

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ БАКТЕРИОФАГ-ТЕРАПИИ НА МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ



Ш.Т. Турдиева, Д.К. Ганиева, Г.Р. Насирова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Резюме. Целью исследования являлось изучение влияния ингаляционной бактериофаг-терапии на мукозальный иммунитет ротовой полости у детей с острым тонзиллитом. *Материалы и методы.* Были обследованы 212 пациентов от 4 до 15 лет с острым тонзиллитом и 110 практически здоровых детей аналогичного возраста. Методы исследования включали расчет коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), в периферической крови, саливадиагностику с определением секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и провоспалительного цитокина (TNF α). Учитывая схему проводимого лечения, пациенты были разделены на взаимосравнимые группы: в первую группу вошли пациенты с острым тонзиллитом, получавшие стандартное общепринятое лечение в зависимости от клинической формы патологии, без применения бактериофаг-терапии — $n = 107$ (50,5%), во вторую группу — пациенты, которым одновременно со стандартной общепринятой схемой лечения проводили курс нейбулайзерной бактериофаг-терапии с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (PCL) (НПО «Микроген», Россия) — $n = 105$ (49,95%). *Результаты.* На фоне использования бактериофаг-терапии на 6 сутки лечения отмечается повышение уровня sIgA у пациентов младшего возраста — до 97,2%, у пациентов старшего возраста — до 97,2% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). При этом у пациентов, получавших только стандартное лечение, данные показатели составили 75,8 и 81,6% соответственно ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). Разница между двумя исследуемыми группами составила: в младшей возрастной подгруппе — 21,4%, в старшей возрастной подгруппе — 16,1% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе), что указывает на более эффективное действие препарата у пациентов младшей возрастной группы. Аналогичные изменения наблюдаются при анализе показателей провоспалительного цитокина (TNF α). *Выводы.* По результатам исследования, использование ингаляционной бактериофаг-терапии в комплексном лечении детей с острым тонзиллитом способствует укорочению периода общих и местных клинических проявлений заболевания в 1,4 раза, и улучшению показателей местного иммунитета в среднем от 5,7 до 16,1%.

Ключевые слова: дети, острый тонзиллит, бактериофаг-терапия, секреторный иммуноглобулин А, провоспалительные цитокины, ротовая полость.

INFLUENCE OF INHALED BACTERIOPHAGE THERAPY ON ORAL MUCOSAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH ACUTE TONSILLITIS

Turdieva Sh.T., Ganieva D.K., Nasirova G.R.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. The study aimed to assess the effect of inhaled bacteriophage therapy on oral mucosal immunity in children with acute tonsillitis. *Materials and methods.* We examined 212 patients aged 4 to 15 years old with acute tonsillitis and 110 age-matched apparently healthy children. Research methods: calculating the Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR),

Адрес для переписки:

Турдиева Шохида Толкуновна
100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, 223,
Ташкентский педиатрический медицинский институт.
Тел.: +998 93 587-25-70. E-mail: shohidahon69@mail.ru

Contacts:

Shokhida T. Turdieva
100140, Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol str., 223,
Tashkent Pediatric Medical Institute.
Phone: +998 93 587-25-70. E-mail: shohidahon69@mail.ru

Для цитирования:

Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Насирова Г.Р. Влияние ингаляционной бактериофаг-терапии на мукозальный иммунитет ротовой полости у детей с острым тонзиллитом // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 939–946. doi: 10.15789/2220-7619-IOI-2081

Citation:

Turdieva Sh.T., Ganieva D.K., Nasirova G.R. Influence of inhaled bacteriophage therapy on oral mucosal immunity in children with acute tonsillitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 939–946. doi: 10.15789/2220-7619-IOI-2081

© Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Насирова Г.Р., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-IOI-2081>

saliva diagnostics — secretory immunoglobulin A (sIgA) and the pro-inflammatory cytokine (TNF α). Taking into account the scheme of the treatment, the patients were divided into mutually comparable groups: the first group included patients with acute tonsillitis who received the standard generally accepted treatment depending on the clinical form of the pathology, without using bacteriophage therapy — $n = 107$ (50.5%), the second group — patients receiving a course of bacteriophage therapy — $n = 105$ (49.95%), nebulizer bacteriophage therapy using liquid complex pyobacteriophage (PCL) (Microgen, Russia) from the first days of the disease along with standard treatment. *Results.* During bacteriophage therapy, on the 6th day of treatment, an increased sIgA level up to 97.2% was observed particularly in younger and adolescent patients up to 97.2% ($p \leq 0.05$). At the same time, this parameter reached 75.8% and 81.6%, respectively ($p \leq 0.05$), in patients who received only standard treatment. The following difference between the two study groups was observed: between patients in the younger age subgroup — 21.4%, in the older age subgroup -16.1% ($p \leq 0.05$ relative to control group), which indicates a more effective drug-related effect in patients from the younger age group groups. Similar changes are observed while analyzing level of the pro-inflammatory cytokine (TNF α). *Conclusion.* The use of inhaled bacteriophage therapy in the combination treatment of children with acute tonsillitis helps to shorten the period of general and local clinical manifestations of the disease by 1.4-fold and improve mean local immunity from 5.7% up to 16.1% ($p \leq 0.05$).

Key words: children, acute tonsillitis, bacteriophage therapy, secretory immunoglobulin A, proinflammatory cytokines, oral cavity.

Введение

Острый тонзиллит (ОТ) у детей остается одной из важных проблем педиатрии и первичного звена здравоохранения. Актуальность данной проблемы связана с увеличением количества выявления данной патологии среди детей всех возрастных групп. При этом обращаемость за первичной амбулаторно-поликлинической помощью детей с клинической картиной ОТ доходит до 75% в зависимости от погодных условий [4]. Основную часть этих пациентов составляют дети, входящие в группу «часто болеющих детей» (ЧБД). Особенностью этой группы является снижение иммунитета, проявляющееся частыми обострениями соматических заболеваний. В то же время большая часть инфекционных заболеваний детского возраста проявляется картиной острого тонзиллита [8]. В связи с этим изучение мукозального иммунитета ротовой полости у детей является актуальным для современной педиатрии. Измерение слюнных биомаркеров может предоставить важную информацию об активности местного иммунитета и эффективности выбранной терапевтической тактики [16].

В то же время стандартные методики изучения иммунитета у детей являются инвазивными, что может отрицательно повлиять на психологический статус пациента. Кроме того, взятие венозной крови для проведения иммунологического исследования не всегда доступно в амбулаторно-поликлинических условиях. Поэтому использование слюны пациента для оценки иммунного статуса ротовой полости у детей является более приемлемым.

Материалы и методы

Дизайн исследования базировался на рандомизированном контролируемом методе научного исследования. Само исследование состояло из нескольких этапов: начального, основ-

ного (исследовательского) и заключительного. На начальном этапе были проведены: разработка критериев отбора детей с ОТ; оформление и согласование договоров по проведению клиничко-лабораторных и инструментальных исследований в клинических условиях. Также были составлены договоры с городскими и сельскими семейными поликлиниками, частными диагностическими медицинскими центрами на проведение иммунологических лабораторных исследований. На втором, основном (исследовательском), этапе были выполнены клиничко-лабораторные и иммунологические исследования. На заключительном этапе была проведена интерпретация полученных клиничко-лабораторных данных, а также статистическая обработка результатов исследования.

Критерии отбора пациентов. Критериями включения в исследуемые группы являлись: возраст от 4 до 15 лет, ОТ (основные исследуемые группы) или его отсутствие (контрольная группа), отсутствие сопутствующих инфекционных и неинфекционных заболеваний, влияющих на «чистоту» иммунологического исследования.

Критериями исключения являлись: возраст младше 4 лет и старше 15 лет; наличие хронических соматических или острых инфекционных заболеваний; отягощенный иммуноаллергический фон (диатезы, аномалии конституции, поллинозы и т. д.); наличие психосоматических и неврологических нарушений.

Разделение пациентов на группы. Нами были обследовано 212 детей и подростков с ОТ в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст $9 \pm 2,4$ лет, $p \leq 0,01$), а также 110 практически здоровых детей и подростков аналогичного возраста, составившие контрольную группу.

С целью достижения достоверности исследования, а также учитывая схему проводимого лечения, пациенты были разделены на две сопоставимые группы:

В первую группу вошли пациенты с ОТ, получавшие стандартное общепринятое лечение в зависимости от клинической формы патологии, без применения бактериофаг-терапии — $n = 107$ (50,5% из 212) (стандартное лечение см. далее).

Во вторую группу вошли пациенты, у которых стандартная общепринятая схема лечения была дополнена курсом бактериофаг-терапии (PCL) — $n = 105$ (49,95% из 212).

Учитывая влияние возрастных особенностей на результат иммунологических исследований, каждая группа, с свою очередь, была подразделена на две возрастные подгруппы:

- дети младшего возраста: от 4 до 8 лет (8 лет 11 месяцев, 29 дней от рождения);
- дети и подростки от 9 до 15 лет.

Данное возрастное деление проводилось с учетом рекомендаций ВОЗ «A Healthy Start in Life: Report of the Global Consultation on Child and Adolescent Health and Development, 2013» (WHO/CAH/02.15) и «Communicable diseases among children» (<https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/communicable-diseases-among-children>), в которых говорится, что дети до 9 лет наиболее подвержены инфекционным заболеваниям и требуют особого внимания, что подтверждается документом ВОЗ «Investing in our future: a comprehensive agenda for the health and well-being of children and adolescents» (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350239>).

Методы исследования. Общие клинические исследования проводились в амбулаторно-поликлинических условиях. Учитывая характер патологии изначально дети были обследованы нами совместно с инфекционистом, а затем — узкими специалистами (детский отоларинголог, эндокринолог, невропатолог). Всем пациентам выполняли: общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой и расчетом коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам — NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio). Иммунологическое исследование основывалось на изучении мукозального иммунитета (саливадиагностика) с количественным определением секреторного иммуноглобулина А (sIgA, мкг/мл) и провоспалительного цитокина TNF α . Слюна у детей собиралась в стерильную пробирку в первой половине дня, не ранее чем через 2 ч после последнего приема пищи и через 30 мин после полоскания ротовой полости охлажденной кипяченной водой. Выбор данного метода основывался на возрастных особенностях пациентов, неинвазивности процедуры, а также доступности исследования в амбулаторно-поликлинических условиях.

Количественное определение sIgA проводили с помощью иммуноферментного ана-

лиза (ИФА) в образцах смешанной слюны. Использовали диагностический набор реагентов «sIgA ELISA Kit» (ELISA, Immundiagnostik AG, Германия) и диагностический набор реагентов для иммуноферментного определения sIgA в биологических жидкостях «Секреторный IgA-ИФА» (Хема Со. Ltd., Россия). Определение TNF α в слюне основывалось на методе твердофазного «сэндвич»-варианта ИФА и выполнялось с использованием наборов производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия) с применением моно- и поликлональных антител к TNF α . При этом саливадиагностику проводили непосредственно в день обращения в поликлинику, на 3 и 6 сутки терапии. Бактериологическое исследование проводили в день обращения и на 10 сутки от начала лечения, с учетом антибиотикотерапии.

Методы лечения. Комплексное амбулаторное лечение основывалось на стандартных клинических рекомендациях и носило симптоматический характер. При выборе комплексного консервативного лечения детей с ОТ опирались на Клинические рекомендации Союза педиатров России (от 04.08.2020) «Острый тонзиллит и фарингит у детей» (<https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php>).

Схема лечения включала в себе немедикаментозные и медикаментозные методы терапии. Немедикаментозная терапия включала постельный режим с изоляцией пациента, щадящую молочно-растительную и витаминизированную диету, а также обильное питье. Медикаментозная терапия состояла из местной терапии в комплексе с жаропонижающей, антигистаминной, антимикотической и витаминотерапии. Особое внимание уделялось антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. По результатам бактериального посева из зева при необходимости мог быть осуществлен переход на более эффективный препарат. При этом, на основании клинических рекомендаций, антибиотиком первого ряда являлся Амоксициллин в дозе 50 мг/кг/сут в 2 приема.

Рекомендуемую нами бактериофаг-терапию проводили с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (Pyobacteriophage complex liquid — PCL, производства НПО «Микроген», Россия). PCL назначали путем орошения поверхности небных миндалин с помощью небулайзерной ингаляции. Небулайзерная ингаляция длительностью до 10 мин проводилась с первых дней заболевания в домашних условиях, в первой половине дня, однократно, в течение 5 дней, введением 5 мл PCL.

Выбор препарата PCL основывался на широком диапазоне воздействия бактериофа-

га. В частности, препарат способен вызывать специфический лизис бактерий *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Данный препарат рекомендуют использовать при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей, плевритах и других воспалительных заболеваниях. Особенностью препарата является то, что пиобактериофаг не влияет на другие виды бактерий и, как следствие, не нарушает естественную микрофлору ротоглотки.

Статистическая обработка полученных результатов клиничко-лабораторного исследования проводилась с использованием разработанной нами статистической программы на основе Excel 2013 (Microsoft Office 2013).

Сравнения между группами проводили с использованием средней группы населения в течение периода исследования. Во всех анализах $p \leq 0,05$ считается значимым.

Этические аспекты исследования. Для проведение клинических и лабораторных исследований детей в амбулаторных условиях получено разрешение Этического Комитета при Министерстве Здравоохранения РУз (протокол № 1/10-1484 от 27.02.2021). Исследование зарегистрировано на сайте <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682964?cntry=UZ&draw=2&rank=3> (ID:NCT 04682964). Перед клиническими исследованиями было получено письменное разрешение на обследование больных детей и подростков от их родителей (опекунов), которое было прикреплено к амбулаторной карте развития ребенка.

Результаты

Исходя из поставленной перед нами задачи, было проведено иммунологическое обследование детей и подростков с ОТ до и после комбинированного лечения. Учитывая возрастные особенности пациентов и рекомендацию Американской академии отоларингологии — хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery (AAO-HNS)) от 2019 г. (<https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-guidelines/tonsillectomy-in-children-update>), нами проведена неинвазивная диагностика иммунологического статуса у детей с ОТ, предполагающая исследование мукозального иммунитета (секреторного иммуноглобулина А — sIgA и провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа — TNF α) в слюне.

Саливадиагностика является одним из современных неинвазивных методов обследования детей, позволяющих диагностировать и прово-

дить мониторинг лечения острых и хронических заболеваний у данной категории населения.

При этом sIgA является полимером (в основном димером), ковалентно связанным с эпителиальным гликопротеином — «секреторным компонентом», и является диагностически значимым показателем эффективности проводимой терапии. В частности, по данным наших исследований, уровень sIgA меняется в зависимости от тактики лечения, возраста и пола пациентов (табл. 1).

Было определено, что в контрольной группе — у детей старшей возрастной подгруппы по отношению детям младшей возрастной подгруппы уровень sIgA составил $128,08 \pm 10,074$ против $99,49 \pm 4,447$ мкг/мл (или в 1,3 раза больше, $p \leq 0,05$), также у девочек в среднем на 2% содержание sIgA ($p \geq 0,05$) превышает аналогичный показатель у мальчиков.

По результатам наших исследований, у пациентов с ОТ в первые сутки заболевания (в остром периоде) в среднем наблюдается снижение sIgA до 40,9% у детей младшего возраста и до 41,9% у детей старшего возраста по отношению к контрольной группе детей ($p \leq 0,05$).

На фоне комбинированного лечения с использованием бактериофаг-терапии отмечается повышение содержания sIgA на 6 сутки лечения, в частности, у пациентов младшего возраста до 97,2%, у пациентов старшего возраста до 97,7% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). При этом у пациентов, получавших только стандартное лечение, данные показатели составили 75,8 и 81,6% соответственно ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). Разница составила: между пациентами младшей возрастной подгруппы — 21,4%, старшей возрастной подгруппы — 16,1% ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе), что указывает на более высокоэффективное действие препарата у пациентов младшей возрастной группы.

Аналогичные изменения отмечали при анализе результатов исследования провоспалительного цитокина TNF α (тумор-некротический фактор), который, являясь внеклеточным белком и многофункциональным провоспалительным цитокином, синтезируется моноцитами и макрофагами и играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа.

Главными стимуляторами секреции TNF α являются вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма (например, липополисахариды грамотрицательных бактерий).

Кроме того, роль стимуляторов TNF α могут выполнять и другие цитокины, вырабатываемые иммунными клетками: интерлейкины, интерфероны. У пациентов с ОТ до начала медикаментозного лечения отмечается высо-

кий уровень TNF α , указывающий на мобилизацию клеточного иммунитета (моноцитов и макрофагов).

Изучение TNF α в слюне у пациентов с ОТ дает возможность оценить функционирование и ответную реакцию иммунной системы у данных пациентов, и одновременно с этим прогнозировать эффективность проводимой терапии.

Как показали наши исследования, в процессе лечения отмечалось поэтапное снижение уровня TNF α . В частности на 3 сутки лечения у детей из первой возрастной группы на фоне ингаляционной бактериофаг-терапии отмечали снижение TNF α до $9,48 \pm 0,847$ пг/мл, что в среднем на 11,7% ниже по сравнению с аналогичным показателем у пациентов второй обследуемой группы ($10,71 \pm 1,041$ пг/мл, $p \leq 0,05$). При этом на 6 сутки лечения данный показатель составил 16,9% ($8,18 \pm 0,690$ пг/мл против $9,85 \pm 0,957$ пг/мл соответственно, $p \geq 0,05$). Следовательно, к 6 суткам медикаментозного лечения, эффективность влияния бактериофаг-терапии на мобилизацию клеточного иммунитета более ощутима. На этом фоне среди пациентов из второй возрастной подгруппы на 3 сутки лечения различие между двумя обследуемыми группами составило — 5,7%, на 6 сутки — 4,1% ($p \geq 0,05$). Полученные данные указывают на поэтапное снижение TNF α у детей старшей возрастной подгруппы на фоне сохранения высокого уровня TNF α по отношению к контрольной группе (табл. 2).

Как показали исследования, уровень TNF α повышается по отношению к контрольной группе в среднем до 75% (от 73,0 до 75,15%; $p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе). Уровень TNF α у детей младшей возрастной подгруппы из группы контроля составил $7,06 \pm 0,333$ пг/мл, у детей старшей возрастной подгруппы — $8,21 \pm 0,796$ пг/мл, при этом достоверных различий в содержании данного цитокина между мальчиками и девочками не отмечено.

Различия в количестве TNF α между двумя возрастными подгруппами детей составляет 14%, и варьируется в среднем от $6,94 \pm 0,349$ до $8,29 \pm 0,840$ пг/мл.

В то же время, у пациентов первой исследуемой группы данный показатель на 6 сутки исследования варировал в среднем от $7,94 \pm 0,543$ до $10,33 \pm 0,746$ пг/мл (в зависимости от возраста), у детей второй исследуемой группы — от $9,71 \pm 0,951$ до $10,38 \pm 0,628$ пг/мл ($p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение бактериофаг-терапии в комплексном лечении у детей с ОТ способствует более быстрому достижению эффективности медикаментозной терапии (в среднем в 1,4 раза). Это подтверждается результатами иммунологического исследования.

Таблица 1. Уровень SigA у детей с острым тонзиллитом до и в процессе лечения (мкг/мл)
Table 1. SigA level in children with acute tonsillitis before and during treatment ($\mu\text{g/ml}$)

	Контрольная группа (n=110)		I обследуемая группа (n=107)						II обследуемая группа (n=105)					
	Control group (n=110)		4–8 лет		9–15 лет		4–8 лет		9–15 лет		4–8 лет		9–15 лет	
	4–8 лет	9–15 лет	До лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	До лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	До лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	До лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days
Мальчики Boys	99,16± 3,737	127,33± 11,043 ^{4*}	57,94± 5,756*	72,15± 4,920	96,91± 7,437*	73,90± 6,236*	94,08± 4,980*	124,99± 6,260*	58,53± 5,754 ^{3*}	64,39± 6,329 ^{3*}	74,04± 7,278 ^{**}	73,71± 4,958 ^{**3*}	81,08± 5,454 ^{**3*}	103,74± 3,657 ^{**}
Девочки Girls	99,81± 5,164	128,87± 10,074 ^{4*}	59,26± 4,765*	71,11± 5,718*	96,51± 4,413*	75,84± 4,684*	95,96± 3,240*	125,15± 4,199*	59,73± 5,406 ^{**3*}	65,71± 5,947 ^{**3*}	77,24± 5,467 ^{**}	74,77± 4,760 ^{**3*}	84,05± 3,456 ^{**3*}	105,49± 3,951 ^{**}
Всего Total	99,49± 4,447	128,08± 10,541 ^{4*}	58,54± 5,425*	71,68± 5,115*	96,73± 6,045*	74,63± 5,770*	94,79± 4,255*	125,05± 5,477*	59,06± 5,735 ^{**3*}	64,97± 6,306 ^{**3*}	75,45± 6,721 ^{**}	74,15± 4,863 ^{**3*}	82,31± 4,663 ^{**3*}	104,46± 3,855 ^{**}

Примечание. * — $p \leq 0,05$ показатель достоверности 1 и 2 обследуемых групп к контрольной группе; ** — $p \geq 0,05$ показатель достоверности результатов 2-й обследуемой группы к 1-й обследуемой группе; *** — $p \leq 0,05$ показатель достоверности результатов 2-й контрольной группы к 1-й контрольной группе.
Note. * — $p \leq 0,05$ reliability indicator of the Group I and Group II to the control group; ** — $p \geq 0,05$ reliability indicator of the Group I to the Group I; *** — $p \leq 0,05$ reliability indicator of the Group II to the Group II to the Control Group I.

Таблица 2. Уровень TNF α у детей с острым тонзиллитом до и в процессе лечения (пг/мл)
 Table 2. TNF α level in children with acute tonsillitis before and during treatment (pg/ml)

	I обследуемая группа (n=107) Group I (n=107)				II обследуемая группа (n=105) Group II (n=105)					
	4–8 лет 4–8 years		9–15 лет 9–15 years		4–8 лет 4–8 years		9–15 лет 9–15 years			
	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	до лечения before treatment	3 сутки 3 days	6 сутки 6 days	
Контрольная группа (n=110) Control group (n=110)										
4–8 лет 4–8 years	7,18± 0,270	8,29± 0,8404*	9,69± 0,865*	12,44± 1,259*	11,57± 0,836*	10,33± 0,746*	12,63± 1,236* ^{3*}	10,52± 1,030* ^{3*}	9,71± 0,951* ^{**}	10,38± 0,628* ^{**}
Мальчики Boys	8,11± 0,349	8,11± 0,7454*	9,22± 0,766*	11,93± 1,036*	11,28± 0,583*	9,16± 0,473*	12,03± 1,189* ^{3*}	10,94± 1,081* ^{3*}	10,03± 0,991* ^{**}	10,24± 0,629* ^{**}
Девочки Girls	7,06± 0,333	8,21± 0,7964*	9,48± 0,847*	12,21± 1,195*	11,46± 0,759*	9,89± 0,800*	12,36± 1,283* ^{3*}	10,71± 1,041* ^{3*}	9,85± 0,957* ^{**}	10,32± 0,636* ^{**}
Всего Total										

Примечание. * — $p \leq 0,05$ показатель достоверности 1 и 2 обследуемых групп к контрольной группе; ** — $p \geq 0,05$ показатель достоверности результатов 2-й обследуемой группы к 1-й обследуемой группе;

^{3*} — $p \leq 0,05$ показатель достоверности результатов 2-й обследуемой группы к 1-й обследуемой группе; ^{4*} — $p \leq 0,05$ показатель достоверности результатов 2-й контрольной группы к 1-й контрольной группе.

Note. * — $p \leq 0,05$ reliability indicator of the Group I and Group II to the control group; ** — $p \geq 0,05$ reliability indicator of the Group II to the Group I; ^{3*} — $p \leq 0,05$ reliability indicator of the Group II to the Group I; ^{4*} — $p \leq 0,05$ reliability indicator of the Control Group II to the Control Group I.

Обсуждение

В последние годы наблюдается рост интереса к применению бактериофагов не только в педиатрической практике, но и в других областях медицины [1, 7]. Имеется множество научных данных о высокой эффективности бактериофаг-терапии на фоне проведения лечебно-оздоровительных мероприятий при заболеваниях верхних и нижних отделов дыхательных путей у детей [5]. В частности, Гаделия М.В. (2021) отмечает, что действие фагов основано на их способности проникать внутрь клетки патогенных бактерий, вступать во взаимодействие с их геномом, оказывать литический эффект на ядро бактериальной клетки [3].

Следует отметить, что в процессе воспаления при ОТ на фоне застоя секрета и гиперплазии ткани в слизистой происходят многофакторные морфо-функциональные изменения. То есть, как показали наши исследования, у больных ОТ первоначально вирусы вызывают иммунную и воспалительную реакцию в верхних отделах дыхательных путей, а бактериальная суперинфекция приводит к развитию или к усугублению ОТ.

Аналогичного мнения придерживаются Никифорова Г.Н. и 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 [5].

Применение аэрозольных ингаляторов (спреи) для орошения слизистой оболочки глотки высокоэффективно, обеспечивает длительное воздействие непосредственно на пораженную слизистую оболочку. Единственным ограничением к применению аэрозолей является возраст до 3 лет [6]. Использование нами ингаляционной (небулайзерной) бактериофаг-терапии способствовало более глубокому проникновению препарата в слизистую оболочку дыхательных путей [14].

На основании полученных данных можно заключить, что использование ингаляционной бактериофаг-терапии способствует снижению диссимилиации условно-патогенной и патогенной бактериальной флоры при ОТ у детей.

Исследование Sweere J.M. и соавт. (2019) показало, что фаги способны ингибировать опосредованный дендритными клетками процессинг и презентацию антигена, что, как было показано на моделях мышей, увеличивает выживаемость кожных трансплантатов [13]. Это же исследование продемонстрировало способность фагов подавлять продукцию других воспалительных цитокинов, таких как IL-2, TNF α и IFN γ . С другой стороны, исследования Tetz и соавт. (2016) [15] по-

казали, что пероральное введение коктейля фагов может увеличить проницаемость слизистых за счет фармакокинетического взаимодействия со слизистой, и результаты медикаментозного лечения были положительными за счет выраженного антибактериального эффекта бактериофагов.

Основным классом антител в слюне является sIgA, который вырабатывается в плазматических клетках слюнных желез [10] и является частью первой линии защиты от патогенов, попадающих в ротоглотку, а также предотвращает прилипание патогена к тканям хозяина и связывает бактерии с муцинами, что увеличивает бактериальный клиренс за счет экскреции слюны [10]. Существует ряд исследований диагностической значимости sIgA [2, 15], в частности использование данного иммуноглобулина как маркера воспалительных заболеваний полости рта. Tziga D. и соавт. (2018) была изучена нейроэндокринная регуляция синтеза и секреции sIgA, а также их влияние на состояние здоровья полости рта. Более того, было продемонстрировано, что психологический и физический стресс на фоне заболевания может отразиться на концентрации sIgA [16], что мы и наблюдаем у детей с ОТ. Нами было отмечено, что у практически здоровых детей из старшей возрастной подгруппы уровень sIgA в 1,3 раза превосходил аналогичный показатель у детей младшей возрастной подгруппы ($p \leq 0,05$). При этом у пациентов с ОТ наблюдается снижение sIgA в остром периоде заболевания на 40,9–42% ($p \leq 0,05$). На фоне комбинированного лечения с использованием бактериофаг-терапии отмечается постепенное повышение sIgA, достигающее к концу лечения 97,2% по отношению к контрольной группе наблюдаемых ($p \leq 0,05$). При этом у пациентов, получавших только стандартное лечение, данные показатели составили в среднем 75,8% ($p \leq 0,05$).

Имеется также научные данные указывающие, что sIgA играет важную роль в защите верхних дыхательных путей от инфекции, обеспечивая эффективную микробную агглютинацию и нейтрализацию вируса [9, 17]. В многочисленных исследованиях были предприняты попытки сопоставить уровни sIgA в слюне при различных

системных заболеваниях полости рта, таких как носительство, заболевания пародонта, а также при таких состояниях как аденоидная гиперплазия, секреторный средний отит и т. д. [11].

Следует отметить, что, будучи важным резервуаром В-клеток человека, миндалина служит платформой для изучения секреторного иммунитета у пациентов в воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей [12]. Кроме того, данные авторы указывают, что TNF α является необходимым аутокринным фактором роста В-клеток. В частности, гипертрофированные миндалины при стимуляции продуцируют значительное количество TNF α — до 52,4% по отношению к неповрежденной ткани.

При этом, как показали наши исследования, в процессе терапии наблюдается поэтапное снижение исходно высокого уровня TNF α . В частности, на 3 сутки лечения у детей из первой возрастной подгруппы на фоне ингаляционной бактериофаг-терапии отмечали снижение TNF α до 11,7% по отношению к пациентам из аналогичной возрастной подгруппы из второй обследуемой группы ($9,48 \pm 0,847$ против $10,71 \pm 1,041$ пг/мл, $p \leq 0,05$), и на 6 сутки лечения до 16,9% ($8,18 \pm 0,690$ против $9,85 \pm 0,957$ пг/мл, $p \geq 0,05$), что указывает на эффективность бактериофаг-терапии за счет усиление клеточного иммунитета. Аналогичные изменения отмечали и у пациентов из второй возрастной подгруппы (5,7 и 4,1% соответственно, $p \geq 0,05$).

Следовательно, изучение мукозального иммунитета у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей является не только неинвазивным методом исследования в педиатрической практике, но и способствует оценке эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Выводы

Использовании ингаляционной бактериофаг-терапии в комплексном лечении детей с ОТ способствует укорочению периода общих и местных клинических проявлений заболевания в 1,4 раза и сопровождается улучшением показателей местного иммунитета от 5,7% до 16,1% ($p \leq 0,05$).

Список литературы/References

1. Алексанина Н.В., Моисеева О.В. Экспериментальное изучение эффективности совместного лечебного действия лактоглобулина и бактериофага сальмонеллезного // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 297–302. [Aleksanina N.V., Moiseyeva O.V. Experimental study of the effectiveness of the joint therapeutic action of lactoglobulin and Salmonella bacteriophage. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 297–302. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-297-302
2. Арузманян В.Г., Колыганова Т.И., Свитич О.А., Самойликов П.В., Конаныхина С.Ю., Зайцева Т.А., Зверев В.В. Вклад лактоферрина, сывороточного альбумина и секреторного иммуноглобулина класса А в антимикробную активность сыворотки грудного молока // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 519–526. [Arzumanyan V.G., Kolyganova T.I., Svitich O.A., Samoilkov P.V., Konanykhina S.Yu., Zaytseva T.A., Zverev V.V. An impact of lactoferrin, serum albumin and secretory immunoglobulin A in antimicrobial activity of breast milk whey. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 519–526. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-GPO-1759

3. Гаделия М.В. Применение бактериофагов при хроническом тонзиллите // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т. 111, № 9. С. 12–17. [Gadeliya M.V. The use of bacteriophages in chronic tonsillitis. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*, 2021, vol. 111, no. 9, pp. 12–17. (In Russ.)] doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.036
4. Захарова И.Н., Геппе Н.А., Сугян Н.Г., Денисова А.Р., Бережная И.В. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. // Российская оториноларингология. 2021. Т. 20, № 1. С. 102–117. [Zakharova I.N., Geppe N.A., Sugyan N.G., Denisova A.R., Berezhnaya I.V. Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 102–117. (In Russ.)] doi: 10.18692/1810-4800-2021-1-102-117
5. Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Возможности использования бактериофагов в лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов у детей // Медицинский Совет. 2015. № 6. С. 34–37. [Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. The potential of bacteriophages in the treatment of ENT infections in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2015, no. 6, pp. 34–37. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-34-37
6. Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Карпова О.Ю. Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом // Consilium Medicum. 2018. № 11. С. 8–12. [Svistushkin V.M., Mokoian Zh.T., Karpova O.Yu. Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis. *Consilium Medicum*, 2018, vol. 20, no. 11, pp. 8–12. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2018.11.180067
7. Семанин А.Г., Садртдинова Г.Р. Выбор оптимального метода выделения бактериофагов бактерий рода *Flavobacterium* // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 399–403. [Semanin A.G., Sadrtidinova G.R. Choosing a proper approach for isolating bacteriophages specific to *Flavobacterium* genus bacteria. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 399–403. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-399-403
8. Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К. Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом // Медицинский Совет. 2021. № 17. С. 86–93. [Turdieva S.T., Nasirova G.R., Ganiyeva D.K. Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2021, no. 17, pp. 86–93. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-86-93
9. Brandtzaeg P. Secretory IgA: designed for anti-microbial defense. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 6, no. 4: 222. doi: 0.3389/fimmu.2013.00222
10. Lönnqvist E., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Loimaranta V., Vuopio J. Low rate of asymptomatic carriage and salivary immunoglobulin A response to group A Streptococci in the healthy adult population in Finland. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2022, vol. 211, no. 5–6, pp. 261–267. doi: 10.1007/s00430-022-00750-9
11. Menon K., McNally J.D., Choong K., Lawson M.L., Ramsay T., Hutchison J.S., Foster J., Wong H.R.; Canadian Critical Care Trials Group STRIPES Investigators. A cohort study of pediatric shock: frequency of corticosteroid use and association with clinical Outcomes. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 5, pp. 402–409. doi: 10.1097/SHK.0000000000000355
12. Sarmiento Varón L., De Rosa J., Rodriguez R., Fernández P.M., Billordo L.A., Baz P., Beccaglia G., Spada N., Mendoza F.T., Barberis C.M., Vay C., Arabolaza M.E., Paoli B., Arana E.I. Role of tonsillar chronic inflammation and commensal bacteria in the pathogenesis of pediatric OSA. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 648064. doi: 10.3389/fimmu.2021.648064
13. Sweere J.M., Van Belleghem J.D., Ishak H., Bach M.S., Popescu M., Sunkari V., Kaber G., Manasherob R., Suh G.A., Cao X., de Vries C.R., Lam D.N., Marshall P.L., Birukova M., Katznelson E., Lazzareschi D.V., Balaji S., Keswani S.G., Hawn T.R., Secor P.R., Bollyky P.L. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. *Science*, 2019, vol. 6434, no. 363: eaat9691. doi: 10.1126/science.aat9691
14. Turdieva S.T., Nasirova G.R. Oral microbiota in children with acute tonsillitis. *Biomed. Biotechnol. Res. J.*, 2021, no. 5, pp. 272–275. doi: 10.4103/bbrj.bbrj_84_21
15. Tetz G., Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut. Pathog.*, 2016, no. 8: 33. doi: 10.1186/s13099-016-0109-1
16. Tzira D., Prezerakou A., Papadatos I., Vintila A., Bartzeliotou A., Apostolakou F., Papassotiriou I., Papaevangelou V. Salivary biomarkers may measure stress responses in critically ill children. *SAGE Open Med.*, 2018, vol. 6: 2050312118802452. doi: 10.1177/2050312118802452
17. Yoon S.S., Moon E.Y. B cell adhesion to fibroblast-like synoviocytes is up-regulated by tumor necrosis factor-alpha via expression of human vascular cell adhesion molecule-1 mediated by B cell-activating factor. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 13: 7166. doi: 10.3390/ijms22137166

Авторы:

Турдиева Ш.Т., д.м.н., доцент кафедры семейной медицины № 1 Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан;

Ганиева Д.К., к.м.н., доцент кафедры семейной медицины № 1 Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан;

Насирова Г.Р., ассистент кафедры семейной медицины № 1 Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан.

Authors:

Turdieva S.T., DSc (Medicine), Associate Professor, Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;

Ganiyeva D.K., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;

Nasirova G.R., Assistant Professor, Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.