

БАКТЕРИОФАГ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Насирова Г.Р., Турдиева Ш.Т.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт E: Shohidahon69@mail.ru.

✓ Резюме

Цель. Изучение целесообразности проведения бактериофаг терапии в амбулаторных условиях при остром тонзиллите детей и подростков.

Материалы и методы. Обследованы 128 детей от 3 до 14 лет с острым тонзиллитом. Проводили общеклинические исследования, фарингоскопию, бактериологическое исследование мазка из миндалин. Бактериофаг терапия проводилась с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (Pyobacteriophage complex liquid - PCL).

Результаты. Выявлено, что основными возбудителями острого тонзиллита у детей являлись бактерии *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* (от 24,2% до 42,2%). Проведение бактериофаг терапии привёл к снижению отёчности в миндалинах и общих интоксикационных признаков уже к 2-3 суткам лечения. В крови уровень лейкоцитов у 85,07% пациентов нормализовался на 4 сутки заболевания.

Вывод. Основным предиктором развития острого тонзиллита у детей является вирусная инфекция (75,8%), которая способствовала к усилению колонизации миндалин патогенной бактериальной флорой, в основном *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Применение бактериофажной терапии в консервативном лечении острого тонзиллита у детей способствует 1,4 раза быстрее купированию острого периода заболевания.

Ключевые слова: острый тонзиллит; дети; миндалина; бактерия; бактериофаг.

BACTERIOPHAGE THERAPY OF CHILDREN WITH ACUTE TONSILLITIS

Nasirova G.R., Turdieva Sh.T.,

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

✓ Resume

Aim. The study of the feasibility of conducting bacteriophage therapy on an outpatient basis in acute tonsillitis in children and adolescents.

Materials and methods. Examined 128 children from 3 to 14 years old with acute tonsillitis. Conducted general clinical research, pharyngoscopy, bacteriological examination of a smear of tonsils. Bacteriophage therapy carried out using a liquid complex pyobacteriophage (Pyobacteriophage complex liquid - PCL).

Results. It revealed that the main pathogens of acute tonsillitis in children were bacteria *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* (from 24.2% to 42.2%). Conducting bacteriophage therapy led to a decrease in swelling in the tonsils and general intoxication signs by 2-3 days of treatment. In the blood, the level of leukocytes in 85.07% of patients returned to normal on the 4th day of the disease.

Conclusion. The main predictor of the development of acute tonsillitis in children is a viral infection (75.8%), which contributed to increased colonization of the tonsils by the pathogenic bacterial flora, mainly *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. The use of bacteriophage therapy in the conservative treatment of acute tonsillitis in children contributes 1.4 times to the most rapid relief of the acute period of the disease.

Key words: acute tonsillitis; children; the tonsils; bacterium; bacteriophage.

БОЛАЛАРДА ЎТКИР ТОНЗИЛЛИТДА БАКТЕРИОФАГ ТЕРАПИЯ

Насирова Г.Р., Турдиева Ш.Т.,

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон.

✓ Резюме

Мақсад. Ўткир тонзиллитда болалар ва ўсмирларни амбулатория шароитида бактериофаг терапия ёрдамида даволашни мақсадга мувофиқлигини ўрганиш.

Восита ва услублар. Ўткир тонзиллит билан каслланаган 3 ёшдан 4 ёшгача бўлган 128 нафар болалар ўрганилди. Умум клиник текширувлар билан бир қаторда, фарингоскопия, томоқ муртак безлари шиллиқ қаватини бактериолок текшируви ўтказилди. Бактериофаг терапия суюқ комплекс пиобактериофаг (Pyobacteriophage complex liquid - PCL) иштирокида олиб борилди.

Натижалар. Болаларда ўткир тонзиллит чақирувчилари асосан *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pyogenes* (24,2% дан 42,2%гача) эканлиги аниқланди. Олиб борилган бактериофаг терапия муртак безларидаги шиши ва умумий интоксикация белгиларини давои 2-3 кунига камайишига олиб келиши аниқланди. Бунда қонда касалликни 4 кунда лейкоцитлар миқдори 85,07% беморларда миёраланди.

Хулоса. Болаларда ўткир тонзиллит асосий чақирувчиларидан бири вирусли инфекция (75,8%) бўлиб, у муртак безларини бактериал флора, асосан *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pyogenes* билан эгалланишига олиб келади. Амбулатория шароитида болаларда ўткир тонзиллитни даволашда консерватив даво жаворёнида бактериофаг терапия қўлланилиши, касалликни ўткир даврдан 1,4 марта тезроқ холис бўлишига ёрдам беради.

Калит сўзлари: ўткир тонзиллит; болалар; муртак бези; бактерия; бактериофаг.

Актуальность

Проблемалечения и профилактикиострых респираторных заболеваний у детей различных возрастов, иривзвивающиеся осложнения на их фоне всегда являлась одним из актуальных вопросов современной педиатрии [1,2]. На этом фоне вопрос своевременной диагностики детей с острым тонзиллитом является одним из актуальных направлений современной педиатрии [3,4]. Основным возбудителем острого тонзиллита являются вирусы, в последующем к ним присоединяются бактерии. По мнению А.Д.Ветровой (2014), у детей до 4 лет преобладает вирусная этиология в патогенезе заболевания и начиная с 4-летнего возраста преобладает *Streptococcuspyogenes*, который становится ведущей причиной острых тонзиллитов вплоть до 18 лет [5]. Среди бактерий наиболее значимым этиологическим агентом острого тонзиллита остаётся β -гемолитический стрептококк группы А [6,7], и другие бактерии играют решающую роль в течении клиники заболевания [8]. Бактериальная флора является одним из основных преморбидных фонов, являющихся причиной хронизации многих детских заболеваний [9,10]. При этом, изучение распространённости бактериальной флоры и их влияние на клиническое течение острого тонзиллита у пациентов детского возраста остаётся не до конца изученным вопросом современной отоларингологии.

Цель исследования.

Изучение целесообразности проведения бактериофаг терапии в амбулаторных условиях при остром тонзиллите детей и подростков.

Материалы и методы.

А.Дизайн исследования.

обследовали 128 детей в возрасте от 3 до 14 лет с клиникой острого тонзиллита. Клиническое исследование проводилось в поликлинических условиях, совместно в сотрудничестве с клиникой ТашПМИ. Перед клиническим исследованием было получено письменное разрешение на обследование больных детей, от родителей и опекунов.

В. Методы лабораторного исследования.

Всем обследуемым детям проводили общеклинические исследования, фарингоскопию. Одновременно всем пациентам проведено бактериологическое исследование мазка из миндалин (бак. посев) по стандартной методике. Также провели теста на определение вирусного поражения, в носоглоточных мазках по стандартной методике.

С. Метод бактериофаг терапии.

Комплексное амбулаторное лечение основывался на стандартных клинических рекомендациях, и носило симптоматический характер. Одновременно больным была назначена комплексная антибактериальная терапия с учётом возможного возбудителя в первые дни постановки диагноза. В последующем антибактериальная терапия корректировалась с учётом результатов бактериологического исследования. Одновременно группе пациентов из 67 больных проводили бактериофаг терапию, с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (*Pyobacteriophage-complexliqid* -PCL). PCL назначали по методомнебу-

лайзерной ингаляции, путём орошения слизистых нёбных миндалин. Ингаляция проводилось однократно в течении 5 дней, по 5 мл, длительностью до 10 минут.

Препарат вызывает специфический лизис бактерий *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных *Escherichiacoli*, *Proteusvulgaris*, *Proteusmirabilis*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Klebsiellapneumoniae*, *Klebsiellaoxytoca*.Препарат рекомендуется использовать при заболеваниях уха, горла, носа, дыхательных путей и легких - воспаления пазух носа, среднего уха, ангина, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, плеврит и других воспалительных заболеваниях. Выбор данного препарата была основана на основании бактериологического исследования.

Д. Статистический анализ.

Статистический анализ проводится на основе полученных результатов. Все анализы проводились с использованием разработанной нами статистической программы на основе Excel 2013 (MicrosoftOffice 2013). Программа является гибкой, с возможностями, подходящими для всех видов статистических расчетов, используемых в биомедицине. Сравнения между группами проводили с использованием средней группы населения в течение периода исследования. Во всех анализах $P \leq 0,05$ считается значимым.

Результат и обсуждения

А. Результаты изучения клинического проявления заболевания.

По нашим наблюдениям:у больных отмечалиодинофагию - 71,88% (n=92), отеком и покраснением миндалин - 92,19% (n=118), и возникновения миндальных экссудатов - 46,09% (n=59), шейной лимфаденопатии - 84,38% (n=108) и лихорадку более 38°C - 83,59% (n=107).

В ходе нашего исследования, в зависимости от стадии и внешнего вида миндалин нами определены следующие формы ОТ: катаральная форма - 65,63% (n=84) детей, фолликулярная - 22,66% (n=29), лакунарная - 11,72% (n=15) детей.

При клинико-лабораторном исследовании отмечали выраженный лейкоцитоз с нейтрофилёзом, на фоне ускорения СОЭ.

В. Результаты вирусологического и бактериально-го исследования.

Как показали наши исследования, предиктором развития острого тонзиллита у детей, в основном является вирусная инфекция (острое респираторное заболевание) - 75,8%, (n=97 из 128). Наличие вирусной инфекции были подтверждены в ходе проведения вирусного теста в носоглоточных мазках. Всем больным было проведено бактериологическое исследование. Исследования совместной колонизации бактерий и вирусного взаимодействия в патогенезе ОТ показали, что у пациентов чаще всего наблюдались следующие колонизации: *Staphylococcusaureus* (42,2%) *Streptococcuspneumoniae* (32,0%), *Haemophilusinfluenzae* (24,2%), *Haemophilusparainfluenzae* (18,8%), *Streptococcusanginosus* (10,9%), *Moraxellacatarrhalis* (9,4%), *Streptococcusdysgalactiaessp. equisimilis* (8,6%), *Streptococcusagalactiae* (3,1%), которые чаще всего встречались в виде совместной колонизации. По результатам исследования *Staphylococcusaureus*,

Streptococcus pyogenes и *Haemophilus influenzae*, с различными относительными пропорциями, были преобладающими видами, высеянными у пациентов с острым тонзиллитом, и инфекция стрептококкового ряда являлся доминирующим звеном (51,5%). Примерно у одной пятой таких пациентов *Staphylococcus aureus* был единственным патогенным агентом.

С. Результаты лечения.

Исходя из цели научного исследования. Все больные дети были разделены на 2 взаимно сравнимые группы.

1-я группа. Больные получали стандартное лечение - 47,66% (n=61).

2-я группа. Больные получали стандартное лечение и бактериофаг терапию - 52,34% (n=67).

Лечение детей с острым тонзиллитом основывалось на общих принятых клинических рекомендациях, и носило выраженный симптоматический характер. Одновременно больным была назначена комплексная антибактериальная терапия с учётом возможного возбудителя в первые дни постановки диагноза. В последующем антибактериальная терапия корректировалась с учётом результатов бактериологического исследования. Поскольку большинство патогенных микроорганизмов, вызывающих острый тонзиллит у детей, представляют собой организмы, продуцирующие бета-лактамазу, высокодозная терапия препаратами амоксициллина - являлся лечением первого выбора. Комплексное лечение проводилось совместно с отоларингологом, под визуальным контролем.

Основываясь на цели нашего исследования, пациентам на фоне стандартного лечения, применяли PCL, с первых дней заболевания по 5 мл ингаляционным путём. На фоне лечения отмечали: снижение отёчности в миндалинах уже к 2-3 суткам лечения, снижения общие интоксикационные признаки. В крови уровень лейкоцитов у 57 (85,07%) пациентов нормализовался к 4 суткам. У больных детей из 1-группы уровень на 4 сутки лечения уровень лейкоцитов нормализовался у 37 (60,66%) пациентов.

Дискуссия.

А. Особенности клинического проявления острого тонзиллита у детей.

Острый тонзиллит (по МКБ J03.0 - J03.9), является одним из наиболее распространённых отоларингологических патологических процессов детским и подростковом возрасте, имея ряд английских синонимов: тяжёлый тонзиллит, истинный тонзиллит, острая ангина, и относится к вирусному или бактериальному тонзиллиту.

Из-за множества переменных классификация уровней доказательности для различных подходов к лечению острого тонзиллита, данное заболевание требует разнообразной оценки [4]. Если эта потребность будет удовлетворена, можно ожидать, что в ближайшие годы терапевтические подходы будут иметь огромное значение [11]. Миндалины служат для приобретения иммунной системы и иммунной защиты путем презентации антигена, поэтому они содержат Т-лимфоциты, макрофаги и зародышевые центры В-лимфоцитов [12]. Они являются первой и наиболее доступной станцией системы лимфоидной ткани (MALT), связанной со слизистой оболочкой у человека [6,11]. Поскольку основная фаза иммунного приобретения продолжается до 6 лет, небные миндалины физиологически гиперпластичны в это время. За-

тем происходит инволюция, которая в основном проявляется в регрессии до 12 лет [7,10].

Как показали наши исследования, в поликлинических условиях катаральная форма острого тонзиллита диагностирована у 65,63% (n=84) детей, фолликулярная - 22,66% (n=29), лакунарная - 11,72% (n=15) детей, что указывает на преобладание катаральной формы острого тонзиллита среди амбулаторных пациентов.

В ходе клинического исследования, у 71,88% (n=92) больных констатировали монофагию. Некоторые авторы считают, что монофагию в течение 24-48 часов следует рассматривать как часть продромальных симптомов насморка из-за вирусной инфекции верхних дыхательных путей, с исключением из определения "острый тонзиллит" [8].

При клиническом осмотре данных больных отмечали, одновременно увеличение глоточных миндалин (аденоиды). Гиперплазия глоточной миндалины развивалась из увеличивающихся реакционных центров лимфатической ткани.

Как показали наши исследования, основными возбудителями острого тонзиллита у детей являлись бактерии *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae* (от 24,2% до 42,2%). Их совместная колонизация с *Moraxella catarrhalis*, по-видимому, увеличивает риск развития острого тонзиллита. 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 ? 1-интегрины. Одновременно с бактериальной группой определили наличие *Candida* sp. - 16,4% (n=21). Указывающее на роль миксинфекции при развитии острого тонзиллита у детей. По результатам исследования Belov B.S. (2018), основным возбудителем острого тонзиллита у детей является Group A Beta-Hemolytic *Streptococcus* (GABHS), и при лечении должно это учитываться [13].

В. Использование бактериофаг терапии.

В последние годы наблюдается усиление интереса к использованию бактериофагов в педиатрической практике. Имеются множество литературных данных указывающих на эффективность использования бактериофагов при лечении заболеваний дыхательных путей у детей [14;15]. Aizenshtadt A.A. et al. (2018), отмечают механизм действия фагов заключается в их интеграции в клетку бактерии и последующем взаимодействии с ее геномом, что может выражаться в лизогенном или литическом эффекте, определяемом природой бактериофага [1].

По итогам нашего наблюдения, многофакторное развитие происходит в то время, когда происходит застой секрета из-за воспалительных процессов и гиперплазии ткани, способствующей дальнейшему воспалению. Таким образом, у данных больных вирусы вызвали иммунную и воспалительную реакцию в верхних дыхательных путях, а бактериальная суперинфекция привела к развитию острого тонзиллита.

Аналогичного мнения придерживаются Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. (2015), указывая что преимуществом лечебных бактериофагов является их

высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, минимальный риск развития нежелательных явлений и отсутствие аллергических реакций [15].

В ходе лечения, отмечали быстрее улучшение состояние больных детей из второй группы исследуемых. При сопоставлении с первой группой клиническое улучшение состояния больных отмечался 1,4 раза быстрее у детей, получавших бактериофаг терапию.

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

Вывод

Основным предиктором развития острого тонзиллита у детей является вирусная инфекция (75,8%), которая способствует усилению колонизации миндалин патогенной бактериальной флорой. При этом в 66,4% случаев отмечается совместная колонизация нескольких бактерий, в основном *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*, с различными относительными пропорциями. Применение бактериофаговой иммунотерапии в консервативном лечении острого тонзиллита у детей способствует в 1,4 раза быстрее купированию острого периода заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Aizenshtadt AA, Sadovnikova IV. The use of bacteriophages in the treatment of upper respiratory tract diseases in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2018, 2: 47-51. 2018; 13(2): 49-53. doi: 10.20953/1817-7646-2018-2-49-53
2. Мурашко А.О., Смолина О.О., Долгих С.С. Комплексный подход к профилактике острого тонзиллита в образовательных учреждениях // *Наука молодых - Eruditio Juvenium*. 2019. - № 2. - С. 211-222.
3. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Куликова Е.В. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра // *Медицинский совет*. 2019. - № 2. - С. 113-119.
4. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Чашина И.Л. Острый тонзиллит у детей: принцип "раз - и готово!" // *Медицинский совет*. 2018. - № 2. - С. 117-123.
5. Ветрова А.Д. Острый тонзиллит у детей: точка зрения педиатра // *Педиатрическая фармакология*. 2014. - № 2. - С. 61-65.
6. Горбачева Е.В., Николаев А.М. Оценка рациональности антибактериальной терапии острого тонзиллита у детей и возможности ее оптимизации // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019. - № 1. - С. 27-30.
7. Palkola NV, Blomgren K, Pakkanen SH, Puohiniemi R, Kantele JM, 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. doi:10.1371/journal.pone.0154594
8. Georgalas C.C., Tolley N.S., Narula A. Tonsillitis. *ClinEvid (Online)* 2009 Oct26;2009:112.
9. Турдиева Ш.Т. Влияние энтеральной оксигенотерапии на хеликобактериоз при реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 4. С. 69-72. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-69-72
10. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc07. doi:10.3205/cto000110
11. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, et al. Infectious Diseases Society of America. 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 Nov;55(10):e86-102. doi: 10.1093/cid/cis629
12. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;72:20-24. doi: 10.1159/000324588.
13. Belov B.S. Group A Streptococcal Pharyngeal Infections: Diagnosis and Rational Antibacterial Therapy. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018. № 5-6: 68-75. doi:10.24411/0235-2990-2018-00026.
14. Aleshkin AV, Experience in using therapeutic bacteriophages in patients with purulent-inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *MedicinskySovet*. 2015, 16: 97-100.
15. Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М.. "Возможности использования бактериофагов в лечении инфекционных заболеваний лор-органов у детей" *Медицинский совет*, по. 6, 2015, pp. 34-37.

Заявление о конфликте интересов.

Исследование, описанное в статье, не финансируется спонсорами и не является частью гранта. Исследования проведены среди детей и подростков школьного возраста, в амбулаторных условиях. Исследования проведены с согласия родителей и опекунов. Для соблюдения этических норм, имеется письменное согласие родителей. Применение данного препарата в педиатрии согласовано с Этическим Комитетом РУз.

Поступила 09.09. 2020