© Коллектив авторов, 2009

Т.И. Гаращенко[1], М.В. Гаращенко[2], Н.В. Овечкина[3], Т.Г. Кац[3]

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМУДОНА У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

[1]Кафедра оториноларингологии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; [2]кафедра госпитальной педиатрии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; [3]бактериологическая лаборатория МДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы

Авторы оценили микробиологический спектр флоры глотки и показатели иммунной системы у 90 часто и длительно болеющих детей школьного возраста, исследовали возможность регуляции у них патогенной микрофлоры глотки с помощью Имудона. Показано, что Имудон устраняет клинические проявления дисбиоза ротоглотки у часто болеющих детей и является эффективным профилактическим средством, снижающим заболеваемость ОРЗ в этой группе больных (особенно страдающих хроническим тонзиллитом) в 2,9 раза. Имудон способен в короткие сроки поднимать уровень sIgA в слюне, соответственно его иммуномодулирующая активность на местном уровне высока. Препарат может использоваться как средство для санации ротоглотки в организованных детских коллективах при носительстве такого патогенного микроорганизма, как β-гемолитический стрептококк группы А.

Ключевые слова: *ОРЗ, часто и длительно болеющие дети школьного возраста, патология лимфоглоточного кольца, β-гемолитический стрептококк группы А, мукозальный иммунитет, секреторный IgA в слюне, топический бактериальный иммунокорректор Имудон.*

Authors estimated throat microbiological spectrum and parameters of immune system in 90 schoolchildren with history of frequent and protracted acute respiratory infections, studied possibilities of pathogenic throat microflora regulation by Imudon usage. The study showed that Imudon removed clinical signs of throat dysbiosis in children with frequent respiratory infections and it was effective prophylactic agent decreased ARVI morbidity in this group in 2,9 times (especially in children with chronic tonsillitis). Imudon can rapidly increase level of secretory IgA in saliva, and, so, its local immune response modulating activity is high. This preparation can be used for throat sanitization in organized children groups in cases of β-hemolytic streptococcus A carriage.

Key words: *AVRI, schoolchildren with frequent and protracted acute respiratory infections, β-hemolytic streptococcus A, mucosal immunity, secretory IgA in saliva, topic bacterial immunocorrecting agent Imudon.*

Ежегодная диспансеризация детского населения, возобновленная в Москве с 1998 г., указывает на то, что ведущее место в заболеваемости занимает патология респираторного тракта. Особенно часто, длительно, долго, тяжело и всесезонно болеет группа часто и длительно болеющих детей (ЧДБД), к которым относится в зависимости от возраста и социально-бытовых условий от 15 до 75% детской популяции; в среднем каждый четвертый ребенок может быть отнесен к этой категории [1–3]. В основном это дети, которые пришли в школьные учреждения в так называемый четвертый критический период (от 4 до 8 лет) формирования иммунной системы, у которых из-за чрезмерной антигенной нагрузки недостаточна средняя концентрация в крови IgG, M и A. Относительно низкое содержание sIgA в этом возрасте, связанное с основными факторами защиты системы мукозального иммунитета, обусловливает не только низкую устойчивость к основным патогенам верхних дыхательных путей, но и условно-патогенной микрофлоре [4]. Нестабильность иммунной системы в «пятом критическом периоде», охватывающем детей 10–17 лет и включающем оканчивающих начальную школу и завершающих среднее образование, зависит от пола, особенностей индивидуального гормонального профиля и сопровождается снижением показателей здоровья, которые усугубляют отрицательные социальные явления в обществе. В этом возрасте забо-

Контактная информация
Гаращенко Татьяна Ильинична – д. м. н., проф. каф. оториноларингологии пед. фак. ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 959-87-58 , **E-mail:** g.m.v.33@mail.ru
Статья поступила 05.06.09, принята к печати 30.06.09

левания респираторного тракта протекают тяжело, ЛОР-патология (отиты, синуситы) нередко сопровождаются внутричерепными осложнениями, а тонзиллиты – аутоиммунными и лимфопролиферативными болезнями (ревматизм, гломерулонефрит, полиартрит, лейкозы и др.) [5–7].

Опыт работы ФГОУ Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ по изучению больших групп часто болеющих детей (ЧБД) показал, что у 20% часто болеющих респираторными инфекциями детей в возрасте 2–15 лет имеется относительное и абсолютное снижение CD3+ клеток, у 10% детей – CD16+ клеток; кроме того, у 23–50% пациентов наблюдается абсолютное и относительное снижение CD4+ клеток, 30% были сенсибилизированы к поливалентным аллергенам [4]. Особенно низкие показатели местной резистентности отмечены у ЧБД с хроническим тонзиллитом (ХТ), осложненным ревматизмом или аутоиммунными заболеваниями [8]. У 67% ЧДБД преимущественно рецидивирующей патологией становятся заболевания ЛОР-органов. При этом патология лимфоглоточного кольца (ЛГК), такая как аденоидиты, гипертрофия миндалин II–III степени, ХТ, суммарно составляет более 74,3% [9–11].

Абсолютным патогеном микрофлоры глотки является β-гемолитический стрептококк (БГС) группы А (пиогенный), с которым безусловно сопряжены такие гетероиммунные заболевания, как ревматизм, гломерулонефрит, инфекционный артрит, приводящие к детской инвалидности, связанной с пороками сердца, полиартритом и летальным исходом, обусловленным почечной недостаточностью. Однако другие типы БГС (B, C, D, F и G), вегетирующего в глотке, являются также опасными для иммунокомпрометированных детей, особенно новорожденных, так как они могут привести к гибели в результате сепсиса, менингита, пневмонии с эмпиемой плевры или синдрома токсического шока и др. У детей после 5 лет доля бактериальных ангин, сопряженных с *Str. pyogenes* (БГС группы А), составляет более 50% , что побуждает педиатра назначить природные пенициллины, являющиеся препаратами первого выбора [5, 10]. Однако у пациентов старше 6–7 лет в более чем 50% случаев эффективность лечения банальной ангины природными и полусинтетическими пенициллинами в последнее время имеет тенденцию к снижению. Связано это, вероятно, с тем, что в носоглотке, в глубине лакун миндалин (в частности у больных ХТ) присутствуют *H. influenzae*, *S. aureus, M. catharralis*, продуцирующие в 44–100% β-лактамазы. Таким образом, терапия природными пенициллинами менее эффективна и побуждает применять другие классы современных препаратов (ко-амоксиклав, цефалоспорины 2–3-го поколения, макролиды) [10, 12, 13].

Этот факт заставляет в настоящее время предпринимать усилия к созданию искусственного активного иммунитета у детей, склонных к респираторным заболеваниям, за счет именно активной иммунизации против основных патогенов инфекций верхних дыхательных путей (ВДП), составляющих до 90% заболеваемости как дошкольного, так и младшего школьного возраста [4, 14]. Особое внимание в современных программах оздоровления следует сконцентрировать на группе ЧДБД, которые независимо от времени года неоднократно переносят заболевания респираторного тракта, склонные к затяжному, рецидивирующему, хроническому течению. Такой группе детей требуются дополнительные меры по защите от бактериальных инфекций респираторного тракта, которые на фоне вирусного заболевания могут протекать особенно тяжело и являться причиной неблагоприятного исхода, технологии лечения которых наиболее трудоемки и требуют больших фармакоэкономических затрат [14, 15].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего клинического исследования было снижение носительства в глотке патогенных микроорганизмов, сокращение числа случаев ОРЗ, а также нормализация системы мукозального иммунитета среднего и нижнего отделов глотки у ЧДБД с патологией ЛКГ (гиперплазия нёбных миндалин, ХТ) с помощью топического бактериального иммунокорректора Имудон.

На базе ГОУ ЦО «Школа здоровья» № 1071 при ДГП № 118 ЮЗАО г. Москвы в течение февраля – апреля 2003 г. в период сохраняющейся высокой частоты ОРЗ нами были отобраны и обследованы амбулаторно 90 ЧДБД, имеющих заболевания преимущественно ВДП (гипертрофия нёбных миндалин II–III степени, ХТ). Отбор пациентов был произведен в начальной школе – 27 детей (7–10 лет), в 5–8-х классах – 46 детей (11–14 лет) и старших классах – 17 школьников (15–17 лет).

Оценивали в динамике (до назначения препарата Имудон, сразу после 20-дневного профилактического курса и через 3 месяца после окончания) микробиологический спектр глотки, а также степень обсемененности каждым из микроорганизмов. Идентификацию БГС проводили с помощью Slidex streptokit группы A, B, C, D, F, G. Для определения качественного и количественного состава микрофлоры и обсемененности использовали штриховой метод. Непременным условием являлось получение изолированных колоний, используемых для получения чистых культур, их дифференциации и дальнейшей идентификации. Полученные результаты оценивали по степени обсемененности, используя следующую градацию: I степень – очень скудный рост колоний (до 10 колоний); II степень – скудный рост колоний (15–20 колоний); III степень – умеренный рост колоний (не менее 50 колоний); IV степень – обильный рост колоний (более 100 колоний). Микробиологические исследования выполнены на базе бактериологической лаборатории при Морозовской детской городской клинической больнице г. Москвы.

Исследование Т-клеточного иммунитета включало: Т-лимфоцитов (CD3+-, CD4+-, CD8+-клетки), активированных Т-лимфоцитов (CD3+ HLA-DR+-клетки), Т-киллеров (CD3+ CD16+-клетки), естественных киллеров (CD3– CD16+- клетки). Субпопуляции лимфоцитов определяли прямым или непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител. Сывороточные IgA, M, G и уровень sIgA в слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Показатели макрофагального звена определяли стандартным методом хемилюминесценции и фагоцитоза [16].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ общепринятыми методами. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при известном числе наблюдений (n). Различия считали достоверными при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

90 ЧДБД с хронической патологией ЛГК в качестве профилактического препарата получали Имудон, содержащий лизаты 13 бактериальных возбудителей, наиболее часто встречающихся при рецидивирующих инфекциях ВДП (табл. 1).

Имудон был назначен профилактическим курсом по 1 табл. для рассасывания в полости рта 4 раза в день ежедневно в течение 20 дней. Все дети наблюдались амбулаторно. Пациентам были выданы памятки с режимом дозирования препарата, а также было подписано родителями информированное согласие на участие их детей в клиническом исследовании.

Полученные результаты ***микробиологического исследования*** показали многогранность бактериологического спектра глотки у ЧДБД (табл. 2).

Таблица 1

Состав препарата Имудон

- *Lactobacillus acidophilis*
- *Lactobacillus lactis*
- *Lactobacillus fermentatum*
- *Lactobacillus helveticus*
- *Streptococcus pyogenes* (2-го типа)
- *Streptococcus faecalis*
- *Streptococcus faecium*
- *Streptococcus sanguinis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumonia*
- *Corynebacterium pseudodiphtericum*
- *Fusiformis fusiformis*
- *Candida albicans*

Как видно из табл. 2, из 90 ЧДБД трех возрастных групп БГС (A, B, C, G) выделен у 21,1% пациентов. Абсолютный патоген глотки – пиогенный стрептококк (БГСА) превалировал над другими гемолитическими стрептококками. Причем у 14 из 21, т.е. у 13,3 % всех обследованных детей, доминировал пиогенный штамм (БГСА). Среди детей-носителей БГС 41,2% имели III–IV степень обсемененности, после окончания терапии возбудитель не был обнаружен у 41,2% пациентов (табл. 3).

Золотистый стафилококк до лечения был обнаружен практически у половины детей (45,5%), при этом наиболее часто он встречался у детей 11–14 лет (22,5%). Грибы рода *Candida* до лечения были выделены у 44,4 % детей (40 человек) с преобладанием *Candida albicans* (у 37 из 40). Необходимо отметить, что у 16 из 40 детей при фарингоскопическом осмотре отмечались и клинические про-

Таблица 2

Микрофлора глотки у ЧДБД с ХТ до и после лечения препаратом Имудон

Возбудители	До лечения		Сразу после 20-дневного курса лечения		Через 3 месяца после лечения	
	n	%	n	%	n	%
β-гемолитический стрептококк (A, B, C, G),	21	21,1	17	18,8	13	15,5
в т.ч.: БГС (A) *Str. pyogenes*	14	13,3	9	10	6	6,6
БГС (B) *Str. agalactiae*	3	3,3	2	2,2	3	3,3
БГС (C) *Str. equisimilis*	2	2,2	4	4,4	2	2,2
БГС (G)	2	2,2	2	2,2	2	2,2
Staphylococcus aureus	41	45,5	46	51,1	37	41,1
C. pseudodiphtheriticum	9	10	12	13,3	6	6,6
Staphylococcus epidermidis	1	1,1	3	3,3	1	1,1
Str. viridans	62	68,8	74	82,2	74	82,2
E. faecalis	1	1,1	–	–	–	–
Candida,	40	44,4	51	56,6	53	58,8
в т.ч.: *Candida albicans*	37	41,1	48	53,3	47	52,2
Candida non albicans	3	3,3	3	3,3	6	6,6
Плесневые грибы	1	1,1	–	–	–	–
Монокультура	25	27,7	16	17,7	26	28,8
Два штамма и более	65	72,2	74	82,2	64	71,1

Таблица 3

Интенсивность обсемененности ротоглотки БГС (A, B, C, G) до и после 20-дневного курса лечения препаратом Имудон

Сроки наблюдения	Степень обсемененности				
	IV	III	II	I	0
До лечения	35,3	5,9	23,5	35,3	–
Сразу после 20-дневного курса лечения	23,5	11,8	5,9	17,6	41,2

Здесь и в табл. 6: данные представлены в %.

явления фарингомикоза. Одновременно у всех этих пациентов из глотки были выделены и БГС A и C.

Безусловно, сочетание высокопатогенного БГС с грибами *Candida* при наличии клинических проявлений фарингомикоза являлось крайне неблагоприятным, тем более что у 72,2 % детей выделялись одновременно более 2 штаммов возбудителей.

Применение препарата Имудон в течение 20 дней без дополнительных мероприятий существенно изменило соотношение микрофлоры в глотке: у 74 (82,2%) пациентов высевался зеленящий стрептококк (до исследования у 68,8%) и у 46 (51,1%) – золотистый стафилококк.

Через 3 месяца после окончания лечения БГС из глотки выделялись у 13 из 90 (15,5%) детей, но *Str. pyogenes* – только у 6 (6,6%) детей. При этом существенно изменилась интенсивность обсемененности глотки детей этим возбудителем – через 3 месяца только у 17,5% детей (против 32%) гемолитические стрептококки выделены в III–IV степени, у 50% была отмечена полная эрадикация, 13,5% детей имели I–II степень обсемененности ротоглотки. Полной эрадикации пиогенного стрептококка группы A удалось добиться у 8 из 13 детей, у 4 имелась низкая степень обсемененности (I–II степень) этим патогеном (см. рисунок), и только у 2 из 13 детей не произошло существенного изменения в микробиологической картине глотки (родители этих детей страдали ревматизмом, выделяли *Str. pyogenes* в значительной степени обсемененности).

Таблица 4

Динамика бактериологической санации БГС после 20-дневного курса лечения препаратом Имудон

Возраст, годы	Эрадикация	Персистенция	Колонизация	Реинфицирование
	n / %	n / %	n / %	n / %
7–10	2 / 11,8	6 / 35,3	–	–
11–14	4 / 23,5	3 / 17,6	1 / 5,9	–
Старше 14	1 / 5,9	–	–	–
Итого	7 / 41,1	9 / 52,9	1 / 5,9	–

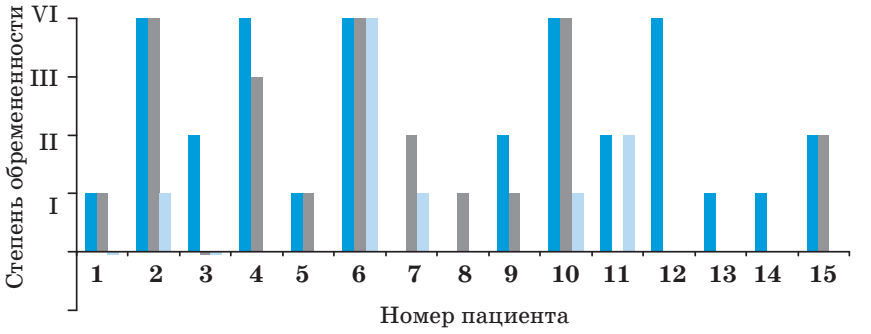

Рисунок. Интенсивность обсемененности ротоглотки *Str. pyogenes* у пациентов-носителей до и после лечения препаратом Имудон.
1-й столбик – до лечения, 2-й столбик – после 20-дневного курса лечения, 3-й столбик – через 3 мес после курса лечения.

Выделение БГС группы А снизилось в 2,3 раза (у 6 из 14 детей). Как видно из табл. 4, у 7 детей удалось добиться эрадикации БГС.

Таким образом, после применения бактериального топического иммунокорректора Имудон отмечена тенденция к нормализации состава микрофлоры глотки. У 7 детей без дополнительного применения антибактериальных препаратов удалось достичь эрадикации БГС (пиогенного), а у остальных – снизить степень обсемененности БГС слизистой оболочки глотки.

Как видно из табл. 5, на фоне применения Имудона наблюдалось снижение степени обсемененности глотки золотистым стафилококком, у 30% детей отмечена эрадикация после 20-дневного курса лечения, а через 3 месяца она достигла 48%, персистенция золотистого стафилококка на уровне I–II степени обсемененности составила через 3 мес 29,8%. Таким образом, у 74,8% детей отмечена положительная динамика состояния микробиоценоза глотки по отношению к этому патогену. Зеленящий стрептококк в начале исследования был выделен у 68,8% детей, после 20-дневного курса и через 3 мес устойчиво сохранялся достаточно высокий уровень его присутствия – у 82,2% (см. табл. 2), что свидетельствует о замещении истинных патогенов глотки условно-патогенными микроорганизмами. Грибы рода *Candida*, были выделены на всех этапах обследования – соответственно у 44,4%, 56,6% и 58,8% ЧДБД с патологией ЛГК. Однако уже сразу после 20-дневного курса лечения Имудоном клинические проявления фарингомикоза, отмеченные ранее у 17,7% детей, впоследствии не определялись (см. табл. 2).

Заболеваемость ОРЗ. Из 90 ЧДБД, принимавших Имудон, в период весеннего подъема ОРЗ заболели 6 (6,7%), тогда как в остальном школьном контингенте заболеваемость респираторной инфекцией в этот же период составила 19,3% (снижение заболеваемости в 2,9 раза).

Суммарная эффективность лечения препаратом Имудон, оцениваемая по эрадикации патогенной микрофлоры зева, представлена в табл. 6.

Таким образом, Имудон устраняет не только клинические проявления дисбиоза ротоглотки у ЧДБД, но и является эффективным профилактическим средством, позволяющим снизить заболеваемость ОРЗ в этой группе детей, страдающих патологией ЛГК.

Таблица 5

Динамика бактериологической санации *S. aureus* после лечения препаратом Имудон

Сроки наблюдения	Возраст, годы	Эрадикация, %	Персистенция, %	Колонизация, %	Реинфицирование, %
Сразу после 20-дневного курса лечения	7–10	11,9	5,9	10,4	10,4
	11–14	10,4	11,9	10,4	7,5
	Старше 14	7,5	1,5	1,5	10,4
	Итого	30	19,4	22,4	28,3
Через 3 месяца после лечения	7–10	13,4	13,4	4,5	7,5
	11–14	17,9	16,4	1,5	4,5
	Старше 14	16,4	–	2,9	1,5
	Итого	48	29,8	8,9	13,4

Таблица 6

Оценка бактериологической эффективности применения препарата Имудон у ЧДБД с ХТ

Сроки обследования	Возраст, годы	Результаты			
		отлич-ные	хорошие	удовлетвори-тельные	без изменений
Сразу после 20-дневного курса лечения	7–10	4,4	3,3	12,1	11
	11–14	6,6	3,3	12,1	12,1
	Старше 14	12,1	6,6	14,3	1,1
	Итого	23,1	13,2	38,5	24,2
Через 3 месяца после лечения	7–10	4,4	5,5	11	9,9
	11–14	6,6	6,6	9,9	11
	Старше 14	22	6,6	3,3	2,2
	Итого	33	18,7	24,2	23,1

Параллельно на базе ФГОУ Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ (проф. Т.П. Маркова) у 30 из 90 ЧДБД были проведены ***иммунологические исследования***.

Уровень субпопуляций Т-клеток у ЧДБД не имел существенной динамики после применения Имудона. Содержание CD3+-клеток имело тенденцию к увеличению (с 62±1,6 до 63±0,9%), также как и уровень CD4+-клеток (с 34±1,9 до 36±1,5%) и CD8+-клеток (с 26,3±0,8 до 27,7±1,15%). Уровень CD3+CD16+-клеток имел тенденцию к увеличению после лечения (с 5,2±0,9 до 7,1±0,8%), CD3–CD16+-клеток – с 10,8±1,12 до 13,1±0,62%.

Нами было отмечено, что существенной динамики в содержании сывороточных IgA, M, G и E на фоне приема бактериального иммунокорректора Имудона не происходило. Иммунологический эффект опосредован в основном топическим действием Имудона. У ЧДБД, принимавших Имудон, отмечается длительное (до 3 мес) повышение основного фактора специфической защиты – sIgA в слюне (табл. 7).

Проведенные клинические исследования показали, что около 21% детей школьного возраста являются носителями БГС, но не нуждаются в проведении антибактериальной санации. Антибактериальная эрадикация БГС должна проводиться при наличии ревматизма у членов семьи, при повторных, частых фарингитах, при обострениях ревматизма или гломерулонефрита у ребенка, при неблагоприятной эпидобстановке. При обычном носительстве БГС топическая иммунокоррекция с применением Имудона может стать в определенной степени альтернативой антибиотикотерапии у детей или являться дополнением к ней.

Таблица 7

Динамика уровень sIgA в слюне до и после лечения препаратом Имудон

Сроки обследования	sIgA в слюне, мкг/мл
До лечения	21,7±1,4
Сразу после 20-дневного курса лечения	35,0±1,6*
Через 3 месяца после лечения	28,0±1,5*

* Различия достоверны при сравнении показателей у детей до лечения.

Топический иммунокорректор Имудон оказывает положительное воздействие на микрофлору глотки через 20 дней от начала приема, поэтому препарат может быть использован как для плановой, так и для экстренной профилактики ОРЗ у детей. Имудон устраняет клинические проявления дисбиоза ротоглотки у ЧДБД и является эффективным профилактическим средством, снижающим заболеваемость ОРЗ в этой группе больных в 2,9 раза. Он может использоваться как средство для санации ротоглотки в организованных детских коллективах при носительстве БГС.

Имудон способен в короткие сроки поднимать уровень sIgA в слюне, т.е. его иммуномодулирующая активность на местном уровне высока и препарат может быть рекомендован как средство экстренной профилактики ОРЗ в детских дошкольных и школьных коллективах. Также этот препарат может быть рекомендован ЧДБД, особенно с хронической патологией ЛГК перед поступлением в школу.

Поскольку один из пиков заболеваемости ХТ приходится на пубертатный период, и именно в этом возрасте ХТ часто осложняется тяжелыми заболеваниями инфекционно-аллергической природы, применение Имудона необходимо рассматривать как средство целенаправленного оздоровления подростков.

Современная школа представляет собой открытое микросоциальное сообщество, поэтому в оздоровительные санирующие программы с применением топических бактериальных иммунокорректоров должны вовлекаться не только дети, но и их родители, педагогический коллектив и обслуживающий персонал.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л, Чебуркин А.В. и др.* Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей. Руководство для врачей. М.: Контимед, 2001.

2. *Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. и др.* Часто болеющие дети. Нижний Новгород: НГМА, 2003.

3. *Зайцева О.В.* Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения. Consilium medicum. Приложение: педиатрия. 2004; 3: 3–7.

4. *Маркова Т.П., Лусс Л.В., Хорошилова Н.В.* Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии. Под ред. Р.М. Хаитова. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2005.

5. *Белов Б.С., Гришаева Т.П.* Современные аспекты А-стрептококкового тонзиллита. Вопр. совр. пед. 2003; 2 (4): 40–46.

6. *Udovicki J, Radic S, Milankov O.* Bacterial study in patients with chronic disease of the palatine tonsils. Med. Pregl. 1995; 48 (3–4): 103–107.

7. *Zhou M, Zhou WG, Yin HL.* Immunohistological observation of tonsillae in IgA nephropathy. Lin Chuang Er Di Yan Hou Ke Za Zhi. 2000; 14 (12): 536–537.

8. *Kavey RE, Kaplan ERL.* Resurgence of acute rheumatic fever [letter]. Pediatrics. 1989; 84: 585–586.

9. *Быкова В.П.* Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Рос. ринология. 1999; 1: 5–9.

10. *Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Маркова Т.П. и др.* Возможности иммунокоррекции при некоторых заболеваниях ЛОР-органов в детском возрасте. В кн.: «Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов». М.: РГМУ, 2001: 165–171.

11. *Вавилова В.П.* Научное обоснование системы здоровьесберегающих технологий у детей в учреждениях образования. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2003.

12. *Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р.* Рациональная антибиотикотерапия острых синуситов и тонзиллофарингитов у детей как профилактика осложнений. В кн.: «Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов». М.: РГМУ, 2001: 83–87.

13. *Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И.* Антибактериальная терапия респираторных заболеваний у детей. Consilium medicum. 2001; 2 (3): 3–7.

14. *Намазова Л.С., Ботвиньев В.В., Торшхоева Р.М. и др.* Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. Пед. фармакология. 2005; 2 (1): 3–7.

15. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Под ред. А.А. Баранова. Пособие для врачей. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.

16. *Хаитов Р.М.* Физиология иммунной системы. М.: ВИНИТИ РАН, 2001.

© © Коллектив авторов, 2009