

Оценка эффективности применения бактериального лизата в предоперационной подготовке детей с адено tonsиллярной патологией

М.В. Дроздова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, m.drozdova@niilor.ru

С.Н. Ларионова, <https://orcid.org/0000-0002-8118-9639>, laronova33@rambler.ru

Л.Е. Шаповалов, <https://orcid.org/0009-0009-0723-740X>, levlor97@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

В детском возрасте возникновению и неуклонному росту заболеваний носоглоточных миндалин, часто приобретающих хроническое течение и протекающих с обострениями и осложнениями, способствует ряд факторов. Этиологическими факторами адено tonsиллярных заболеваний у детей являются как бактериальные, так и вирусные патогены, среди которых одними из наиболее значимых становятся респираторные вирусы. Уже в период разгара острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), а также после перенесенной инфекции наблюдается снижение показателей как местного, так и общего иммунитета, а ослабленный детский организм становится уязвимым к проникновению или реактивации вирусов, бактерий или их ассоциаций. Важное место в развитии хронической патологии верхних дыхательных путей имеют герпесвирусные инфекции (ГВИ), особенно в когорте часто болеющих детей. Для представителей семейства герпесвирусов характерны лимфотропное действие, длительное персистирование в организме, склонность к репродукции в клетках, приводящая к нарушению иммунного статуса. Остается высокой частота возникновения рецидивов в послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах в области ЛОР-органов у детей. Герпесвирусная этиология рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП (верхние дыхательные пути) выступает ведущим фактором малоэффективной тонзиллотомии, адено томии и повторного разрастания лимфоидной ткани в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста. Комплексная терапия с учетом иммунопатогенеза и полиэтиологической структуры адено tonsиллярной патологии у детей позволяет значительно сократить срок восстановления тканей в послеоперационном периоде и уменьшить риск инфекционных осложнений. Назначение препарата из группы бактериальных лизатов перед проведением оперативного вмешательства является обоснованным в лечении часто и длительно болеющих детей с адено tonsиллярной гипертрофией.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, респираторные инфекции, вирус Эпштейна – Барр, адено иды, герпесвирусные инфекции, гипертрофия небных миндалин, гипертрофия глоточной миндалины

Для цитирования: Дроздова МВ, Ларионова СН, Шаповалов ЛЕ. Оценка эффективности применения бактериального лизата в предоперационной подготовке детей с адено tonsиллярной патологией. *Медицинский совет*. 2024;18(18):73–79. <https://doi.org/10.21518/ms2024-424>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The evaluation of the effectiveness of bacterial lysate in preoperative preparation of children with adenotonsillar pathology

Marina V. Drozdova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, m.drozdova@niilor.ru

Sofya N. Larionova, <https://orcid.org/0000-0002-8118-9639>, laronova33@rambler.ru

Lev E. Shapovalov, <https://orcid.org/0009-0009-0723-740X>, levlor97@mail.ru

St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

In childhood, the occurrence and steady growth of diseases of the nasopharyngeal tonsils, often acquiring a chronic course and occurring with exacerbations and complications, is facilitated by a number of factors. Etiological factors of adenotonsillar diseases in children are both bacterial and viral pathogens, among which respiratory viruses are among the most significant. Herpes virus infections (HVI) play an important role in the development of chronic upper respiratory tract pathology, especially in the cohort of frequently ill children. Representatives of the herpes virus family are characterized by lymphotropic action, long-term persistence in the body, and a tendency to reproduce in cells, leading to a violation of the immune status. The incidence of relapses in the postoperative period during surgical interventions in the ENT organs in children remains high. Herpesvirus etiology of recurrent infectious and inflammatory diseases of the URT (upper respiratory tract) is the leading factor in the ineffectiveness of tonsillotomy, adenotomy, and repeated proliferation of lymphoid tissue in the postoperative period in preschool children. The use of a drug from the group of bacterial lysates before surgery is justified in the treatment of frequently and long-term ill children with adenotonsillar hypertrophy.

Keywords: immunomodulators, respiratory infections, Epstein – Barr virus, adenoids, herpesvirus infections, hypertrophy of the palatine tonsils, hypertrophy of the pharyngeal tonsil

For citation: Drozdova MV, Larionova SN, Shapovalov LE. The evaluation of the effectiveness of bacterial lysate in preoperative preparation of children with adenotonsillar pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(18):73–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-424>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целью данной работы стала оценка терапевтической эффективности бактериального лизата (БЛ) в предоперационной подготовке детей с аденоидно-тонзиллярной патологией и персистирующей герпесвирусной инфекцией (ГВИ).

Анализ доступных статей, полученных в системах PubMed, EMBASE и Web of Science за последние 15 лет, подтверждает обоснованность и высокую эффективность использования бактериальных лизатов в комплексной терапии часто и длительно болеющих детей с патологией верхних дыхательных путей (ВДП).

Собственные исследования включали наблюдения за детьми дошкольного возраста с рецидивирующими заболеваниями рото- и носоглотки герпесвирусной этиологии (гипертрофия глоточных и/или небных миндалин 2–3-й степени, регионарная лимфаденопатия) с признаками активности инфекционно-воспалительного процесса. Для оценки микрофлоры полости рта до начала лечения, через 3 и 6 мес. после него проводились микробиологические исследования посевов из носоглотки. Кроме того, использовали специальные косвенные и прямые методы (ИФА и ПЦР-диагностика) детекции значимых герпесвирусных инфекций: ЦМВИ (цитомегаловирус), ВЭБ (вирус Эпштейна – Барр), ВГЧ-6 (вирус герпеса человека 6 типа) и их ассоциаций, обладающих лимфотропным действием. Выявление гепатолиенального синдрома при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и шейных лимфатических узлов рассматривали как маркер активности инфекционно-воспалительного процесса. После собеседования с родителями о характере, методах, целях и ожидаемых результатах исследования в предоперационном периоде назначался курс терапии бактериальными лизатами (БЛ). Терапия проводилась тремя курсами продолжительностью 10 дней с интервалами по 20 дней после каждого курса. Таблетки принимались сублингвально утром натощак. В период наблюдения и терапии оценивались клинические симптомы, степень гипертрофии глоточной и небных миндалин, лимфоузлов шеи, учитывалась частота применения антибактериальных препаратов, сопутствующее лечение и длительность принимаемых сопутствующих препаратов.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Поиск эффективных методов терапии инфекций ВДП у часто болеющих детей (ЧБД), методов, способных не только лечить, но и профилировать повторные случаи ОРВИ, которые составляют до 90% от регистрируемых

инфекционных заболеваний, остается одной из серьезных междисциплинарных педиатрических проблем [1]. Известно, что причиной ОРВИ способны выступить более 200 видов вирусов, имеющих тропизм к эпителию респираторного тракта¹. Для реализации инфекции и возникновения ее клинических признаков важное значение имеют видовая принадлежность возбудителя, а также активность неспецифических и специфических факторов сопротивляемости детского организма. Ранние факторы защиты включают интерфероны, сосудистые реакции, фагоцитоз, систему комплемента, цитокины, хемотаксис нейтрофилов и моноцитов в очаг внедрения возбудителя. Адгезии вирусов может препятствовать слой муцина. Элиминация инфекционного агента и формирование специфического иммунитета (клеточного и гуморального) происходят постепенно под влиянием цитотоксического эффекта макрофагов, субпопуляций лимфоцитов и действия специфических антител [2, 3].

Хроническая патология носоглоточных миндалин в детском возрасте, особенно дошкольном, часто обусловлена персистирующими и повторными инфекциями верхних дыхательных путей [4, 5]. После перенесенной ОРВИ наблюдается снижение показателей как местного, так и общего иммунитета, и ослабленный детский организм становится уязвимым к проникновению или реактивации вирусов, бактерий или их ассоциаций [2, 6]. Инфицирование верхних дыхательных путей ЦМВ, ВЭБ или ВГЧ 6 типа у детей приводит к гипертрофии миндалин лимфоидного кольца глотки [7, 8]. Развивающийся под действием герпесвируса процесс за счет нарушения апоптоза приводит к пролиферации лимфоцитов и пожизненной персистенции вируса в организме. Реактивация вируса в случае вторичного иммунодефицитного состояния может вызывать развитие лимфопролиферативного синдрома и аутоиммунных реакций. Доказано, что герпесвирусы (ЦМВ, ВЭБ или ВГЧ 6 типа) способны персистировать в организме хозяина и вызывать рецидивирующую хроническую инфекцию, а при снижении иммунного ответа выходить из иммунокомпетентных клеток [9, 10]. Снижение резистентности под действием ЦМВ, ВЭБ или ВГЧ 6 типа, а нередко их ассоциаций приводит к активизации возбудителей бактериальных инфекций, особенно в группе часто болеющих детей [11–13]. У большинства ЧБД дошкольного и младшего школьного возраста выявляют клинические проявления хронического аденоидита, тонзиллита, на долю которых приходится до 50–70% всей ЛОР-патологии у детей [14–16]. Доказано, что состояние

¹ Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–октябрь 2018. Режим доступа: https://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10897.

микробиоценоза носоглотки играет в поддержании патологического процесса важную роль [17, 18].

К настоящему времени обоснован дифференцированный подход к консервативной терапии и оперативному лечению детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими инфекциями ВДП, вызванными респираторными и герпетическими вирусами [19–21]. Герпесвирусная этиология рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП выступает ведущим фактором малоэффективной тонзиллотомии, аденотомии и повторного разрастания лимфоидной ткани в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста [22–24]. Комплексная терапия с учетом иммунопатогенеза и полиэтиологической структуры аденоидно-тонзиллярной патологии у детей позволяет значительно сократить срок восстановления тканей в послеоперационном периоде и уменьшить риск инфекционных осложнений [19, 25].

Применение иммунных препаратов для профилактики хронического течения заболеваний ВДП и предупреждения развития аутоиммунной патологии обоснованно [25–27]. В то же время в доступной литературе продолжают дискуссии, связанные с бесконтрольным использованием препаратов, влияющих на иммунную систему, и дискредитацией позиции класса иммуномодуляторов: назначение иммуностимуляторов вместо иммуномодуляторов при активации иммунной системы; использование биологически активных добавок (БАДов), пищевых продуктов, косметических веществ, которые имеют влияние на иммунную систему [28]. Нерациональное использование иммуномодуляторов нередко приводит к мнению об отсутствии у них выраженного терапевтического эффекта или возникновению активации аллергических, аутоиммунных и/или лимфопролиферативных заболеваний [4, 29].

Иммуномодуляторы обычно определяют как лекарственные препараты, способные восстанавливать в составе комплексной терапии нарушенные звенья системы иммунитета. Иммуномодуляторы в зависимости от своего происхождения распределяют на 5 основных групп. Это препараты микробного (бактериального) происхождения; пептидные препараты; цитокины; синтетические препараты; препараты на основе растительных средств [17, 28]. При герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей применение иммуномодуляторов оправданно, учитывая их иммуномодулирующий и противовирусный эффект. В результате при упорном и рецидивирующем характере воспаления активируется процесс выздоровления за счет ограничения избыточной активации Т-клеток, перехода на новый цитокиновый профиль (с Th2- на Th1-иммунный ответ) [26, 30].

Иммуномодуляторы микробного происхождения содержат смесь бактериальных антигенов, выделенных из одного или нескольких штаммов инактивированных патогенных бактерий, липополисахариды и протеогликан, а также очищенные бактериальные лизаты. Запуск активации иммунной системы против самых распространенных возбудителей инфекций позволяет называть бактериальные лизаты «оральными вакцинами». В Российской Федерации в педиатрической практике

активное использование бактериальных лизатов началось с 1999 г. [31–33]. Было проведено большое количество исследований оценки их терапевтического эффекта у детей с заболеваниями разных отделов респираторного тракта. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрированы результаты по профилю безопасности и переносимости БЛ у пациентов детского возраста. Показано развитие положительного лечебного эффекта через 1 ч после местного нанесения БЛ на слизистую полости носа, связанное с активацией местных факторов защиты, а профилактический эффект после курса терапии БЛ сохраняется до 6 мес. [4, 16, 29]. БЛ нашли обоснованное применение для комбинированной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов: острых и рецидивирующих бронхитов, стенозирующего ларинготрахеита, острых и рецидивирующих риносинуситов, острого среднего отита. Бактериальные лизаты продемонстрировали терапевтическую эффективность в лечении ЧБД, приводили к снижению частоты и длительности ОРВИ, особенно в осенне-зимний период в качестве средства профилактики рецидивирующих инфекционных заболеваний [4, 27, 31–33]. На основе нашего опыта использования БЛ при предоперационной подготовке детей с аденоидно-тонзиллярной гипертрофией представляем результаты наблюдения на двух клинических примерах.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха горла носа и речи» МЗ РФ в 2023 г. обратился пациент В., 5 лет. На протяжении года, предшествовавшего обращению, законные представители ребенка отмечают периодическое апноэ сна, «носовой» оттенок голоса, общую слабость, дневную сонливость, резкое затруднение носового дыхания. Повторяющиеся респираторные заболевания осложнялись риносинуситами, острым средним отитом, что потребовало назначений антибактериальных препаратов 4 раза за период 6 мес. Ребенок находится на диспансерном учете только у педиатра как часто болеющий (ЧБР). При объективном осмотре пациента отмечено резкое затруднение носового дыхания, выраженный подчелюстной и шейный лимфаденит. При фарингоскопии определялась гипертрофия небных миндалин 2–3-й степени. Эндоскопия носоглотки выявила гипертрофию глоточной миндалины 3-й степени. При выполнении тимпанометрии диагностирован двусторонний тубоотит (тимпанограмма типа «С» с двух сторон). Проведены дополнительные методы обследования, направленные на диагностику герпесвирусной лимфотропной инфекции. Количественный иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител классов IgM и G к возбудителям герпесвирусных инфекций (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), а также молекулярно-генетические исследования (ПЦР) крови и слюны к тем же инфекциям. Изменения со стороны лимфатических узлов, печени и селезенки оценивались при ультразвуковом исследовании (УЗИ) подчелюстных лимфатических узлов и брюшной полости. Проводилось бактериологическое

исследование материала, полученного из носо- и рото- глотки. Обследование выявило высокие титры IgG к вирус- ному капсидному антигену (VCA ВЭБ), IgG к ядерному анти- гену (NA ВЭБ) и IgG ВГЧ-6, наличие вирусного генома ВЭБ и ВГЧ-6 в слюне. В мазках из носо-и ротоглотки в этиоло- гически значимом количестве ($>10^4$ КОЕ/мл) определялся рост *Staphylococcus aureus* (в мазках из носа – обильный рост) и *Moraxella catarrhalis*. УЗИ выявило реактивную лим- фаденопатию подчелюстных лимфатических узлов с диа- метром до 18×12 мм с одной стороны и до 16×11 мм с другой, также наблюдалась умеренная гепатосплено- мегалия. В клиническом анализе крови у пациента опре- делялся тромбоцитоз ($430 \times 10^9/\text{л}$), моноцитоз, удлине- ние активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 42,3 сек при норме до 35 сек сниже- ние протромбинового времени (ПТИ) – 65%. Пациенту был выставлен диагноз «персистирующая ВЭБ-инфек- ция», стадия реактивации, лимфаденопатия, гепатолие- нальный синдром, инфицированность ВГЧ-6, рецидиви- рующие инфекции верхних дыхательных путей. Ребенок был направлен к инфекционисту для решения вопроса о назначении специфической противовирусной терапии. В составе комплексной терапии нами был назначен ме- ханический бактериальный лизат Исмиген, сублингваль- ные таблетки 7 мг по следующей схеме: утром натошак тремя повторными курсами по 10 дней с интервалами 20 дней. Механический способ получения бактериальных лизатов обеспечивает меньшее повреждение инактиви- рованных бактериальных клеток в составе препарата, что способствует большей иммуногенности в сравнении с хи- мическими бактериальными лизатами и может приводить к большей клинической эффективности [34]. Исмиген яв- ляется единственным в России механическим бактери- альным лизатом [35]. Контрольный осмотр и обследова- ние ребенка проводились через 6 мес. Родители пациента отмечали улучшение носового дыхания, редкие эпизоды храпа, апноэ сна только при двух нетяжелых острых рино- фарингитах, не потребовавших назначения антибактери- альных препаратов. При объективном осмотре – небные миндалины 2-й степени гипертрофии, на эндоскопии но- соглотки – гипертрофия глоточной миндалины 2–3-й сте- пени. На УЗИ брюшной полости – без патологии, разме- ры подчелюстных лимфоузлов сократились до 12×9 мм с одной стороны и 9×8 мм с другой. В контрольных ана- лизах на герпесвирусные инфекции определялись анти- тела только к ядерному антигену IgG NA ВЭБ и IgG ВГЧ-6, ПЦР крови и слюны – отрицательный. Полученные резуль- таты свидетельствовали об отсутствии активности перси- стирующей ГВИ. Мазок из зева не выявил роста патоген- ной или условно-патогенной флоры, в мазке из носа рост *Staphylococcus aureus* был ниже диагностически значимо- го количества (10^2 КОЕ/мл). В анализах крови тромбоциты нормализовались ($360 \times 10^9/\text{л}$), показатели АЧТВ и ПТИ – в пределах референтных значений. Пациенту было вы- полнено хирургическое лечение в объеме аденотомии с эндоскопическим контролем, двусторонней тонзиллото- мии без осложнений и особенностей во время операции и в послеоперационном периоде.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Ш., 7 лет, обратилась в Санкт-Петербургский НИИ уха горла носа и речи для решения вопроса о не- обходимости хирургической санации носоглотки. Жало- бы при обращении были на затруднение носового ды- хания, острые респираторные заболевания более 6 раз за год, затяжные насморки, периодический храп, повтор- ные острые средние отиты, острые бронхиты, требующие антибактериальной терапии. Аллергоанамнез не отяго- щен. Данные жалобы беспокоят более года с ухудшени- ем в зимний период. При осмотре пациента небные мин- далины не увеличены, эндоскопия носоглотки выявила гипертрофию глоточной миндалины 2–3-й степени, уме- ренный подчелюстной и шейный лимфаденит. Пациент- ке назначен тот же объем дополнительного обследования, что и в первом клиническом случае. Из герпесвирусных инфекций было выявлено инфицирование ЦМВ и ВГЧ-6 (IgG ЦМВ и IgG ВГЧ-6 в небольших титрах) и наличие ви- русного генома ВГЧ-6 в слюне. На УЗИ брюшной поло- сти – без патологии, подчелюстные лимфоузлы – макси- мально до 11×7 мм с одной стороны и 9×8 мм с другой. В мазках из носоглотки выявлены непатогенные нейссе- рии (*Neisseria spp.*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) в титре 10^2 КОЕ/мл, в ротоглотке определялся рост гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) в диагно- стически значимом титре – 10^4 КОЕ/мл и *Staphylococcus aureus* – 10^3 КОЕ/мл. В клиническом анализе крови у па- циента определялся лимфоцитоз, ускорение СОЭ до 27 мм. Результаты других обследований патологии не выявили. Пациентке была назначена ирригационная терапия поло- сти и 3-месячный курс препарата из группы бактериаль- ных лизатов Исмиген, таблетки 7 мг (с целью профилак- тики эпизодов рецидивирующих инфекций дыхательных путей, а также снижения потребности в антибактериаль- ной терапии). Препарат Исмиген назначался сублингваль- но, курсами по 10 дней с интервалами по 20 дней между ними, всего 3 курса. Благодаря сублингвальному спосо- бу применения препарат Исмиген начинает действовать сразу на уровне слизистой полости рта, то есть в области входных ворот инфекции [36]. Кроме того, сублингваль- ное применение обеспечивает воздействие как на мест- ный, так и на системный иммунный ответ [37]. За период наблюдения в течение 6 мес отмечалось улучшение носо- вого дыхания, отсутствие храпа, редкие ринофарингиты и однократный катаральный средний отит, не потребовав- ший назначения антибактериальных препаратов. Кон- трольное обследование ребенка проведено через 6 мес. ПЦР крови и слюны на ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 – отрицатель- ный, ИФА выявил инфицирование ЦМВ и ВГЧ-6, без при- знаков активности. Мазок из зева не выявил роста пато- генной или условно-патогенной флоры, в мазке из носа рост *Staphylococcus aureus* был ниже диагностически зна- чимого количества (10^2 КОЕ/мл). При эндоскопическом ис- следовании носоглотки – гипертрофия глоточной минда- лины 2-й степени. Учитывая выраженную положительную динамику со стороны верхних дыхательных путей, от опе- ративного лечения пациентки было решено воздержаться.

ВЫВОДЫ

Аденотонзиллярная патология у детей может быть обусловлена влиянием повторяющихся и персистирующих инфекций верхних дыхательных путей. Инфицирование носоглотки респираторными лимфотропными вирусами – один из ведущих факторов развития гипертрофии небных и глоточной миндалин у детей. Персистирующая герпесвирусная инфекция в детском возрасте сопровождается патологическими процессами со стороны ВДП, вовлечением в процесс лимфатических узлов шейной группы, иногда увеличением печени и селезенки. В стадии реактивации инфекционного процесса выполнение оперативного лечения крайне нежелательно. По нашему мнению, применение бактериального лизата Исмиген у детей с аденотонзиллярной патологией и персистирующей герпесвирусной инфекцией является обоснованным, поскольку препарат Исмиген

обладает специфическим вакцинирующим действием в отношении наиболее распространенных бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей, а также неспецифическим иммуностимулирующим действием за счет повышения синтеза ИФН-γ, активации фагоцитоза и других иммунных механизмов, воздействующих как на вирусных, так и на бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей² [38]. На основании нашего опыта применение препарата Исмиген является терапевтически эффективным при подготовке к хирургическому лечению, хорошо переносится пациентами и удобно для родителей пациентов, что обеспечивает высокий уровень комплаенса.



Поступила / Received 06.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024

Принята в печать / Accepted 27.09.2024

² Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген. Рег. уд. №: ЛП-№(003909)-(Р-РУ).

Список литературы / References

1. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
2. Морозов СЛ. Часто болеющие дети. Современный взгляд педиатра. *РМЖ*. 2019;3(8):7–9. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Chasto_boleyuschie_deti_Sovremennyy_vzglyad_pediatra/. Morozov SL. Frequently ill children. The modern look of a pediatrician. *RMJ*. 2019;3(8):7–9. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Chasto_boleyuschie_deti_Sovremennyy_vzglyad_pediatra/.
3. Теппер ЕА, Таранушенко ТЕ, Савченко АА. Острые респираторные заболевания и особенности иммунного ответа у школьников. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(4):41–48. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-4-41-48>. Tepper EA, Taranushenko TE, Savchenko AA. Acute respiratory diseases and peculiarities of the immune response in schoolchildren. *Siberian Medical Review*. 2020;(4):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-4-41-48>.
4. Зырянова КС, Корнова НВ, Кормазов АМ, Белoshангин АС. Хронические заболевания лимфоглоточного кольца у детей: этиология, диагностика, клиника, принципы лечения. *Терапевт*. 2021;(3). <https://doi.org/10.33920/MED-12-2103-09>. Zyryanova KS, Kornova NV, Kormazov AM, Beloshangin AS. Chronic diseases of the lymphopharyngeal ring in children: etiology, diagnosis, clinical picture, principles of treatment. *Therapist*. 2021;(3). (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/MED-12-2103-09>.
5. Хмельницкая НМ, Безрукова ЕВ, Махмудов РЧ, Мкртчян ЛА. Клинико-морфологические особенности хронического тонзиллита у часто болеющих детей разных возрастных групп. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):41–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-41-45>. Khmel'nitskaya NM, Bezrukova EV, Makhmudov RCh, Mkrtchyan LA. Clinical and morphological features of chronic tonsillitis of frequently ill children of different age groups. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-41-45>.
6. Proenca-Modena JL, de Souza Cardoso R, Criado MF, Milanez GP, de Souza WM, Parise PL et al. Human adenovirus replication and persistence in hypertrophic adenoids and palatine tonsils in children. *J Med Virol*. 2019;91(7):1250–1262. <https://doi.org/10.1002/jmv.25441>.
7. Ivaska LE, Silvoniemi A, Mikola E, Puhakka T, Waris M, Vuorinen T, Jartti T. Herpesvirus infections in adenoids in patients with chronic adenotonsillar disease. *J Med Virol*. 2022;94(9):4470–4477. <https://doi.org/10.1002/jmv.27818>.
8. Понежева ЖБ, Гришаева АА, Попова ТИ. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр. *РМЖ*. 2019;(10):36–41. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshheyne_Barr/. Ponezheva ZhB, Grishaeva AA, Popova TI. Clinical forms of Epstein – Barr virus infection. *RMJ*. 2019;(10):36–41. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshheyne_Barr/.
9. Sun M, Niu X, Yang X, Chen X. Research status of Epstein Barr virus in children with adenotonsillar hypertrophy. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021;35(5):477–480. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2021.05.022>.
10. Hue SS, Oon ML, Wang S, Tan SY, Ng SB. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020;52(1):111–127. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.011>.
11. Покровская ЕМ, Халиуллина СВ, Красножен ВН, Маннанова ЭФ. Клинико-патогенетическое значение сочетанного инфицирования носоглотки детей золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами. *Российская ринология*. 2022;30(4):243–248. <https://doi.org/10.17116/rostrino202230041243>. Pokrovskaya EM, Khaliullina SV, Krasnozhenn VN, Mannanova EF. Clinical and pathogenetic significance of combined infection of the nasopharynx of children with Staphylococcus aureus and lymphotropic herpesviruses. *Russian Rhinology*. 2022;30(4):243–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino202230041243>.
12. Крюков АИ, Бессараб ТП, Царапкин ГЮ, Товмасын АС, Кишиневский АЕ, Агаев АГ. Инфекционный мононуклеоз в практике врача-оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(4):79–85. <https://doi.org/10.17116/otorino20218604179>. Kryukov AI, Bessarab TP, Tsarapkin GYu, Tovmasyan AS, Kishinevskiy AE, Agaev AG. Infectious mononucleosis in practice of otorhinolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(4):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218604179>.
13. Преображенская ЮС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2021;(18):100–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>. Preobrazhenskaya YuS, Drozdova MV, Ryzantsev SV. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring in children at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>.
14. McNeill E, Houston R. Diseases of the adenoids and tonsils in children. *Surgery (Oxford)*. 2021;39(9):617–624. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.08.003>.
15. Mashat GD, Tran HH-V, Urgessa NA, Geethakumari P, Kampa P, Parchuri R et al. The correlation between otitis media with effusion and adenoid hypertrophy among pediatric patients: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(11):e30985. <https://doi.org/10.7759/cureus.30985>.
16. Зайцева СВ, Застрожина АК, Куликова ЕВ. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(2):113–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-113-119>. Zaitseva SV, Zastrozhina AK, Kulikova EV. Acute tonsillitis in a pediatrician's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-113-119>.
17. Johnston JJ, Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. *Postgrad Med J*. 2018;94(1113):398–403. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135602>.
18. Vintilescu SB, Ioniță E, Stepan AE, Simionescu CE, Matei M, Stepan MD et al. Comparative clinicopathological aspects of chronic tonsillitis and adenoiditis in children. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(3):895–904. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.28>.

19. Карпова ЕП, Тулунов ДА, Карнеева ОВ, Поляков ДП. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин у детей: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1.
20. Açar G. Surgical anatomy of the tonsils. In: Sridharan G (ed). *Oral and Maxillofacial Surgery*. Intechopen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.93038>.
21. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155–160. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003>.
22. Соломай ТВ, Семенов ТА. Эпштейн–Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(4):265–277. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>.
Solomay TV, Semenenko TA. Epstein–Barr viral infection is a global epidemiological problem. *Voprosy Virusologii*. 2022;67(4):265–277. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>.
23. Ondrejka SL, Hsi ED. Chronic active Epstein-Barr virus infection: A heterogeneous entity requiring a high index of suspicion for diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(1):99–106. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13199>.
24. Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Bogusławska J. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e001710. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001710>.
25. Савлевич ЕЛ, Козлов ВС, Анготева ИБ. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммуномодуляторов при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология*. 2018;97(6):48–55. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-48-55>.
Savlevich EL, Kozlov VS, Angoteva IB. The present-day views of the role of palatine tonsils in the immune system and analysis of application of immunotropic drugs in chronic tonsillitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;97(6):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-48-55>.
26. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000433>.
27. Рязанская АГ, Юнусов АС. Проблема гипертрофии аденоидных вегетаций в условиях современной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(1):70–74. <https://doi.org/10.17116/otorino20228701170>.
Ryazanskaya AG, Yunusov AS. Hypertrophy of adenoid vegetation in modern treatment conditions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(1):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228701170>.
28. Таточенко ВК, Озерцовский НА. *Иммунопрофилактика-2018*. 13-е изд., расшир. М.: Боргес; 2018. 266 с. Режим доступа: <https://djvu.online/file/unGg8dAdADAP0>.
29. Заплатников АЛ, Гирина АА, Свиницкая ВИ, Леписева ИВ, Лешик МВ. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):284–291. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291>.
Zaplatnikov AL, Girina AA, Svintsitskaya VI, Lepiseva IV, Leshik MV. Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):284–291. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291>.
30. Красножен ВН, Цыплавков ДЭ, Покровская ЕМ, Халиуллина СВ, Маннанова ЭФ. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):12–20. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-1-12-20>.
Krasnozhen VN, Cyplakov DE, Pokrovskaya EM, Haliullina SV, Mannanova EF. Immunomorphological features of chronic adenoiditis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-1-12-20>.
31. Маркова ТП, Ярилина ЛГ, Чувилов ДГ, Чувилова АГ, Ким МН. Бактериальные лизаты в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(5):91–98. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-pediatrii>.
Markova TP, Yarina LG, Chuvirov DG, Chuvirova AG, Kim MN. Bacterial lysates in pediatrics. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(5):91–98. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-pediatrii>.
32. Заплатников АЛ, Гирина АА, Сугян НГ, Лазарева СИ, Дорошина ЕА, Кучина АЕ и др. Лечебно-профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата и перспективы его применения в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):113–119. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-113-119>.
Zaplatnikov AL, Girina AA, Sugyan NG, Lazareva SI, Doroshina EA, Kuchina AE et al. Therapeutic and prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate and prospects for its use in pediatric practice. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(2):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-113-119>.
33. Савенкова МС. Опыт применения бактериальных лизатов в клинической практике педиатра и оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(5):73–77. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/5/downloads/ru/030042-46682012518>.
Savenkova MS. The experience with the application of bacterial lysates in the clinical practice of a pediatrician and otorhinolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(5):73–77. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/5/downloads/ru/030042-46682012518>.
34. Janeczek K, Emeryk A, Rachel M, Duma D, Zimmer Ł, Poleszak E. Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate Administration Improves the Clinical Course of Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis in Children: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):453–462. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.025>.
35. Ревякина ВА, Астафьева НГ, Ильина НИ, Генне НА. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). 2-е изд., перераб. и доп. М.: РГ-Пресс; 2017. 80 с. Режим доступа: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Radar.pdf>.
36. Арутюнов АГ, Драгунов ДО, Соколова АВ. Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций. *РМЖ*. 2014;22(31):2176–2180. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Mesto_bakterialnykh_lizatov_v_terapii_recidiviruyushchih_bakterialnykh_infekciy/.
Arutyunov AG, Dragunov DO, Sokolova AV. The place of bacterial lysates in the treatment of recurrent bacterial infections. *RMJ*. 2014;22(31):2176–2180. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Mesto_bakterialnykh_lizatov_v_terapii_recidiviruyushchih_bakterialnykh_infekciy/.
37. Малахов АБ, Колосова НГ, Хабибуллина ЕВ. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2015;4(4):44–48. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_44.pdf.
Malakhov AB, Kolosova NG, Khabibullina EV. Bacterial lysates in programs for the prevention of respiratory infections in children. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;4(4):44–48. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_44.pdf.
38. Lee YK, Haam JH, Suh E, Cho SH, Kim YS. A Case-Control Study on the Changes in Natural Killer Cell Activity following Administration of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate in Korean Adults with Recurrent Respiratory Tract Infection. *J Clin Med*. 2022;11(11):3014. <https://doi.org/10.3390/jcm11113014>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Дроздова

Написание текста – Л.Е. Шаповалов, С.Н. Ларионова, М.В. Дроздова

Сбор и обработка материала – С.Н. Ларионова, Л.Е. Шаповалов

Анализ материала – М.В. Дроздова, Л.Е. Шаповалов, С.Н. Ларионова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Дроздова

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina V. Drozdova

Text development – Lev E. Shapovalov, Sofya N. Larionova, Marina V. Drozdova

Collection and processing of material – Sofya N. Larionova, Lev E. Shapovalov

Material analysis – Marina V. Drozdova, Lev E. Shapovalov, Sofya N. Larionova

Approval of the final version of the article – Marina V. Drozdova

Информация об авторах:

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, заведующая отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; m.drozdova@niilor.ru

Ларионова Софья Николаевна, врач-оториноларинголог детского хирургического отделения, научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; larionova33@rambler.ru

Шаповалов Лев Евгеньевич, врач-оториноларинголог, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; levlor97@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Head of the Department of Reconstructive Surgery, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; m.drozdova@niilor.ru

Sofya N. Larionova, Otorhinolaryngologist of the Pediatric Surgical Department, Researcher, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; larionova33@rambler.ru

Lev E. Shapovalov, Otorhinolaryngologist, Postgraduate Student, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; levlor97@mail.ru