4 раза) купированию острого состояния и достижению положительной субъективной оценки самочувствия (на 25%) относительно группы сравнения.

**Ключевые слова:** острый тонзиллит, дети, зев, бактерия, бактериофаг

**Для цитирования:** Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К. Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2021;(17):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis

Shokhida T. Turdieva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Gulmira R. Nasirova, <https://orcid.org/0000-0001-5638-8305>, gulmira\_nasirova79@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

### Resume

**Introduction.** At the same time, in the last decade, pediatricians have increased interest in the study of the therapeutic effect of bacteriophages in infectious diseases of rhinolaryngological organs.

**Objective.** The analysis of results of the use of inhalation bacteriophage therapy in children with acute tonsillitis, on an outpatient basis.

**Materials and methods.** Examined 212 children from 4 to 15 years old with acute tonsillitis. Conducted general clinical research, pharyngoscopy, bacteriological examination of a smear of tonsils. Bacteriophage therapy carried out using the Pyobacteriophage complex liquid (PCL).

**Results.** In the course of an objective clinical analysis, on the day of seeking outpatient care, patients noted asthenovegetative disorders in all patients (100%), in the form of general weakness (96.8%), loss of appetite (94.8%), and headache (92.5%). During the examination, cervical lymphadenopathy (98.6%), tonsil hyperemia and hyperplasia (98.1%), and exudates (48.1%) noted. It revealed that the main causative agents of acute tonsillitis in children were the bacteria *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, with different relative proportions (from 24.2% to 59%). Inhalation bacteriophage therapy carried out from the first days of the disease. Against the background of therapy, it was noted - a decrease

in swelling in the tonsils by 2–3 days with a decrease in general intoxication signs. On the 6th day from the beginning of bacteriophage therapy, asthenovegetative disorders stopped 2.2 times faster in relation to patients who did not receive bacteriophage therapy, against the background of a decrease in the manifestation of objective clinical signs of the disease.

**Conclusion.** The use of inhalation bacteriophage therapy as part of the conservative treatment of acute tonsillitis in children contributes 1.4 times to the fastest relief of the acute period and an improvement in the subjective assessment of well-being is 25% higher concerning the comparison group.

**Keywords:** acute tonsillitis, children, tonsils, bacterium, bacteriophage

**For citation:** Turdieva Sh.T., Nasirova G.R., Ganiyeva D.K. Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на бурное развитие детской отоларингологии в последние годы, во всем мире сохраняются актуальные проблемы, требующие своего решения. Так, разработка тактики лечения острых респираторных заболеваний у детей различных возрастных групп на фоне присоединения или осложнения вторичной бактериальной инфекции остается одним из широко изучаемых вопросов современной педиатрии и вызывает много дискуссий [1]. Одним из таких заболеваний является острый тонзиллит (ОТ). На больных с данной патологией приходится примерно 5% неотложных медицинских консультаций [2] и до 36,7% всех обращений за медицинской помощью при заболеваниях верхних дыхательных путей [3]. Традиционно считается, что основными возбудителями ОТ являются вирусы, а в последующем к ним присоединяются патогенные бактерии [4] или усиливается воздействие условно патогенной бактерии, входящей в состав микробиоты полости рта.

По мнению А.Д. Ветровой (2014), у детей до 4 лет в патогенезе заболевания преобладает вирусная этиология, а начиная с 4-летнего возраста – *Streptococcus pyogenes*, который становится ведущей причиной ОТ вплоть до 18 лет [5]. Среди бактерий наиболее значимым этиологическим агентом ОТ остается  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А [6, 7], другие бактерии также играют значимую роль в клинике заболевания [8]. Актуальным вопросом остается разработка новых подходов к лечению и оздоровлению таких детей. При этом бактериальная флора является одним из основных преморбидных фонов и причиной хронизации многих детских заболеваний [2].

В последнее десятилетие среди педиатров и инфекционистов высок интерес к изучению терапевтического эффекта бактериофагов. Но на сегодняшний день влияние бактериофаготерапии на клиническое течение ОТ у пациентов детского возраста остается не до конца изученным.

**Цель исследования** – проанализировать эффективность применения ингаляционной бактериофаготерапии в амбулаторных условиях в составе консервативного лечения у детей с ОТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено простое открытое рандомизированное исследование, включающее 212 пациентов с ОТ в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст –  $9,8 \pm 2,37$  лет). В зависимости от тактики лечения все обследуемые дети были разделены на две идентичные по возрасту и полу группы. В первую были включены пациенты с ОТ, получавшие стандартное лечение в зависимости от клинического варианта патологии без бактериофаготерапии ( $n = 107$ , 50,5% из 212). Во вторую группу были включены пациенты с ОТ, в лечении которых вместе со стандартной использовали бактериофаготерапию (Pyobacteriophage Complex Liquid – PCL) ( $n = 105$ , 49,5% из 212).

### Методы исследования

Исследование проводилось в поликлинических условиях в сотрудничестве с клиникой Ташкентского педиатрического медицинского института (Республика Узбекистан). Всем обследуемым детям проводили общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи), фарингоскопию. Одновременно всем пациентам было проведено бактериологическое исследование мазка из миндалин (бактериологический посев) по стандартной методике. Экземпляры полученных результатов клинических и лабораторных исследований были прикреплены к поликлинической документации детей (формы 112/у и 026/у-2000).

### Методы лечения

Комплексное амбулаторное лечение основывалось на стандартных клинических рекомендациях и носило симптоматический характер. В ходе консервативного лечения детей с ОТ учитывались рекомендации Союза педиатров России [9].

Стандартное лечение включало в себя ликвидацию острых воспалительных процессов в небных миндалинах и предотвращение общих и местных осложнений. Условно лечение разделяли на немедикаментозные и медикаментозные методы. Немедикаментозная терапия включала в себя постельный режим с изоляцией пациента, щадя-

щую диету (молочно-растительную, витаминизированную пищу) и обильное питье. Медикаментозная терапия включала в себя общую и местную терапию.

**Общая терапия** заключалась в назначении пациентам жаропонижающих, антигистаминных и противогрибковых средств, витаминотерапии. Одновременно больным была назначена комплексная антибактериальная терапия с учетом возможного возбудителя. Антибиотиком первого выбора являлся амоксициллин в дозировке 50 мг/кг/сут в 2 приема. После 5-дневного проведения антибиотикотерапии на 6-е сутки лечения брали повторно мазок из зева на бактериологическое исследование. В последующем антибактериальная терапия корректировалась с учетом результатов бактериологического исследования. Иммуномодуляторы назначали в период реабилитации.

**Местная терапия** проводилась с использованием ингалятора (Inhalpt) в виде аэрозоля, оказывающего противовоспалительное и антисептическое действия, дозировка подбиралась с учетом возраста пациента.

Бактериофаготерапию проводили с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (PCL, производство АО «НПО Микроген», Россия) путем орошения слизистых небных миндалин с помощью небулайзерной ингаляции. Ингаляция по 5 мл PCL однократно длительностью до 10 мин проводилась с первых дней заболевания в течение 5 дней. Ее проводила обученная патронажная медсестра поликлиники (с последующим обучением родителей/опекунов) в домашних условиях в первую половину суток. После каждой манипуляции проводилась обработка лицевой маски 70%-м спиртом.

Выбор препарата PCL основывался на широком диапазоне воздействия бактериофага. В частности, препарат способен вызывать специфический лизис бактерий *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Его рекомендуется использовать при воспалительных заболеваниях отоларингологических органов, верхних и нижних дыхательных путей, плеврите и других воспалительных заболеваниях [10]. Особенностью препарата является то, что пиобактериофаг лизирует патогенные бактерии, прикрепляясь к их мембране, с последующим проникновением внутрь клеток. Во внутриклеточном составе фаги размножаются за счет энергетических ресурсов микроорганизмов и приводят к их гибели. При этом пиобактериофаг не влияет на другие виды бактерий и не нарушает естественную микрофлору.

### Оценка результативности терапии

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании субъективных и объективных критериев. К субъективным критериям отнесены результаты опроса пациентов по разработанной нами в ходе клинического наблюдения и бесед с больными детьми 5-балльной шкалы самочувствия (Well-Being of Children with Acute Diseases of the Nasopharynx – WADN). Оценка проводилась по общим критериям, таким как качество

сна, аппетит, настроение, головные боли, и связанным с патологией: глотание, боли в горле, першение, сухость. Балльная оценка самочувствия проводилась по следующим критериям:

- очень плохое / неудовлетворительное/отрицательное – 1 балл;
- относительно плохое / больше плохое, чем удовлетворительное – 2 балла;
- относительно удовлетворительное с сохранением единичных отрицательных параметров – 3 балла;
- удовлетворительное – 4 балла;
- хорошее/отличное / полностью восстановленное – 5 баллов.

Оценка состояния пациентов проводилась ежедневно в определенное время суток самими пациентами или их родителями (опекунами). К объективным критериям эффективности бактериофаготерапии отнесены результаты клинического обследования пациентов в день обращения, на 3-и и 6-е сутки лечения, лабораторно-инструментального исследования (общий анализ крови, бакпосев мазка из миндалин). Общий анализ крови проводили непосредственно в день обращения в поликлинику, на 3-и и 6-е сутки терапии, бактериологическое исследование – в день обращения и на 6-е сутки терапии.

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов клинико-лабораторного исследования проводилась с использованием разработанной нами статистической программы на основе MS Excel 2013 (MS Office 2013). Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Для проведения клинического исследования в амбулаторных условиях с участием детей получено разрешение этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (протокол № 1/10–1484 от 27 февраля 2021 г.). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov<sup>1</sup> (идентификатор NCT04682964). Перед клиническим исследованием от родителей (опекунов) были получены письменные разрешения на обследование детей и подростков, которые были прикреплены к амбулаторной карте ребенка (формы 112/у).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты изучения клинического проявления заболевания до лечения

В ходе сбора анамнестических данных была отмечена высокая сезонность возникновения ОТ – в основном это зимне-весенний период. Возникновение ОТ зимой было отмечено у 42% ( $n = 89$ ) пациентов, весной – у 34% ( $n = 72$ ), осенью – у 20,2% ( $n = 43$ ) пациентов. Несмотря на жаркую погоду в Центральной Азии, в летний период ОТ перенесли 3,8% ( $n = 8$ ) детей.

<sup>1</sup> U.S. National Library of Medicine. Bacteriophage Therapy in Tonsillitis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682964?cntry=UZ&draw=2>.

В ходе исследования совместно с детским отоларингологом в зависимости от стадии патологии и внешнего вида воспаленных миндалин были определены следующие формы ОТ: катаральная – у 65,57% (n = 139), фолликулярная – у 22,64% (n = 48), лакунарная – у 11,79% (n = 25) детей. При язвенно-пленчатой форме патологии дети были направлены на стационарное лечение в специализированные отделения детских лечебных учреждений.

В ходе объективной клинической оценки состояния пациентов в день обращения за амбулаторной помощью отмечали астеновегетативные нарушения у всех пациентов (n = 212, 100%): в виде общей слабости (n = 209, 96,8%), снижения аппетита (n = 201, 94,8%), головной боли (n = 196, 92,5%). Одновременно все пациенты жаловались на повышение температуры тела (n = 212, 100%): на фоне шейной лимфаденопатии (n = 208, 98,6%), гиперемии миндалин (n = 212, 100%), их гиперплазии (n = 208, 98,1%) и возникновения экссудатов (n = 102, 48,1%), которые были определены в ходе осмотра пациентов.

При клинико-лабораторном исследовании отмечали выраженный лейкоцитоз с нейтрофилезом на фоне ускорения скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

### Результаты лечения

Исходя из цели научного исследования все больные дети были разделены на 2 сопоставимые группы.

Лечение детей с ОТ основывалось на общепринятых клинических рекомендациях и носило выраженный симптоматический характер с включением антибактериальной терапии на основании результатов бактериологиче-

ского исследования. Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России (2020), препаратом выбора для антибактериальной терапии являлся амоксициллин в возрастных дозировках. Необходимость антибактериальной терапии при ОТ указывается также в Clinical Practice Guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and Nonsurgical Management [2].

Все пациенты были одновременно проконсультированы детским оториноларингологом. С учетом цели нашего исследования у пациентов из 2-й группы (n = 105, 49,5% из 212) на фоне стандартного лечения применяли PCL с первых дней заболевания по 5 мл ингаляционным путем.

Как показало исследование, на фоне лечения уже ко 2–3-м суткам отмечалось снижение отечности в миндалинах, общих интоксикационных признаков. При этом на 6-е сутки консервативного лечения у детей из 1-й группы астеновегетативные нарушения сохранялись в 38,3% случаев, в то время как у детей из 2-й данный показатель составил 17,1%, в основном это были общая слабость (34,6 и 15,2%), снижение аппетита (26,2 и 14,3%), сохранение периодических головных болей (29 и 11,4% соответственно) (табл.).

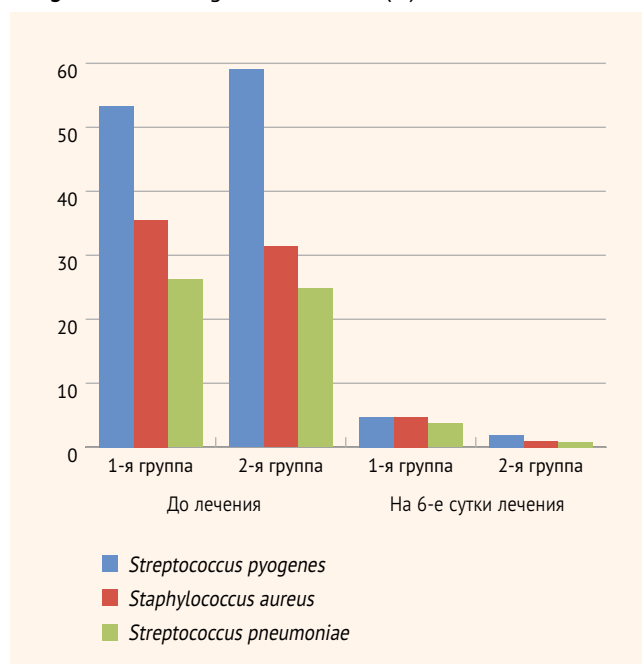
Полученные данные указывают на то, что, несмотря на комплексное консервативное лечение в амбулаторных условиях, общие признаки интоксикации сохраняются на 6-е сутки терапии. Одновременно с этим определение в анализе периферической крови картины анемии как следствия интоксикации и нарушения питания при ОТ показывает, что малокровие усугубляет астеновегетативные нарушения у пациентов.

● **Таблица.** Клинические проявления острого тонзиллита у детей на фоне консервативного лечения

● **Table.** Clinical presentations of acute tonsillitis in the course of conservative treatment in children

Клиническое проявление	До лечения (первичный осмотр)		На 3-и сутки лечения				На 6-е сутки лечения			
			1-я группа (n = 107)		2-я группа (n = 105)		1-я группа (n = 107)		2-я группа (n = 105)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общеклинические признаки острого тонзиллита										
Астеновегетативные нарушения, из них:	212	100,0	86	80,37	61	58,10	41	38,32	18	17,14
Общая слабость	209	98,6	81	75,70	69	65,71	37	34,58	16	15,24
Головная боль	196	92,5	77	71,96	53	50,48	31	28,97	12	11,43
Снижение аппетита	201	94,8	79	73,83	61	58,10	28	26,17	15	14,29
Периодическая гипертермия	212	100,0	78	72,90	58	55,24	19	17,76	8	7,62
Местное проявление острого тонзиллита										
Одинофагия	209	98,58	82	76,64	72	68,57	38	35,51	26	24,76
Отечность миндалин	189	89,15	69	64,49	59	56,19	31	28,97	24	22,86
Гиперемия миндалин	212	100,00	80	74,77	71	67,62	37	34,58	27	25,71
Возникновение экссудатов	102	48,11	31	28,97	19	18,10	11	10,28	7	6,67
Шейная лимфаденопатия	208	98,1	76	71,03	67	63,81	44	41,12	38	36,19

● **Рисунок.** Результаты бактериологического исследования (%)  
 ● **Figure.** Bacteriological test results (%)



Однако у пациентов, получавших ингаляционную бактериофаготерапию, астеновегетативные нарушения проявлялись в 2,2 раза меньше по отношению к пациентам 1-й группы. Это можно связать с более быстрым снятием интоксикации организма за счет иммуностимулирующего и местного антибактериального воздействий бактериофагов.

При анализе местных изменений на 6-е сутки отмечалось сохранение шейной лимфаденопатии у 41,1 и 36,2% пациентов соответственно, указывающее на длительность восстановительного периода в лимфоидной ткани, но при этом местные патологические изменения у пациентов из 2-й группы проходили в среднем в 1,4 раза быстрее, чем у пациентов из 1-й группы.

Одновременно у 77,1% (n = 81) пациентов из 2-й группы уровень лейкоцитов в крови нормализовался на 6-е сутки заболевания на фоне консервативной терапии. Данный показатель у пациентов из 1-й группы составил 63,6% (n = 68).

После курса лечения на 6-е сутки проведено повторное бактериологическое исследование мазка из слизистых миндалин. Как показали результаты, обсемененность зависела от проводимой терапии. Так, у пациентов из 1-й группы частота бактериальной обсемененности патогенной флорой слизистых миндалин составила 80,4% (n = 86 из 107), что свидетельствует о необходимости продолжения курса лечения бактериостатическими препаратами местного действия, так как длительный прием антибиотиков не рекомендуется пациентам детского возраста. В то же время данный показатель у пациентов из 2-й группы составил 18,1% (n = 19 из 105), что свидетельствует о высокой эффективности ингаляционной бактериофаготерапии.

Для субъективной оценки эффективности лечения была использована шкала оценки самочувствия детей WADN. Если при поступлении показатель WADN составлял  $1,88 \pm 0,375$  балла, то на 3-и сутки лечения для 1-й группы он составил  $2,54 \pm 0,453$ , а для 2-й –  $3,53 \pm 0,394$  балла, на 6-е сутки –  $3,93 \pm 0,106$  и  $4,44 \pm 0,172$  балла соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Анализ личной оценки пациентами своего самочувствия на 3-и сутки лечения показал, что во 2-й группе положительных оценок было на 25,1% больше, чем в 1-й. Полученные данные показывают, что в связи со снижением интоксикационных явлений на 3-и сутки лечения в показателях самочувствия (по шкале WADN) у пациентов 2-й группы отмечается более выраженная положительная динамика. При этом на 6-е сутки фиксируется положительная динамика у пациентов и 1-й группы, но результаты ниже (разница в 14,9%).

Следовательно, применение с первых дней заболевания ингаляционной бактериофаготерапии у детей и подростков с ОТ способствует более быстрому достижению терапевтического эффекта на фоне улучшения качества жизни в медицинском аспекте.

#### Результаты бактериологического исследования до и после лечения

Исходя из цели исследования всем пациентам был проведен бактериологический анализ мазка из слизистого слоя миндалин. Была выявлена следующая группа основных условно патогенных и патогенных бактерий: *Streptococcus pyogenes* (56,1% из 212 анализов), *Staphylococcus aureus* (33,5%), *Streptococcus pneumoniae* (25,5%), *Haemophilus influenzae* (18,8%), *Haemophilus parainfluenzae* (10,9%), *Streptococcus anginosus* (9,4%), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (8,6%), *Streptococcus agalactiae* (3,1%), *Moraxella catarrhalis* (3,1%) (рис.). Одновременно в ходе анализа полученных результатов было констатировано, что данные возбудители чаще всего сосуществуют, образуя колонии (в 87% случаев). При этом *Streptococcus pyogenes* совместно с *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* являлись преобладающими видами, высевными у пациентов с ОТ, и бактериальная флора стрептококкового ряда являлась доминирующим звеном – 81,7%.

Учитывая высокую патогенность для детского организма, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* были определены как индикаторы эффективности бактериофаготерапии.

Как показали исследования, после курса антибактериальной терапии на 6-е сутки консервативного лечения встречаемость *Streptococcus pyogenes* снизилась с 53,3 до 4,7%, *Staphylococcus aureus* – с 35,5 до 4,7% и *Streptococcus pneumoniae* – с 26,2 до 3,7%, что составляет в среднем снижение частоты выявляемости данных бактерий в 8,7 раза. В то же время использование комбинации антибиотикотерапии с бактериофаготерапией на 6-е сутки лечения приводит в среднем к более чем 30-кратному снижению выявляемости данных бактерий. Следовательно, начиная с первых дней комбинированной



рованного применения антибиотиков и бактериофагов можно в 4 раза увеличить эффективность медикаментозного лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Особенности клинического проявления острого тонзиллита у детей

ОТ (МКБ-10 J03.0–J03.9) является одной из наиболее распространенных оториноларингологических патологий в детском и подростковом возрасте. Из-за множества классификаций и подходов к лечению данное заболевание требует всесторонней оценки [4]. В связи с этим в настоящее время уделяется много внимания его терапии с учетом доказательных подходов [11].

Миндалины, выполняя защитную функцию, участвуют в формировании приобретенного иммунитета – Т-лимфоцитов, макрофагов и зародышевых центров В-лимфоцитов [12]. Одновременно они представляют собой первое звено системы лимфоидной ткани – MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue System) [6, 11]. При этом, как утверждают некоторые авторы, основная фаза становления приобретенного иммунитета продолжается до 6 лет, и в этот период небные миндалины физиологически гиперпластичны, в дальнейшем до 12 лет происходит инволюция, проявляющаяся регрессией ткани [7, 13]. Следовательно, именно для этого возраста характерны катаральные проявления ОТ. Как показали наши исследования, в поликлинических условиях катаральная форма ОТ диагностирована у 65,63% (n = 84) детей, в то время как фолликулярная – у 22,66% (n = 29), лакунарная – у 11,72% (n = 15).

В ходе клинического исследования у 98,6% (n = 209) больных констатировали одинофагию. Некоторые авторы считают, что одинофагия в течение 24–48 ч является проявлением продромального периода при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей [8]. При клиническом осмотре таких больных отмечали одновременно увеличение глоточных миндалин (аденоидов). Гиперплазия глоточной миндалины развивалась из увеличивавшихся реакционных центров лимфатической ткани.

Как показало исследование, основными возбудителями ОТ у детей являлись бактерии *Streptococcus pyogenes* (Group A Beta-Hemolytic Streptococcus – GABHS), *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* (от 24,2 до 42,2%). Их совместная колонизация с *Moraxella catarrhalis*, по-видимому, увеличивает риск развития ОТ. Следует отметить, что на инвазию *Staphylococcus aureus* влияют самые разные факторы вирулентности, особенно адгезины, или так называемые микробные поверхностные компоненты, распознающие молекулы адгезивного матрикса. Стафилококковая адгезия к клеткам-хозяевам часто опосредуется связыванием с мостиковыми молекулами матрикса, которые также связаны с клетками-хозяевами через специфические рецепторы, такие как  $\beta$ 1-интегрины. Одновременно с бактериальной группой определили наличие *Candida spp.* – 16,5% (n = 35), указывающее на роль

микст-инфекции в развитии ОТ у детей. По результатам исследования Б.С. Белова (2018) основным возбудителем ОТ у детей является GABHS, и при лечении это должно учитываться [14]. Также Y.K. Yeoh et al. (2019) указывают, что при ОТ чаще всего преобладают стрептококки группы А (GABHS), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и представители групп *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, семейства *Porphyromonas* и *Veillonella*, которые в комбинации вызывают острые заболевания верхних дыхательных путей [15]. Исследователи рекомендуют направлять антибактериальное лечение именно против данных возбудителей.

В то же время, по данным J.P. Windfuhr et al., использование антибактериальной терапии при ОТ способствует уменьшению продолжительности заразности пациента (примерно через 24 ч пациенты, получающие антибактериальную терапию, больше не заразны), купированию за короткий срок симптомов тонзиллофарингита и лихорадки, снижению гнойных осложнений, профилактике вторичных иммуногенных заболеваний, таких как острая ревматическая лихорадка или острый постстрептококковый гломерулонефрит. Но данные аргументы остаются дискуссионными [2].

### Использование бактериофаготерапии

В последние годы наблюдается рост интереса к использованию бактериофагов в педиатрической практике. Имеется множество литературных данных, указывающих на эффективность бактериофагов при лечении заболеваний дыхательных путей у детей [8, 16]. А.А. Айзенштадт и И.В. Садовникова (2018) отмечают, что механизм действия фагов основывается на их способности проникать в клетку болезнетворной бактерии с последующим взаимодействием с ее геномом, что вызывает лизогенный или литический эффекты [1].

По итогам нашего наблюдения многофакторное развитие происходит при застое секрета из-за воспалительных процессов и гиперплазии ткани, что способствует дальнейшему воспалению. Таким образом, у таких больных вирусы вызывали иммунную и воспалительную реакции в верхних дыхательных путях, а бактериальная суперинфекция приводила к развитию ОТ.


Аналогичного мнения придерживаются Г.Н. Никифорова и Д.М. Пшонкина, указывая, что преимуществом лечебных бактериофагов являются их высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, минимальный риск развития нежелательных явлений и отсутствие аллергических реакций [17]. Сейчас Т. Rivera-Hernandez et al. ведется разработка вакцины против GABHS, которая в последующем сможет предотвращать развитие острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей возбудителями GABHS, но данное исследование еще находится на экспериментальном этапе [16]. Следовательно, применение бактериофаготерапии в современной педиатрии остается более предпочтительным.

В ходе лечения нами было отмечено более быстрое улучшение состояния больных детей из 2-й группы исследуемых. В частности, клиническое улучшение состояния происходило в 1,4 раза быстрее у детей, получавших бактериофаготерапию.

В отличие от перорального использования, применение небулайзерной ингаляционной методики способствует более глубокому проникновению бактериофагов в ткани не только верхних, но и нижних дыхательных путей. Следовательно, одновременно происходит и профилактика возникновения острых воспалительных заболеваний, вызываемых патогенной бактериальной микрофлорой.

На основании полученных результатов можно заключить, что использование бактериофагов при лечении в амбулаторных условиях детей с ОТ дает хороший терапевтический эффект.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ОТ у детей ведущее место занимают *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*. Применение ингаляционной бактериофаготерапии в составе консервативного лечения ОТ у детей на ранних этапах позволяет в 1,4 раза быстрее купировать острое состояние, на 25% быстрее достичь улучшения субъективной оценки самочувствия. Следовательно, использование ингаляционной бактериофаготерапии в амбулаторных условиях способствует более быстрому достижению терапевтического эффекта и содействует профилактике бактериальных осложнений в нижних дыхательных путях. 

Поступила / Received 21.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2021

Принята в печать / Accepted 02.09.2021

## Список литературы

1. Айзенштадт А.А., Садовникова И.В. Использование бактериофагов в терапии заболеваний ЛОР-органов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(2):49–53. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-49-53>.
2. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Berner R. Clinical Practice Guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and Nonsurgical Management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):973–987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>.
3. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Чашина И.Л. Острый тонзиллит у детей: принцип «Раз – и готово!»? *Медицинский совет*. 2018;(2):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-122-128>.
4. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(3):46–51. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.680>.
5. Ветрова А.Д. Острый тонзиллит у детей: точка зрения педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(2):61–64. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.959>.
6. Cag Y., Özdemir A.A., Yükselmiş U., Akdeniz E., Özçetin M. Association between Rapid Antigen Testing and Antibiotic Use and Accuracy of Peripheral Blood Parameters in Detecting Group A Streptococcus in Children With Tonsillopharyngitis. *Front Pediatr*. 2019;7:322. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00322>.
7. Palkola N.V., Blomgren K., Pakkanen S.H., Puohiniemi R., Kantele J.M., Kantele A. Immune Defense in Upper Airways: A Single-Cell Study of Pathogen-Specific Plasmablasts and Their Migratory Potentials in Acute Sinusitis and Tonsillitis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154594>.
8. Артемьева Е.С., Будкова М.А., Рязанцев С.В. Возможности применения бактериофагов в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2018;(20):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
9. Андреева И.В., Артемова И.В., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Козлов Р.С. и др. *Острый тонзиллит и фарингит у детей: клинические рекомендации (проект)*. М., 2020. 32 с. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20у%20детей%20СПР\\_2020\\_4.08.2020.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20у%20детей%20СПР_2020_4.08.2020.pdf).
10. Турдиева Ш.Т. Влияние энтеральной оксигенотерапии на хеликобактериоз при реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(4):69–72. <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-69-72>.
11. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
12. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S., Ratajczak K., Mayorga Butrón J.L. Immunity-Targeted Approaches to the Management of Chronic and Recurrent Upper Respiratory Tract Disorders in Children. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(4):502–510. <https://doi.org/10.1111/coa.13335>.
13. Stelter K. Tonsillitis and Sore Throat in Children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc07. <https://doi.org/10.3205/cto000110>.
14. Белов Б.С. А-стрептококковые инфекции глотки: диагностика и рациональная антибактериальная терапия. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(5–6):68–75. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00026>.
15. Yeoh Y.K., Chan M.H., Chen Z., Lam E.W.H., Wong P.Y., Ngai C.M. et al. The Human Oral Cavity Microbiota Composition during Acute Tonsillitis: A Cross-Sectional Survey. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
16. Rivera-Hernandez T., Carnathan D.G., Jones S., Cork A.J., Davies M.R., Moyle P.M. et al. An Experimental Group A Streptococcus Vaccine That Reduces Pharyngitis and Tonsillitis in a Nonhuman Primate Model. *mBio*. 2019;10(2):e00693–e00619. <https://doi.org/10.1128/mBio.00693-19>.
17. Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Возможности использования бактериофагов в лечении инфекционных заболеваний лор-органов у детей. *Медицинский совет*. 2015;(6):34–37. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/189>.

## References

1. Aizenshtadt A.A., Sadovnikova I.V. The Use of Bacteriophages in Therapy of ENT Organs in Children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-49-53>.
2. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Berner R. Clinical Practice Guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and Nonsurgical Management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):973–987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>.
3. Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Chaschina I.L. Acute Tonsillitis in Children: the Principle "Zap and It's Done!"? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-122-128>.
4. Polyakov D.P. Current Aspects of Acute Streptococcal Tonsillopharyngitis Diagnostics in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(3):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.680>.
5. Vetrova A.D. Acute Tonsillitis in Children: A Pediatrician's Perspective. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2014;11(2):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.959>.
6. Cag Y., Özdemir A.A., Yükselmiş U., Akdeniz E., Özçetin M. Association between Rapid Antigen Testing and Antibiotic Use and Accuracy of Peripheral Blood Parameters in Detecting Group A Streptococcus in Children With Tonsillopharyngitis. *Front Pediatr*. 2019;7:322. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00322>.
7. Palkola N.V., Blomgren K., Pakkanen S.H., Puohiniemi R., Kantele J.M., Kantele A. Immune Defense in Upper Airways: A Single-Cell Study

- of Pathogen-Specific Plasmablasts and Their Migratory Potentials in Acute Sinusitis and Tonsillitis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154594>.
8. Artemyeva E.S., Budkovaya M.A., Ryazantsev S.V. The possibility of using bacteriophages in otolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
  9. Andreeva I.V., Artemova I.V., Bakradze M.D., Baranov A.A., Vishneva E.A., Kozlov R.S. et al. *Acute Tonsillitis and Pharyngitis in Children: Clinical Guidelines (Draft)*. Moscow; 2020. 32 p. Available at: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystviyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20у%20детей%20СПР\\_2020\\_4.08.2020.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystviyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20у%20детей%20СПР_2020_4.08.2020.pdf).
  10. Turdieva S.T. Effect of Enteric Oxygen Therapy on Helicobacteriosis in the Rehabilitation of Children with Chronic Gastrointestinal Pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):69–72. (In Russ.) <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-69-72>.
  11. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
  12. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S., Ratajczak K., Mayorga Butrón J.L. Immunity-Targeted Approaches to the Management of Chronic and Recurrent Upper Respiratory Tract Disorders in Children. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(4):502–510. <https://doi.org/10.1111/coa.13335>.
  13. Stelter K. Tonsillitis and Sore Throat in Children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc07. <https://doi.org/10.3205/cto000110>.
  14. Belov B.S. Group A Streptococcal Pharyngeal Infections: Diagnosis and Rational Antibacterial Therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(5–6):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00026>.
  15. Yeoh Y.K., Chan M.H., Chen Z., Lam E.W.H., Wong P.Y., Ngai C.M. et al. The Human Oral Cavity Microbiota Composition during Acute Tonsillitis: A Cross-Sectional Survey. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
  16. Rivera-Hernandez T., Carnathan D.G., Jones S., Cork A.J., Davies M.R., Moyle P.M. et al. An Experimental Group A Streptococcus Vaccine That Reduces Pharyngitis and Tonsillitis in a Nonhuman Primate Model. *mBio*. 2019;10(2):e00693–e00619. <https://doi.org/10.1128/mBio.00693-19>.
  17. Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. The Potential of Bacteriophages in the Treatment of ENT Infections in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(6):34–37. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/189>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Турдиева Ш.Т.  
 Написание текста – Насирова Г.Р., Ганиева Д.К.  
 Обзор литературы – Насирова Г.Р.  
 Перевод на английский язык – Турдиева Ш.Т., Насирова Ш.Т.  
 Редактирование – Ганиева Д.К.

### Contribution of the authors:

Concept of the article – Shokhida T. Turdieva  
 Text development – Gulmira R. Nasirova, Durdona K. Ganiyeva  
 Literature review – Gulmira R. Nasirova  
 Translation into English – Shokhida T. Turdieva, Gulmira R. Nasirova  
 Editing – Durdona K. Ganiyeva

### Информация об авторах:

**Турдиева Шохидат Толкуновна**, д.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; SPIN-код: 5520-6507; Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; [shohidahon69@mail.ru](mailto:shohidahon69@mail.ru)

**Насирова Гульмира Рамзитдиновна**, ассистент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; [gulmira\\_nasirova79@mail.ru](mailto:gulmira_nasirova79@mail.ru)

**Ганиева Дурдона Камаловна**, к.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; SPIN-код: 1544-1550; [durdona.ganiyeva.63@mail.ru](mailto:durdona.ganiyeva.63@mail.ru)

### Information about the authors:

**Shokhida T. Turdieva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; [shohidahon69@mail.ru](mailto:shohidahon69@mail.ru)

**Gulmira R. Nasirova**, Assistant at the Department of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; [gulmira\\_nasirova79@mail.ru](mailto:gulmira_nasirova79@mail.ru)

**Durdona K. Ganiyeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; [durdona.ganiyeva.63@mail.ru](mailto:durdona.ganiyeva.63@mail.ru)