46. *Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонова Е.Г., Федосеенко М.В.* Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Междисциплинарное учебное пособие для врачей. Брико Н.И., ред. М., 2017.

47. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Костинов М.П., Королева И.С., Козлов Р.С.* Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей. В кн.: Болезни детского возраста от А до Я: Руководство для врачей. Вып. 12. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, ред. М.: Педиатръ, 2016.

48. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции, 2015 г. https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaktsinoprofilaktike-pnevmokokkovoy-infektsii (дата обращения: 4.11.2017).

49. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report, Dec 2011, available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_- Recommended Adult Immunization Schedule United States – February 4.2016.

50. *Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Королева И.С., Виноградова М.А., Комарова О.В., Костинов М.П., Кулагин А.Д., Маргиева Т.В., Платонов А.Е., Таточенко В.К., Федосеенко М.В., Харит С.М., Цыгин А.Н., Эмирова Х.М.* Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16 (1(92)): 51–54.

51. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А.* Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 4: 80–84.

52. *Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П., Волков И.К., Магаршак О.О.* Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «АСТ-HIB» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 3: 84–87.

53. *Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О.* Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24–27.

54. *Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В.* Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с атопической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 2: 83–85.

55. *Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Магаршак О.О., Жирова С.Н.* Вакцина «PNEUMO-23» в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 3 (16): 41–44.

56. *Голубцова О.И., Андреева Н.П., Костинов М.П., Костинов А.М.* Результаты вакцинации против пневмококковой инфекции детей с рецидивирующим бронхитом. Педиатрия. 2017; 96 (4): 146–150.

57. *Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В., Кытько О.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г.* Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (4): 27–30.

58. *Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., Кытько О.В., Гаращенко М.В., Фошина Е.П., Овечкина Н.В., Кац Т.Г.* Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (5): 24–28.

© *Коллектив авторов, 2017*

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-129-133
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-129-133

Е.П. Фошина, М.П. Костинов, А.В. Поддубиков

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВАКЦИН НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА НОСОГЛОТКИ И ОЦЕНКА ИХ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ РИНОСИНУСИТАМИ И ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТАМИ

ФГБНУ «Научный исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, РФ

Представлены результаты сравнительного изучения влияния применения бактериальных вакцин в различных схемах на состояние микрофлоры носоглотки у 230 детей в возрасте 3–14 лет с очаговой хронической ЛОР-патологией (153 с риносинуситами и 77 с тонзиллофарингитами). Показан санирующий эффект в отношении основных этиологически значимых бактериальных патогенов риносинуситов и тонзиллофарингитов, который сохранялся через 3 месяца после вакцинотерапии (23-валентная полисахаридная коньюгированная пневмококковая вакцина и полисахаридная конъюгированная вакцина против гемофильной типа b инфекции – у 129, бактерильные лизаты ОМ 85 – у 51, вакцины+ОМ 85 – 53). Были выявлены различия разных типов вакцин в воздействии на микробиоценоз носоглотки, обусловленные их составом, что

Контактная информация:
Фошина Елена Петровна – к.м.н., зав. лаб. иммунологических методов исследования ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
Адрес: Россия, 105064, г. Москва, пер. Малый Казенный, 5а
Тел.: (495) 916-31-28, **E-mail:** kite6@yandex.ru
Статья поступила 20.04.17,
принята к печати 10.01.18.

Contact Information:
Foshina Elena Petrovna – Ph.D., head of Immunological Research Methods Laboratory, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
Address: Russia, 105064, Moscow, Malyy Kazennyy per., 5a
Tel.: (495) 916-31-28, **E-mail:** kite6@yandex.ru
Received on Apr. 20, 2017,
submitted for publication on Jan. 10, 2018.

может быть использовано при выборе метода иммунореабилитации данной когорты пациентов. Показана также клиническая эффективность проведенной вакцинотерапии на снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) наблюдаемых пациентов, что сопровождалось уменьшением длительности эпизодов ОРИ, частоты обострений основного заболевания и потребности в назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: *бактериальные вакцины, бактериальные лизаты, микробиоценоз носоглотки, риносинусит, тонзиллофарингит, дети.*

Цит.: *Е.П. Фошина, М.П. Костинов, А.В. Поддубиков. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами. Педиатрия. 2018; 97 (2): 129–133.*

E.P. Foshina, M.P. Kostinov, A.V. Poddubikov

INFLUENCE OF BACTERIAL VACCINES ON THE NASOPHARYNGEAL MICROBIOCENOSIS STATE AND EVALUATION OF THEIR CLINICAL EFFICACY IN CHILDREN WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND TONSILLOPHARYNGITIS

I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The article presents results of a comparative study of bacterial vaccines in various schemes effects on nasopharyngeal microflora state in 230 children aged 3–14 years with focal chronic ENT pathology (153 with rhinosinusitis and 77 with tonsillopharyngitis). The study proved a healing effect for the main etiologically significant bacterial pathogens of rhinosinusitis and tonsillopharyngitis, which persisted 3 months after vaccine therapy (23-valent polysaccharide conjugated pneumococcal vaccine and polysaccharide conjugated vaccine against hemophilic type b infection – in 129, bacterial lysates OM-85 – in 51, vaccine + OM-85 – 53). It revealed differences in different vaccines types in the impact on nasopharyngeal microbiocenosis due to their composition, which can be used to select the immunorehabilitation method for this cohort of patients. The study also proved clinical efficacy of the vaccine therapy on reducing the incidence of acute respiratory infections (ARI) in observed patients, which was accompanied by a reduction in ARI episodes duration, main disease exacerbations frequency and the need for antibacterial therapy.

Keywords: *bacterial vaccines, nasopharyngeal microbiocenosis, rhinosinusitis, tonsillopharyngitis, children.*

Quote: *E.P. Foshina, M.P. Kostinov, A.V. Poddubikov. Influence of bacterial vaccines on the nasopharyngeal microbiocenosis state and evaluation of their clinical efficacy in children with chronic rhinosinusitis and tonsillopharyngitis. Pediatria. 2018; 97 (2): 129–133.*

Рецидивирующие бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) в детском возрасте представляют серьезную проблему в современной педиатрии и оториноларингологии. Актуальность проблемы обусловлена прежде всего ростом хронической воспалительной патологии ЛОР-органов, риском тяжелых осложнений, высокой фармакологической нагрузкой на данную категорию больных [1]. По мнению ведущих специалистов, одной из причин неблагоприятной ситуации является рост резистентности этиологически значимой бактериальной флоры к антимикробной терапии. Так, по данным многоцентрового исследования антимикробной резистентности ПеГАС, наблюдается высокая устойчивость основных возбудителей – *S. pneumoniae, H. influenzae, S. pyogenes* – инфекций ВДП к ко-тримаксозолу, тетрациклинам. Сохраняется чувствительность к фторхинолонам, использование которых в педиатрической практике имеет известные ограничения, современным макролидам, цефалоспоринам 3-го поколения, амоксициллину/клавуланату [2]. Таким образом, подбор антибактериальной терапии в педиатрии ограничен практически тремя группами препаратов, а при имеющейся индивидуальной непереносимости или резистентности могут возникнуть серьезные проблемы.

На сегодняшний день терапия хронических форм риносинуситов (РС) и тонзиллофарингитов (ТФ) включает в себя, помимо этиопатогенетической, также противовоспалительную (стероиды, антилейкотриены) и иммунотропную терапию. Последняя выступает в роли профилактики обострений и риска развития осложнений. Среди многочисленных групп иммунотропных препаратов доказанную клиническую эффективность в отношении хронических и рецидивирующих инфекций ЛОР-органов имеют бактериальные терапевтические вакцины и бактериальные лизаты [3–8]. Так, сочетанное применение вакцинации против гемофильной типа b и пнев-

мококковой инфекций позволило уменьшить заболеваемость острой респираторной инфекцией (ОРИ) среди детей в несколько раз, при этом отмечалось снижение числа осложнений в виде очаговых гнойных заболеваний ЛОР-органов [9–12]. Многочисленные исследования, посвященные влиянию бактериальных лизатов на ЛОР-заболеваемость у детей, показали положительный эффект от их применения, который выражался в виде снижения числа рецидивов, уменьшения продолжительности заболевания, удлинения ремиссии наряду с нормализацией ряда иммунологических показателей [13–17]. Тем не менее влияние терапевтических вакцин, в т.ч. бактериальных лизатов, на состояние микробиоценоза носоглотки мало изучено, но представляется интересным в плане изучения механизмов действия препаратов, оптимизации их применения.

Целью исследование явились изучение спектра бактериальной флоры слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов на фоне применения вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и пероральных бактериальных лизатов и оценка клинической эффективности различных вариантов вакцинотерапии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова в соответствии с протоколом исследования № 3 от 10.11.2104 г., утвержденного локальным этическим комитетом. Взятие биологических образцов у детей проводили после получения информированного согласия родителей. Данное исследование являлось нерандомизированным контролируемым с последовательным включением в группы.

В исследовании приняли участие 230 детей в возрасте 3–14 лет, из них 153 с преимущественным поражением носоглотки и параназальных синусов (РС) и 77 с воспалительными заболеваниями глотки и нёбных миндалин (ТФ), которые находились под наблюдением оториноларинголога. Заболевания носили рецидивирующий и хронический характер. В период ремиссии основного заболевания 129 пациентам (группа В) была проведена вакцинотерапия 23-валентной полисахаридной коньюгированной пневмококковой вакциной и полисахаридной конъюгированной вакциной против гемофильной типа b инфекции. Препараты вводили однократно внутримышечно в разные участки тела в соответствии с инструкцией по их применению. 2-ю группу наблюдения составил 51 ребенок (группа БЛ), которые принимали перорально стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов (ОМ 85) 3 курса по 10 дней в течение 3 месяцев в возрастной дозировке. 3-ю группу составили 53 ребенка (группа В+БЛ), которые применяли сочетанную терапию вышеуказанными препаратами в следующем режиме: вакцинация и через 2 недели прием бактериального лизата по стандартной схеме. Клиническую оценку эффективности методов лечения в наблюдаемых группах определяли путем изучения числа эпизодов ОРИ, длительности эпизода и числа дней системной антибиотикотерапии за год до и после проведения лечения. Так, перед началом исследования число случаев ОРИ в год достигало в среднем 6–10 среди детей в возрасте 3–7 лет и 4–8 случаев среди детей 8–14 лет. Причем обострение/рецидив основного заболевания при присоединении ОРИ регистрировался в 75–87% случаев. Средняя продолжительность эпизода заболевания составляла 9–14 дней. Системная антибиотикотерапия при ОРИ применялась более чем в 70% случаев и составляла 12–18 дней в году. Данные показатели между группами статистически достоверно не различались.

Бактериологическое исследование мазков, взятых со слизистой оболочки носоглотки путем заведения шпателя за мягкое нёбо, проводили стандартным культуральным методом до лечения и через 2,5–3 месяца после окончания. Исследование проводили в лаборатории микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Для интерпретации результатов был использован совокупный показатель обсемененности, включающий процент высеваемости и степень обсемененности от I (единичные колонии) до IV (массивный рост). Индекс обсемененности (ИО) рассчитывали по формуле: ИО=n1+2n2+3n3+4n4/n , где n – число пациентов в группе; n1 – число пациентов со степенью обсемененности I; n2 – число пациентов со степенью обсемененности II; n3 – число пациентов со степенью обсемененности III; n4 – число пациентов со степенью обсемененности IV. Полученное числовое значение выражали в условных единицах (у.е.). Данный способ подсчета является адаптацией методики, описанной А.Н. Маянским и О.И. Пикузой (1993) [18].

Материал обработан статистически с помощью компьютерных программ MO Excel 2007, STATISTICA 10.

Результаты и их обсуждение

Анализ микробиологического пейзажа слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов перед началом исследования выявил значимые различия в микробиоценозе локуса носоглотки. При РС чаще высевали *S. pneumoniae* – 13–56%, *H. influenzae* – 9–23% (суммарные штаммы гемофильной палочки, типируемые и нетипируемые), *M. catarrhalis* – 15–32% случаев. У детей с ТФ ведущей микрофлорой были стрептококки, в т.ч. *S. pyogenes* – 9–36% случаев. *S. aureus* обнаруживался с одинаково высокой частотой – 67–78% случаев, независимо от ведущей нозологии. В образцах преобладала смешанная культура (86%), чаще трех- и двухкомпонентная. Обращала на себя внимание довольно высокая обсемененность слизистой оболочки микрофлорой, несмотря на тот факт, что исследование у детей проводили вне периода обострения РС и ТФ.

После проведенной иммунотерапии во всех группах детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов были выявлены различные изменения микробного пейзажа носоглотки. В 1-й группе пациентов, которым применяли вакцинацию против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций, значительно снизилась обсемененность носоглотки *S. pneumoniae, H. influenzae* (табл. 1 и 2). Выявленное снижение выразилось как в уменьшении частоты обнаружения, так и в степени обсемененности. Также вакцинация оказала положительное воздействие на носительство *S. pyogenes*, причем у детей с РС спустя 3 месяца была констатирована полная элиминация возбудителя. Присутствие *S. aureus* и *M. catarrhalis* после вакцинации в этой группе детей осталось практически на прежнем высоком уровне.

Терапия бактериальным лизатом пациентов группы «БЛ» с РС и ТФ привела к достоверному снижению носительства *S. pyogenes, S. aureus* и *M. catarrhalis*. Носительство пневмококка и гемофильной палочки не уменьшилось, при этом зафиксировали рост ИО *S. pneumoniae* у детей с ТФ.

Сочетанное применение вакцинации и бактериального лизата у детей из группы «В+БЛ» оказало благотворное влияние на состояние микробиоценоза носоглотки при всех формах заболеваний, наиболее эффективно в отношении *S. pyogenes,* который через 3 мес полностью был элиминирован. У детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов также отмечено снижение носительства *M. catarrhalis*. Снижение носительства *S. pneumoniae, H. influenzae* в результате вакцинации было ожидаемым и оно подтвердилось, у детей с ТФ через 3 мес указанные патогены не высевались. Частота носительства золотистого стафилококка сохранялась почти на уровне исходного – 68–72%, но снизилась степень обсемененности, преимущественно до I степени, реже II степени.

Интересен факт снижения носительства *S. pyogenes*, по эффективности сравнимый с системной антибиотикотерапией. Возможно, причиной такого явления может быть повышение активности факторов врожденного иммунитета, в частности, работы TOLL-рецепторов на клетках слизистой оболочки носоротоглотки, дентритных клеток и натуральных киллеров в ответ на воздействие патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs), входящих в состав иммуномодуляторов микробного происхождения [19]. Естественно, при наличии *S. pyogenes*-сопряженных заболеваний назначение антибактериальной терапии остается обязательным, но в качестве профилактики данная иммунотерапия могла бы применяться. При этом терапия с использованием вакцинных препаратов используется в педиатрической практике у различных пациентов с отклонениями в состояния здоровья с целью уменьшения частоты присоединения респираторных инфекционных заболеваний и обострения основного заболевания [20, 21].

В последние несколько лет наблюдается рост этиологической значимости *M. catarrhalis* при остром среднем отите у детей, данные микроорганизмы занимают третье место после *S. pneumoniae, H. influenzae* [22]. Основываясь на полученных в данном исследовании результатах, можно предположить, что прием бактериальных лизатов может снизить риск присоединения дополнительной патогенной флоры и рецидивов основного заболевания респираторного тракта.

Таблица 1

Состояние микробиоценоза носоглотки у детей с РС до и после иммунотерапии (ИО, у.е.)

Группы	*H. influenzae*	*S. pneumoniae*	*S. pyogenes*	*S. aureus*	*M. catarrhalis*
В n=92 до	0,72	1,35	0,17	1,57	0,31
В после	0,2	0,77	0,0	1,57	0,35
БЛ n=32 до	0,2	0,33	0,42	1,41	0,58
БЛ после	0,17	0,42	0,0	0,58	0,14
В+БЛ до n=29	0,41	0,72	0,17	1,69	0,6
В+БЛ после	0,27	0,07	0,0	1,12	0,3

Таблица 2

Состояние микробиоценоза носоглотки у детей с ТФ до и после иммунотерапии (ИО, у.е.)

Группы	*H. influenzae*	*S. pneumoniae*	*S. pyogenes*	*S. aureus*	*M. catarrhalis*
В n=37 до	0,38	0,43	0,7	1,38	0,22
В после	0,24	0,14	0,1	1,27	0,11
БЛ n=19 до	0,3	0,0	1,22	1,67	0,3
БЛ после	0,0	0,44	0,33	0,56	0,0
В+БЛ до n=24	0,57	0,3	0,96	2,0	0,33
В+БЛ после	0,0	0,0	0,0	1,57	0,1

Следовательно, применение бактериальных иммунотропных препаратов в виде парентеральных моновакцин и перорального поливалентного препарата у детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями ВДП оказало положительный санирующий эффект на состояние микрофлоры носоглотки. Клиническое наблюдение за пациентами показало, что заболеваемость ОРИ в наблюдаемых группах снижалась в течение года вне зависимости от варианта проведенной иммунотерапии. Мы зафиксировали достоверное снижение частоты ОРИ в год с 6,92±1,4 до 2,5±1,1 у детей в возрасте 3–7 лет и от 4,91±0,8 до 1,2±0,7 у детей в возрасте от 8–14 лет ($p \leq 0{,}001$), причем обострение очаговой ЛОР-инфекции наблюдалось менее чем в $^1/_4$ случаев ОРИ. Так, в 75% случаев ОРИ в течение года после терапии иммунотропными препаратами не возникало показаний для применения системных антибиотиков. Также снизилась средняя продолжительность эпизода ОРИ до 4–6 дней.

Заключение

Таким образом, проведенная вакцинотерапия приводила к снижению носительства патогенной и условно-патогенной микрофлоры носоглотки, нормализации микробиоценоза, которые сопровождались улучшением клинических показателей, и может быть рекомендована к применению у данной категории пациентов в качестве профилактики заболеваемости ОРИ и сокращения потребности назначения повторных курсов антибактериальной терапии.

Финансирование и конфликт интересов: *авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

Литература

1. *Рязанцев С.В., Тихомирова И.А.* Хронические заболевания ЛОР-органов у детей: дифференциальные схемы лечения и профилактика обострений. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (1): 125–129.

2. Резолюция совета экспертов «Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации» от 1 июня 2015 г., Москва. Consilium Medicum. 2015; 1: 36–38.

3. *Костинов М.П.* Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех, 1997: 111.

4. *Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О.* Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24–27.

5. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.П. Костинов, Н.А. Озерецковский, ред. М.: Миклош, 2004: 256.

6. *Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Таточенко В.К., Учайкин В.Ф., Аксенова В.А., Игнатова Г.Л.* Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Методические рекомендации. М., 2000: 14.

7. *Костинов М.П., Лавров В.Ф.* Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд. М.: МДВ, 2010: 192.

8. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М.П. Костинов, ред. 4-е изд. М.: 4Мпресс, 2013: 432.

9. *Костинов М.П., Малеев В.В.* Hib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998: 78.

10. *Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В., Кытько О.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г.* Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (4): 27–30.

11. *Тарасова А.А., Костинов М.П., Волкова О.В., Деулин М.С., Сулоева С.В., Маянская И.В., Толкачева Н.И.* Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 55–59.

12. *Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., Кытько О.В., Гаращенко М.В., Фошина Е.П., Овечкина Н.В., Кац Т.Г.* Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (5): 24–28.

13. *Чистякова Е.Г., Валиева С.Э., Намазова Л.С., Сурков А.Г., Волкова О.Н., Костинов М.П., Сулоева С.В.* Профилактика и лечение острых респираторных инфекций носоглотки у больных юношеским артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 40–44.

14. *Волкова О.Н., Тарасова А.А., Сулоева С.В., Костинов М.П., Намазова Л.С.* Новые направления применения топических бактериальных лизатов. Инфекционные болезни. 2006; 4 (4): 71–73.

15. *Костинов М.П., Сулоева С.В.* Способ профилактики заболеваний лор-органов и органов дыхательной системы, обусловленных вирусной и неспецифической бактериальной флорой у детей раннего возраста, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Патент на изобретение № 2289425 (зарегистрирован 20 декабря 2006 г.): 8.

16. *Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И.* Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (2): 107–109.

17. *Костинов М.П., Сулоева С.В.* Способ лечения хронических заболеваний лор-органов вирусной, бактериальной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии у ВИЧ-инфицированных детей и подростков. Патент на изобретение № 2305558 (зарегистрирован 10 сентября 2007 г.): 13.

18. *Маянский А.Н., Пикуза О.И.* Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф, 1993.

19. *Ахматова Н.К., Киселевский М.В., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Семенова И.Б., Семенов Б.Ф.* Вакцина «Иммунован ВП-4» и ее влияние на клетки врожденного иммунитета. Российский биотерапевтический журнал. 2005; 2: 28–29.

20. *Намазова Л.С., Костинов М.П., Волкова О.Н., Таточенко В.К., Галицкая М.Г., Извольская З.А., Федосеенко М.В., Тарасова А.А., Сулоева С.В.* Профилактика гриппа, ОРИ, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей: Пособие для врачей. М.: б/и, 2006: 43.

21. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.П. Костинов, ред. М.: Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2007: 182.

22. *Block SL, Schwartz RH.* Changes noted in bacteriology of OAM since PCV7. Infectious diseases in children. 2003; Aug: 8–16.