

Оптимизация патогенетической терапии детей с тонзиллярной патологией

В.А. Терёшин, Н.А. Пересадин, О.В. Круглова, Т.В. Дьяченко

Луганский государственный медицинский университет, Украина

Optimization of pathogenetic therapy in children with tonsillar pathology

V.A. Teryoshin, N.A. Peresadin, O.V. Kruglova, T.V. Dyachenko

Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

Представлены результаты клинко-лабораторной оценки эффективности применения низкомолекулярного индуктора интерферона с широким спектром биологических эффектов — циклоферона в комплексном лечении тонзиллярной патологии у детей. Обоснована целесообразность и перспективность применения циклоферона, сочетающего иммунопотенцирующую активность с хорошей переносимостью, что оптимизирует саногенез и улучшает качество медицинской помощи детям с тонзиллярными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, тонзиллит, циклоферон, лечение.

The article describes the results of clinical and laboratory evaluation of the efficiency of using cycloferon, a low-molecular-weight interferon inducer with a wide spectrum of biological effects, in the combination treatment of tonsillar pathology in children. There is evidence that it is expedient and promising to use cycloferon that combines immunopotency and good tolerability, which optimizes sanogenesis and improves the quality of medical aid to children with tonsillar diseases.

Key words: children, tonsillitis, cycloferon, treatment.

Убиквитарность распространения разнообразных клинических форм и вариантов стрептококковой инфекции в педиатрической практике, решающая роль В-гемолитического стрептококка группы А в развитии тонзиллитов, значительное количество его серотипов и строгая типоспецифичность постинфекционного иммунного ответа выдвигают проблему острого тонзиллита и обострений хронического тонзиллита у детей в качестве чрезвычайно актуальной в современной педиатрической клинике [1–4].

В последние годы тонзиллярная патология остается высокоприоритетной в клинических условиях вследствие постоянно растущего уровня заболеваемости во всем мире; при этом ее истинная распространенность исследована недостаточно. По данным ряда авторов, специально занимавшихся этим

вопросом, частота встречаемости тонзиллярной патологии среди различных контингентов населения довольно вариабельна — от 0,8 до 45% и более [5–7]. Согласно Е.И. Красновой и С.О. Кретьен, 2010 [3], острый тонзиллит (ангина) в клинике детских инфекций имеет стрептококковую этиологию не менее чем в 70% случаев. Нередко наблюдается микстпатология, частое инфицирование новыми серотипами В-гемолитического стрептококка группы А, выраженная сенсибилизация к нему с формированием сопряженных заболеваний от паратонзиллита и гломерулонефрита до тонзиллогенного сепсиса, что делает проблему тонзиллярной патологии междисциплинарной, требуя пристального внимания не только педиатров, инфекционистов, оториноларингологов, но и иных специалистов (эпидемиологи, иммунологи, аллергологи). Возрастающая значимость воспалительных заболеваний лимфоидного аппарата глотки у детей детерминирована выраженным иммунодепрессивным, токсическим и аллергизирующим влиянием длительно существующей несанированной очаговой инфекции на макроорганизм ребенка, а также отсутствием необходимого баланса между клеточным и гуморальным звеном иммунного ответа, базирующегося на полноценной продукции регуляторных цитокинов [8].

Установлено, что при вторжении в организм генетически чужеродной информации (бактерии, вирусы) первоначальными барьерами на пути развития инфекционного процесса «встают» интерфе-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:85–90

Адрес для корреспонденции: Терёшин Вадим Александрович — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Луганского государственного медицинского университета
Луганская клиническая многопрофильная больница № 4, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Пересадин Николай Александрович — д.м.н., проф. той же каф.

Круглова Оксана Викторовна — к.м.н., доц. той же каф.

91002 Украина, г. Луганск, ул. Ляпина, д. 2

Дьяченко Татьяна Владимировна — к.м.н., врач-оториноларинголог, доц. каф. гуманитарных дисциплин Межрегиональной академии управления персоналом

91000 Украина, Луганск, ул. К. Либкнехта, д. 75

роны, которые служат сигнальными молекулами, ответственными за включение адаптивного иммунитета. Возможности лечебных воздействий с участием интерферонов значительно расширились с внедрением в клиническую практику индукторов интерфероногенеза с их высоким химиотерапевтическим индексом и возможностью использовать в качестве хорошо переносимых и высокоэффективных лекарственных средств при широком круге воспалительных заболеваний в педиатрической практике.

Многочисленными исследованиями установлено, что В-гемолитический стрептококк группы А выявляется в среднем у 15–20% здоровых людей, встречаясь наиболее часто у детей дошкольного возраста в организованных коллективах — детских садах, интернатах и т.д. [1, 9]. Подтверждено, что ключевым фактором тонзиллярной патологии служит именно В-гемолитический стрептококк группы А, тогда как стрептококковая флора групп С и G, а также вирусы, хламидии и микоплазмы встречаются в качестве этиологических и патогенетических агентов значительно реже [2]. Имеются данные о существенном воздействии респираторной вирусной инфекции на В-гемолитический стрептококк группы А и различные атопатогены носоглотки детей, когда под воздействием вирусной инфекции расстраивается привычное состояние микрофлоры носоглотки, нарушается комменсализм (франц. *Commensal* — согражданин) бактерий, развивается дисбиоз со всеми вытекающими из этого последствиями. В отношении комплексной терапии тонзиллярной патологии существуют апробированные стандарты с применением этиотропных медикаментозных, патогенетических и симптоматических медикаментозных средств. Однако на практике они далеко не всегда оказываются эффективными вследствие генотипически обусловленных характеристик организма детей (сенситизация с развитием иммунопатологических реакций) и из-за нерационального осуществления комплексного лечения при отсутствии комплаенса (приверженности к терапии), что может иметь место при оздоровлении детей с тонзиллярной патологией.

«Золотым стандартом» в лечении инфекций стрептококкового генеза (стрептококкозов) долгое время считались В-лактамы препараты, но в случаях обострений хронического тонзиллита или при наличии ассоциаций В-гемолитического стрептококка группы А с иной микрофлорой, в частности с атипичными патогенами, более целесообразным признано использование современных макролидов [4, 5]. Еще одной особенностью стрептококкозов является аллергический характер воспаления, развивающегося при взаимодействии термостабильной фракции эритрогенного токсина, продуктов распада В-гемолитического стрептококка группы А и тканей организма.

Поэтому целесообразно применять средства десенсибилизирующей терапии для адекватного осуществления полноценного лечебно-реабилитационного процесса. При остром стрептококкозе курс этиотропного лечения (антибиотикотерапия) продолжительностью 7–10 дней способен в большинстве случаев обеспечить элиминацию В-гемолитического стрептококка, однако провоспалительная активность эндогенных усилительных систем нередко может способствовать не только повреждению тканей в воспалительном очаге, но и обусловить длительное персистирование воспалительных явлений в организме ребенка.

Хорошо зарекомендовавшими себя в педиатрии средствами являются индукторы интерфероногенеза, способные «включать» указанную систему, вызывая в клетках организма синтез эндогенных интерферонов с широким диапазоном фармакологической активности и необходимыми иммуномодулирующими эффектами [10]. Одним из обязательных условий их использования является выяснение «точки приложения» индукторов интерфероногенеза в системе иммунитета.

Циклоферон (меглумина акридоната, метилглюкамина акридоната), являясь ранним индуктором интерферонов, обладает полифункциональностью и выраженной эффективностью; он хорошо зарекомендовал себя при ряде детских инфекций, а именно при гриппе и ОРВИ, микоплазменной инфекции, инфекционном мононуклеозе, вирусных гепатитах, кампилобактериозе и др. [7, 10, 11]. Изучение клинического и патогенетического влияния циклоферона при тонзиллярной патологии у детей может представлять значительный интерес для клинической практики в связи с его безопасностью, надежностью и доказанной иммуностропной эффективностью.

Целью исследования явилось обоснование применения циклоферона в качестве патогенетической терапии тонзиллярной патологии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдение были включены 38 детей в возрасте 4–12 лет, имевших тонзиллярную патологию (проявления острого и обострение хронического тонзиллита), составивших основную группу. Группа сопоставления включала 36 детей 4–12 лет со стрептококкозами (острый и хронический тонзиллиты), по отношению к которым не применялась циклоферонотерапия, а использовались только общепринятые методы лечения. Основная группа наблюдавшихся была представлена 20 девочками и 18 мальчиками (средний возраст 6,6 года). Группа сопоставления включала 18 девочек и 18 мальчиков (средний возраст 6,4 года). Диагноз острого тонзиллита у всех включенных в исследование детей устанавливался на основа-

нии стандартных протоколов диагностики и лечения ЛОР-болезней в соответствии с данными анамнеза, необходимыми клиническими и инструментальными исследованиями.

Всем наблюдавшимся до начала осуществления этиотропной антибиотикотерапии проводилось бактериологическое исследование мазка и зева на микрофлору в условиях региональной Луганской медицинской лаборатории «Synevo», входящей в состав медицинского холдинга «Medicover» (Брюссель, Бельгия). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Луганского государственного медицинского университета.

Общепринятая терапия острого тонзиллита и обострений хронического тонзиллита включала применение постельного режима, диеты, антибактериальных препаратов в рекомендуемых дозах на протяжении 7–10 дней, использование нестероидных противовоспалительных средств 3–4 раза в сутки в течение первых 5 дней лечения в стандартной дозировке, назначение десенсибилизирующих средств, поливитаминов. Местное лечение осуществляли в виде полосканий горла антисептическими растворами (чаще всего 0,01% раствором мирамистина). Диетотерапия была преимущественно молочно-растительной, не раздражающей, богатой витаминами групп В и С. Детям основной группы помимо общепринятой терапии назначали циклоферон (меглюмина акридонацетат). Циклоферон использовали в дозировке 6–10 мг на 1 кг массы тела в виде 12,5% раствора внутримышечно через день, всего 5 введений препарата.

Для выявления конкретных механизмов формирования иммунологической дисфункции в наблюдавшихся группах мы считали перспективным проанализировать основные звенья иммунного ответа, в частности систему фагоцитирующих макрофагов [12], по показателям фагоцитарной активности макрофагов и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови с выявлением их фракционного состава [13, 14]. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови изучали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон [14]. Молекулярный состав ЦИК с определением фракций крупно- (>19S), средне- (11S — 19S) и низкомолекулярных (<11S) иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6% растворах полиэтиленгликоля [14]. В качестве основного метода для оценки состояния системы фагоцитирующих макрофагов использовали изучение фагоцитарной активности макрофагов периферической крови, которую исследовали чашечковым методом [14]; при этом тест-объектом служила живая суточная культура *Staph. aureus*, штамм 505. Подсчитывали следующие показатели фагоцитарной активности макрофагов: фагоцитарное число — количество поглощенных бактери-

альных клеток на 1 моноцит; фагоцитарный индекс — % моноцитов, которые принимали участие в фагоцитарной реакции; индекс аттракции — число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах, и индекс переваривания — процент переваренных микробных клеток от общего их количества, поглощенных 100 моноцитами [14]. Результаты исследования иммунологических показателей у обследованных детей с острым и обострениями хронического тонзиллита мы сопоставляли с данными, полученными при обследовании практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась персональным компьютером Intel Pentium Core Duo методом одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTATPro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными показаниями для госпитализации детей с тонзиллярной патологией были тяжелое клиническое течение заболевания, эпидемиологические показания (дети из интернатов) и воспалительные явления, развивающиеся на фоне безуспешной амбулаторной терапии. У находившихся под нашим наблюдением пациентов ангинозный синдром сопровождался острой лихорадочной реакцией фебрильного типа (38–39°C) продолжительностью в среднем $4,8 \pm 0,5$ дня. Пациенты предъявляли жалобы на головную боль, боли в горле при глотании, ощущение жара и общую слабость. Некоторые дети отмечали боли в конечностях, мышцах, суставах, а также неприятные ощущения в области сердца. Ангина у всех участвовавших в исследовании лиц была лакунарной (Angina lacunaris), кроме 8 мальчиков (4 — в основной и 4 — в группе сопоставления), у которых она протекала в фолликулярной форме (Angina follicularis) по классификации Б.С. Преображенского.

При лакунарной ангине во время фарингоскопии обнаруживали яркую гиперемию дужек мягкого неба и небных миндалин; сами миндалины были увеличены в размерах за счет инфильтрации с наличием налетов белого или серовато-белого цвета. Выявлялась также болезненность и увеличение в размерах с уплотнением регионарных лимфатических узлов, находящихся позади нижнечелюстного узла. В 67,5% случаев отмечалась выраженная боль при глотании, часто иррадиировавшая в ухо, более чем у половины детей (58,7%) выявлялась повышенная саливация. В 4 случаях отмечали наличие одно-, двукратной рвоты, а у 2 детей определялась симптоматика менингизма и склонность к диарейному синдрому (наличие жидкого стула до 4–6 раз в сутки).

У лиц с фолликулярной ангиной, характеризовавшейся преимущественным поражением паренхимы миндалин и их фолликулярного аппарата, отмечали повышение температуры тела до 39–40°C, снижавшейся через 2–3 дня, а у одного ребенка — через 4 дня. Во время фарингоскопии определялось наличие увеличенных и гиперемизированных небных миндалин. На их поверхности были видны четко отграниченные, величиной с просыное зерно, желтоватого цвета гнойнички в виде точек, представлявшие собой воспаленные фолликулы, вскрывавшиеся на 2–3-й день болезни.

У пациентов с лакунарной и фолликулярной ангиной в гемограмме выявлялся лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, эозинофилия, увеличение СОЭ до 30–35 мм/ч, в моче — переходящая альбуминурия, микрогематурия и гематурия; в крови были повышены титры антистрептолизина О.

При проведении бактериологического исследования содержимого лакун небных миндалин были выделены следующие возбудители: *Str. pyogenes* — 38 (51,4%) культур, *Str. anginosus* — 20 (27%) культур, *Str. viridans* — 16 (21,6%) культур. При этом чувствительность к бета-лактамам препаратами была выявлена у 100,0% штаммов, к тетрациклину — у 81%, к эритромицину — у 79,7%, к ко-тримоксазолу — у 74,3%.

При проведении иммунологического исследования до начала терапии установлено, что у обследованных детей обеих групп отмечалось повышение общего уровня ЦИК с дисбалансом их молекулярного состава. Так, общий уровень ЦИК в сыворотке крови в обеих группах был увеличен в среднем в 1,83 раза относительно нормы и составлял $3,44 \pm 0,05$ г/л при норме $1,88 \pm 0,07$ г/л (табл. 1).

При изучении молекулярного состава ЦИК у детей с тонзиллярной патологией установлено, что возрастание их уровня осуществлялось преимущественно за счет наиболее токсигенных фракций — средне- и низкомолекулярных. При этом просле-

живалась четко выраженная тенденция к увеличению как процентного состава, так и абсолютного количества исследованных показателей. Содержание среднемолекулярной фракции (11S — 19S) на момент поступления в стационар в абсолютном исчислении было выше нормальных значений в среднем в 2,8 раза и составляло $1,72 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), в относительном исчислении — $49,6 \pm 1,2\%$, что превышало нормальные значения в 1,54 раза. Концентрация низкомолекулярных ЦИК у обследованных больных детей до начала лечения составляла в среднем в абсолютном исчислении $1,0 \pm 0,03$ г/л, т.е. была превышена в 2,38 раза, а в относительном исчислении — $29,2 \pm 0,8\%$, т.е. превышала норму в 1,29 раза.

При исследовании показателей, характеризующих состояние системы фагоцитирующих макрофагов, было выявлено, что до начала лечения у детей с тонзиллярной патологией как основной группы, так и группы сопоставления отмечалось их существенное снижение (табл. 2).

Необходимо отметить, что в основной группе детей, получавших наряду с общепринятым лечением циклоферон, жалобы, обусловленные интоксикацией и местными воспалительными проявлениями заболевания (субъективные ощущения дискомфорта в ротоглотке, чувство жжения, скопление трудноотделяемой слизи, першение, общая слабость, лихорадка), купировались в среднем на $2,8 \pm 0,5$ дня раньше, чем в группе сопоставления. Фарингоскопическая картина (налет и гнойно-казеозные пробки в лакунах миндалин, гиперемия и инфильтрация передних небных дужек, отечность и рыхлость поверхности миндалин), а также увеличение размеров региональных лимфатических узлов и их болезненность при пальпации имели тенденцию к нормализации в более быстрые сроки (в среднем на $2,4 \pm 0,4$ дня раньше) именно у детей, получавших циклоферон. Подчеркнем особо, что ни в одном случае наблюдения у детей, которым

Таблица 1. Уровень ЦИК и их молекулярный состав в сыворотке крови у детей обеих групп до начала терапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Дети с тонзиллярной патологией ($n=74$)	p
ЦИК общ. г/л	$1,88 \pm 0,07$	$3,42 \pm 0,06$	$<0,001$
Из них:			
крупномолекулярные:			
г/л	$45,2 \pm 2,2$	$21,2 \pm 1,6$	$<0,001$
%	$0,85 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,02$	$=0,05$
среднемолекулярные:			
%	$32,2 \pm 1,3$	$49,6 \pm 1,2$	$<0,05$
г/л	$0,61 \pm 0,02$	$1,72 \pm 0,03$	$<0,001$
низкомолекулярные:			
%	$22,6 \pm 1,4$	$29,2 \pm 0,8$	$<0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,03$	$<0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 3: p — вероятность различия между соответствующим показателем и нормой.

Таблица 2. Показатели состояния системы фагоцитирующих макрофагов у обследованных детей с тонзиллярной патологией в основной группе и в группе сопоставления ($M \pm m$)

Показатель СФМ	Норма	Основная группа ($n=38$)		Группа сопоставления ($n=36$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФИ, %	$28,6 \pm 0,8$	$18,3 \pm 0,6^*$	$29,9 \pm 0,8^*$	$18,4 \pm 0,6^*$	$20,2 \pm 0,7^*$
ФЧ, абс.	$4,0 \pm 0,16$	$2,3 \pm 0,13^*$	$3,9 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,12^*$	$3,0 \pm 0,2^*$
ИА, %	$16,9 \pm 0,6$	$11,3 \pm 0,2^{**}$	$15,6 \pm 0,4^*$	$11,5 \pm 0,2^{**}$	$13,2 \pm 0,3^*$
ИП, %	$26,5 \pm 0,9$	$13,3 \pm 0,1^*$	$25,1 \pm 0,3^*$	$13,7 \pm 0,2^*$	$20,2 \pm 0,3^*$

Примечание. Вероятность различий показателей до и после лечения — $p < 0,05$; вероятность различий с показателями нормы: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,001$. СФМ — система фагоцитирующих макрофагов; ФИ — фагоцитарный индекс; ФЧ — фагоцитарное число; ИА — индекс аттракции; ИП — индекс переваривания.

проводились инъекции циклоферона, мы не наблюдали побочных явлений; у всех пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

Как следует из табл. 3, уровень ЦИК у детей с тонзиллярной патологией после завершения лечения существенно отличался в основной группе (показатели приближались к нормативным значениям) в сравнении с группой сопоставления (уровень ЦИК и их молекулярный состав изменялись менее значительно). Аналогичная динамика была отмечена и со стороны показателей системы фагоцитирующих макрофагов — в основной группе детей, дополнительно получавших циклоферон, на момент завершения терапии отмечалась практически полная нормализация изученных фагоцитарных индексов (см. табл. 2), в то время как в группе сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, изученные показатели оставались достоверно ниже нормы (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о существенном возрастании уровня ЦИК в сыворотке крови детей с тонзиллярной патологией (преимущественно за счет наиболее токсигенных средне- и низкомолекулярных фракций), а также о существенном снижении пока-

зателей, характеризующих систему фагоцитирующих макрофагов, у лиц в обеих группах наблюдения, наряду с соответствующими изменениями клинической и фарингоскопической картины.

Включение полифункционального низкомолекулярного индуктора интерфероногенеза циклоферона в комплекс патогенетической терапии детей 4–12 лет с острым тонзиллитом и обострением хронического тонзиллита способствует ощутимой позитивной динамике клинического течения заболевания: исчезновению в более ранние сроки проявлений интоксикации, купированию лихорадочной реакции, а также нормализации локальных симптомов (фарингоскопического статуса больных) в сравнении с детьми, получавшими только общепринятое лечение.

Циклоферон включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в связи с его выраженной иммуностропной активностью и участием в нормализации выработки интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Главным достоинством препарата можно считать его полифункциональность, обусловленную в том числе возможностью воздействия на уровень ЦИК сыворотки крови и систему фагоцитирующих макрофагов у детей с тонзиллярной патологией. Важным фармакодинамическим качеством циклоферона является его хорошая переносимость и отсутствие

Таблица 3. Уровень ЦИК и их молекулярный состав у детей с тонзиллярной патологией после завершения лечения ($M \pm m$)

Иммунологический показатель	Норма	Основная группа ($n=38$)	Группа сопоставления ($n=36$)	p
ЦИК общ. г/л	$1,88 \pm 0,07$	$1,92 \pm 0,08$	$2,47 \pm 0,07$	$< 0,001$
Из них:				
крупномолекулярные:				
%	$45,2 \pm 2,2$	$4,24 \pm 2,1$	$36,4 \pm 2,4$	$< 0,001$
г/л	$0,85 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,04$	$0,77 \pm 0,02$	$0,05$
среднемолекулярные:				
%	$32,2 \pm 1,3$	$34,6 \pm 1,2$	$38,4 \pm 1,3$	$< 0,05$
г/л	$0,61 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,02$	$< 0,001$
низкомолекулярные:				
%	$22,6 \pm 1,4$	$23,0 \pm 1,2$	$25,2 \pm 1,3$	$< 0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02$	$< 0,001$

токсичности, что позволило препарату занять достойное положение в педиатрической клинической практике при многих патологических состояниях.

Таким образом, использование циклоферона

в комплексном лечении детей с тонзиллярной патологией продемонстрировало его безопасность и выраженную клинико-лабораторную эффективность, превышающую таковую при общепринятой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М: Гэотар-Медиа 2008; 540. (Pokrovskij V.I., Briko N.I., Rjapis L.A. Streptococcus and streptococcus. M: Gjeotar-Media 2008; 540.)
2. Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. Вестн оторинолар 2012; 6: 10–13. (Aref'eva N.A. Tonsillar pathology. Current problem. Vestn otorinol 2012; 6: 10–13.)
3. Краснова Е.И., Кретьен С.О. Стрептококковая инфекция у детей: современные подходы к противовоспалительной терапии Рос вестн перинатол и педиат 2010; 4: 76–80. (Krasnova E.I., Kret'en S.O. Streptococcus infection in children: current approach to anti-inflammatory therapy. Ros vestn perinatal i pediat 2010; 4: 76–80)
4. Оториноларингология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М: Гэотар-Медиа 2008; 682–692. (Otorhinolaryngology. National guidelines. V.T. Pal'chun (Ed.). Moscow: Gjeotar-Media 2008: 682–692.)
5. Чистякова В.Р. Ангина и хронический тонзиллит. Вестн оторинолар 2012; 1: 68–76. (Chistjakova V.R. Angina tonsillaris and chronic tonsillitis. Vestn otorinol 2012; 1: 68–76.)
6. Белов В.А., Ворopaева Я.В. Распространенность хронического тонзиллита у детей по данным Всероссийской диспансеризации. Рос вестн перинат и педиат 2012; 1: 85–89. (Belov V.A., Voropaeva Ja.V. Prevalence rate of a chronic tonsillitis in children according to the data from All-Russia preventive medical examination. Ros vestn perinatal i pediat 2012; 1: 85–89.)
7. Терешин В.А., Пересадин Н.А., Соцкая Я.А. и др. Эффективность лечения пациентов с частыми ОРВИ на фоне хронических болезней ЛОР-органов. Практич мед 2013; 5: 166–169. (Teryshin V.A., Peresadin N.A., Sockaja Ya.A. et al. Efficacy of a treatment of patients with frequent respiratory infections, associated with chronic LOR-diseases. Praktich medicina 2013; 5: 166–169.)
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Ст-Петербург: Фолиант 2008; 560. (Ketlinskij S.A. Simbircev A.S. Cytokines. St-Peterburg: Foliant 2008; 560.)
9. Крюков А.И., Аксенова А.В., Шостак Н.А. и др. Особенности клинико-лабораторных показателей активности стрептококковой инфекции при тонзиллярной патологии. Вестн оторинолар 2013; 3: 17–20. (Krjukov A.I., Aksenova A.V., Shostak N.A. et al. Characteristics of clinical and laboratory indices of streptococcus infection's activity at tonsillar pathology. Vestn otorinol 2013; 3: 17–20.)
10. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Возможность использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (клинический обзор). Сб. статей «Интерферон — 2011». М 2012; 232–251. (Romancov M.G., Mel'nikova I.Ju. Possibility of cycloferon's appliance at viral and bacterial infections in children (clinical review). Collection of articles «Interferon — 2011». Moscow 2012; 232–251.)
11. Применение циклоферона при социально значимых заболеваниях у детей и подростков. Новейший справочник практикующего врача-педиатра. Под ред. М.Г. Романцова, Л.Г. Горячевой, А.А. Шульдякова, А.Л. Коваленко. Ст-Петербург: Тактик-Студио 2010; 168. (Cycloferon's appliance in socially important diseases in children and adolescence. M.G. Romancova, L.G. Gorjachevoj, A.A. Shul'djakova, A.L. Kovalenko (eds.). St-Peterburg: Taktik-Studio 2010; 168.)
12. Подопригора Г.И. Микробиотический фактор развития системы мононуклеарных фагоцитов (гнотобиологические исследования). Вестн РАМН 2013; 6: 26–33. (Podoprighora G.I. Microbiotic factor of system mononuclear phagocytus development (gnotobiological investigation). Vestn RAMN 2013; 6: 26–33.)
13. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врачебное дело 1990; 6: 116–118. (Frolov V.M., Peresadin N.A., Bojchenko P.K. Diagnostic value of Circulating Immune Complex in patients. Vrachebnoe delo 1990; 6: 116–118.)
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. Лаб дело 1990; 9: 27–29. (Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Determination of monocytes phagocytic activity in patients' blood. Lab delo 1990; 9: 27–29.)
15. Лях Ю.И., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. Основы компьютерной биостатистики. Донецк: Med Stat 2006; 214. (Ljah Ju.I., Gur'janov V.G. Homenko V.N. Computed biostatistics basis. Doneck: Med Stat 2006; 214.)

Поступила 19.05.14