

И.И. Климова, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Российская Федерация

# Клиническая эффективность растительного препарата с противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами при патологии глоточной миндалины у детей

**Contacts:**

Klimova Irina Ivanovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Otorhinolaryngology at A.N. Zimin Novokuznetsk State Medical Refresher Institute SEI APE, MH RF

**Address:** 5 Prospekt Stroiteley Str., Novokuznetsk 654005, **Tel.:** (3843) 7-96-52, **e-mail:** iikl@mail.ru

**Article received:** 01.10.2013, **Accepted for publication:** 28.10.2013

**Цель исследования:** оценить содержание в сыворотке крови цитокинов [провоспалительных — интерлейкина 8 (ИЛ 8) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО  $\alpha$ ); противовоспалительного — ИЛ 10; иммунорегуляторного — ИЛ 6],  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ), его иммунных комплексов (МГ-IgG) и некоторых других маркеров воспаления ( $\alpha_1$ -антитрипсина и лактоферрина) у здоровых детей в возрасте 3–12 лет и у пациентов аналогичного возраста с диагнозом «Хронический аденоидит». С учетом этого обосновать целесообразность применения растительного препарата с противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами в комплексном лечении детей с патологией глоточной миндалины. **Пациенты и методы:** обследовано 22 здоровых ребенка (контрольная группа) и 62 — с хроническим аденоидитом (ХА). **Результаты:** установлено, что при ХА достоверно повышается сывороточное содержание МГ, МГ-IgG,  $\alpha_1$ -антитрипсина и ИЛ 10. При этой форме патологии установлено увеличение содержания лактоферрина. Указанные изменения в сочетании с тенденцией к снижению концентрации ИЛ 8 при ХА позволяют предположить, что для ХА характерны в целом компенсированные реакции иммунной системы по  $Th_2$ -типу. Однако ряд особенностей метаболизма белков и цитокинов при ХА способствует хронизации процесса, клинически выраженного длительным вялотекущим воспалением. С учетом особенностей патогенеза ХА и для повышения эффективности лечения применен растительный препарат комплексного действия. **Выводы:** включение исследуемого препарата в схему лечения детей с ХА повышает эффективность терапии, ускоряет процесс выздоровления; средство безопасно и может применяться длительно.

**Ключевые слова:** хронический аденоидит, интерлейкины, белки острой фазы воспаления, растительный препарат с иммуностимулирующим, противовоспалительным и обволакивающим действием.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 112–117)

I.I. Klimova, V.N. Zorina, R.M. Zorina

Novokuznetsk State Institute of Medical Practitioners Advanced Training, Russian Federation

## Clinical Efficacy of Herbal Drug with Anti-Inflammatory and Immunostimulating Activity in Children with Adenoiditis

**Aim:** to evaluate serum concentrations of cytokines (pro-inflammatory — interleukin 8 (IL8) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ); anti-inflammatory — IL 10; immunoregulatory — IL 6),  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG), its immune complexes (MG-IgG) and several other inflammatory markers ( $\alpha_1$ -antitrypsin and lactoferrin) in healthy children aged from 2 to 12 years old and in patients with chronic adenoiditis of the same age group. According to received data — to prove reasonability of usage of herbal drug with anti-inflammatory and immunostimulating effects in a complex treatment of children with adenoiditis. **Patients and methods:** 22 healthy children (control group) and 62 children with chronic adenoiditis (CA) were examined. **Results:** it was found that serum concentration of MG, MG-IgG,  $\alpha_1$ -antitrypsin and IL 10 is significantly higher in children with CA. The level of lactoferrin is also increased. The above-mentioned changes in coupled with tendency to decrease of IL 8 concentration in CA suggest that this condition is characterized mainly by compensated immune reactions according to  $Th_2$ -type. However, certain characteristics of protein and cytokine metabolism in CA contribute to chronization of pathological process, which clinically is manifested by prolonged torpid inflammation. Taking into account special features of CA pathogenesis and in order to increase efficacy of treatment of this disorder an herbal drug with complex action was used. **Conclusions:** including of the studied drug into the scheme of CA treatment increases efficacy of provided therapy and accelerates temps of convalescence. The drug is safe and can be used for prolonged periods of time.

**Key words:** chronic adenoiditis, interleukins, acute-phase proteins, herbal drug with immunostimulating, anti-inflammatory and obducing effects.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 112–117)

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические аденоидиты (ХА) и гипертрофия глоточной миндалины представляют собой одну из важнейших проблем оториноларингологии и педиатрии. Это наиболее частые формы патологии дошкольного и раннего школьного периода жизни детей.

Распространенность ХА, по данным обращаемости и профилактических осмотров, составляет от 5,2 до 33,9 на 1000 человек [1, 2], а гипертрофия глоточной миндалины имеет максимальное распространение в возрастной группе 3–7 лет [3–5] и выявляется у 37–76% детей [1, 6–8].

По результатам профилактических осмотров детей г. Новокузнецка, ХА имеют место у  $18,0 \pm 0,9\%$  детей в возрасте до 3 лет и у  $9,2 \pm 0,5\%$  в возрасте 3–7 лет [9]. ХА в 65,4% случаев сопутствует заболеваниям околоносовых пазух и в 76% — экссудативному отиту.

Глоточная миндалина является одним из структурно оформленных скоплений т.н. лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa associated lymphoid tissue, MALT), и принимает участие в механизмах иммунной защиты. Так же как и другие образования лимфоглоточного кольца, глоточная миндалина вместе с неспецифическими защитными факторами (мукоцилиарный клиренс, продукция лизоцима, интерферона и другие) осуществляет барьерную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей [10].

В настоящее время доказано, что лимфоэпителиальные образования глоточного кольца выполняют важную роль в организме в качестве информационного поста и регулятора продукции секреторного иммуноглобулина А для обеспечения защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Лимфоидная ткань миндалин в результате лимфоцитопоза поставляет лимфоциты в слизистые оболочки верхних дыхательных путей [10, 11].

Патогенетические звенья ХА изучены недостаточно. Общеизвестными факторами, способствующими развитию этой формы патологии, являются частые респираторные инфекции, наследственная предрасположенность, вторичные иммунодефицитные состояния, загрязнение городов, скученность в детских коллективах и т.д. [11–13]. Однако до сих пор не проводилось комплексного сравнительного исследования, позволяющего изучить не только отдельные маркеры воспаления, но проследить его патогенетическую цепочку (регуляторные цитокины–транспортирующие их белки–воспалительные реактанты, синтез которых регулируется цитокинами) и предложить рекомендации по лечению.

### Цель исследования:

- обосновать целесообразность применения растительного препарата с противовоспалительным, иммуномодулирующим, антибактериальным и обволакивающим действием в комплексном лечении детей с патологией глоточной миндалины;
- исследовать сывороточное содержание цитокинов [провоспалительных — интерлейкина 8 (ИЛ 8) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО  $\alpha$ ); противовоспа-

лительного — ИЛ 10; иммунорегуляторного — ИЛ 6],  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ), его иммунных комплексов (МГ-IgG) и некоторых других маркеров воспаления ( $\alpha_1$ -антитрипсина, АТ, лактоферрина, ЛФ) в норме и при ХА;

- изучить эффективность указанного препарата у детей с ХА.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В клиническом открытом проспективном контролируемом исследовании участвовали 84 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет. Из них 62 ребенка поступили на лечение в ЛОР-отделение МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» с диагнозом «Хронический аденоидит» (они составили первую группу). Вторая группа ( $n = 22$ ) сформирована из детей, поступивших в Центр на плановые операции (грыжесечение, крипторхизм, септопластика и т.д.).

**Критерием включения** в первую группу ( $n = 62$ ) являлся верифицированный специалистами диагноз «Хронический аденоидит».

**Критерии исключения:** наличие воспалительных процессов в других ЛОР-органах, возраст младше 3 и старше 12 лет.

Родители всех детей давали письменное информированное согласие на исследование.

На этапе диагностики помимо общеклинического обследования было также сопоставлено содержание в сыворотке крови цитокинов (ИЛ 6, 8, 10, ФНО  $\alpha$ ) и белков острой фазы воспаления (ЛФ, МГ, комплекса МГ-IgG и АТ) у здоровых детей и детей, страдающих ХА.

Далее, на этапе лечения, все дети с установленным диагнозом ХА ( $n = 62$ ) были разделены на 2 подгруппы: 30 человек получали стандартное лечение (первая подгруппа), а 32 детям дополнительно назначили исследуемый препарат (вторая подгруппа).

### Методы исследования

В обследование входили сбор анамнеза, общий осмотр, термометрия, рино-, фаринго- и отоскопия, рентгенологическое исследование придаточных пазух в прямой и боковой проекции, общеклиническое обследование.

В сыворотке крови определяли концентрации ИЛ 6, 8, 10, ФНО  $\alpha$  и ЛФ методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Для установления концентраций МГ и АТ использовали метод «ракетного» иммуноэлектрофореза. Содержание комплексов МГ-IgG также оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с авторскими модификациями [14, 15]; образцы сыворотки разводили в 40 раз. Для расчета концентраций применяли программу Microplate Manager (Bio-Rad, США).

Оценку клинических проявлений проводили на 3, 5, 7 и 9-е сут лечения по балльной системе (от 1 до 5 баллов) по следующим симптомам.

- Затруднение носового дыхания днем: 0 — нормальное дыхание; 1 — незначительное непостоянное затруд-

нение; 2 — незначительное постоянное затруднение; 3 — выраженное затруднение менее 4 ч в день; 4 — выраженное затруднение более 4 ч в день; 5 — отсутствие носового дыхания.

- Интенсивность и характер ринореи: 0 — отсутствие выделений; 1 — незначительное количество слизистых выделений; 2 — умеренные слизистые выделения, 3 — обильные слизистые выделения; 4 — гнойно-слизистые выделения; 5 — обильные гнойные выделения.
- Степень затруднения дыхания ночью: 0 — нормальное дыхание в ночное время; 1 — незначительное сопение только во время эпизода острой респираторной инфекции; 2 — незначительное постоянное затруднение; 3 — похрапывание; 4 — выраженное затруднение, храп; 5 — отсутствие носового дыхания ночью.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0, SPSS 11.0, INSTAT 2.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием гистограмм, критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка, проверка гомогенности (однородности) дисперсии — с применением критерия Левена. Рассчитывали относительный уровень значимости ( $p$ ), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот и отношений в двух независимых выборках использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Для количественных признаков межгрупповые различия оценивали при помощи критерия Крускала–Уоллиса. Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по  $U$ -критерию Манна–Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что содержание МГ и АТ, являющихся ингибиторами протеиназ и маркерами воспаления (при-

чем АТ — классическим позитивным, а МГ — и позитивным, и негативным в зависимости от особенностей течения процесса), у здоровых детей достаточно высокое по сравнению со взрослыми, что согласуется с литературными данными (табл. 1) [16, 17]. Концентрации МГ и АТ, превышающие допустимые пределы для данной возрастной группы, обнаруживали в 15 и 10% случаев, соответственно. Концентрации иммунных комплексов МГ-IgG и ЛФ были сопоставимы с нормами, установленными для взрослых доноров; превышающие данные пределы значения выявили не более чем у 15% обследованных. Содержание сывороточных цитокинов у здоровых детей также незначительно отличалось от норм, установленных для взрослых; повышенная концентрация ИЛ 8 зафиксирована у 15% практически здоровых детей, ИЛ 6 — у 10%, содержание ФНО  $\alpha$  и ИЛ 10 не превышало нормативные показатели ни у одного обследованного.

При ХА общие концентрации МГ и АТ достоверно повышались у 57 и 43% детей, соответственно, по сравнению с уровнями, характерными для здоровых индивидумов ( $p = 0,008$  и  $p = 0,049$ , соответственно). Кроме того, увеличилось содержание иммунных комплексов МГ-IgG ( $p = 0,004$ ) и концентрация быстрореагирующего острофазового ЛФ ( $p = 0,048$ ) у 43% детей. Изменения содержания цитокинов были не столь однозначными: статистически значимо повышалось лишь содержание ИЛ 10 ( $p = 0,043$ ) у 22% обследованных. В то же время при анализе индивидуальных показателей выяснилось, что концентрация ФНО  $\alpha$  превышает предельно допустимые для здоровых уровни у 30%, ИЛ 8 — у 13%, ИЛ 6 — у 9% обследованных.

Таким образом, при ХА, с одной стороны, развивается воспалительная реакция, приводящая к активации синтеза ряда белков, включая МГ, АТ, ЛФ, ИЛ 10 и в небольшой степени ФНО  $\alpha$ , а с другой — происходит необратимое повреждение молекул регуляторно-транспортного МГ и задержка комплексов МГ с регуляторными белками в циркуляции на фоне определенного недостатка ИЛ 6 и 8.

Установленные изменения позволяют предположить механизм происходящих событий, которые влияют на уровни циркулирующих в крови белков. С учетом всех

Таблица 1. Содержание цитокинов и реактантов острой фазы воспаления при хронических аденоидитах

Показатель	Здоровые дети	Дети с хроническим аденоидитом
$\alpha_2$ -макроглобулин, г/л	3,95 ± 0,32	5,02 ± 0,21*
Комплексы МГ-IgG, мкг/мл	0,87 ± 0,08	1,41 ± 0,15*
$\alpha_1$ -антитрипсин, г/л	4,8 ± 0,39	5,67 ± 0,21*
Лактоферрин, мкг/мл	1,00 ± 0,09	1,31 ± 0,12*
ИЛ 6, пкг/мл	3,23 ± 0,54	2,81 ± 2,04
ИЛ 8, пкг/мл	7,01 ± 0,9	5,52 ± 1,06
ИЛ 10, пкг/мл	9,76 ± 2,34	18,2 ± 3,17*
ФНО $\alpha$ , пкг/мл	2,48 ± 1,21	3,01 ± 0,86

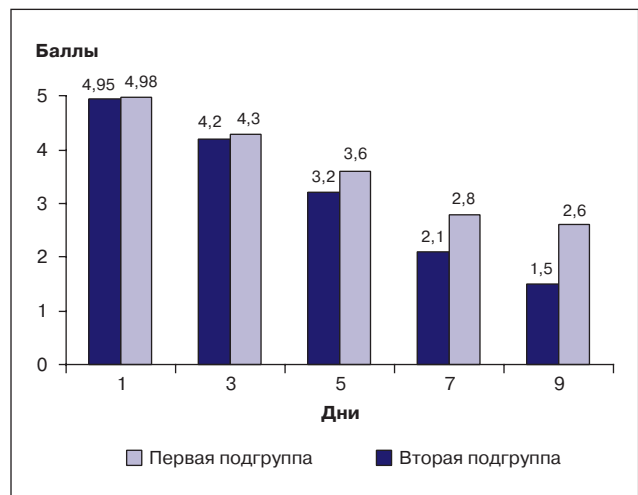
Примечание. \* — достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы ( $p \leq 0,05$ ).

особенностей патогенеза ХА для повышения эффективности лечения все более прочное место в стандартных протоколах лечения занимают препараты растительного происхождения.

Тонзилгон Н (Бионорика, Германия) — классический растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний лимфоидного аппарата глотки, в особенности у часто болеющих детей. Обладает противовоспалительным, антисептическим, иммуномодулирующим, антибактериальным и обволакивающим действием. Это многообразие свойств обусловлено растительными компонентами, входящими в состав препарата: корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика. Активные компоненты, входящие в состав ромашки, алтея и хвоща, способствуют повышению неспецифических факторов защиты организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея, тысячелистника и танины дуба оказывают противовоспалительное действие и уменьшают отек слизистой оболочки дыхательных путей. Танины дуба и ореха оказывают вяжущее действие и обладают противовирусной активностью. Препарат выпускается в виде драже и капель, хорошо переносится, сочетается с антибиотиками и может быть назначен детям старше 1 года. Имеются отдельные исследования иммунологического плана, свидетельствующие о том, что после его приема у лиц с острыми респираторными инфекциями и хроническими заболеваниями глотки существенно улучшаются некоторые показатели системного иммунитета. В исследованиях О.Ф. Мельникова и О.Г. Рылской изучалось влияние препарата на клеточный и гуморальный иммуногенез [18, 19]. Целью исследований была оценка влияния препарата на проявления фенотипических и функциональных характеристик небных миндалин больных хроническим тонзиллитом *in vitro*. Материалом для исследований послужили клетки небных миндалин больных хроническим тонзиллитом [18]. Было доказано влияние препарата на относительное содержание CD4, CD25 и CD56 в культуре клеток небных миндалин больных хроническим тонзиллитом [18]. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о наличии у данного растительного лекарственного препарата иммуномодулирующих свойств, которые проявляются как в отношении факторов врожденного (естественная цитотоксическая активность и фагоцитоз), так и приобретенного (стимуляция антителообразования) иммунитета [19].

Учитывая эти данные, была поставлена задача изучить вклад Тонзилгона Н в уменьшение степени выраженности клинических симптомов ХА у детей и улучшение клинического течения заболевания при приеме препарата в составе комплексной терапии. Была сопоставлена эффективность консервативного лечения ХА у 30 детей, лечившихся по стандартной схеме (первая подгруппа первой группы), и 32 человек, получавших дополнительно

**Рис. 1.** Степень затруднения носового дыхания в подгруппах на фоне лечения



к стандартной терапии исследуемый препарат в возрастной дозировке (вторая подгруппа первой группы).

Комплекс терапевтических мероприятий включал:

- системную антибактериальную терапию с использованием β-лактамов (амоксциллин);
- промывание носоглотки методом перемещения по Проетцу с последующим применением антисептиков или топических антибиотиков;
- деконгестанты коротким курсом, физиолечение.

Пациенты второй подгруппы получали дополнительно исследуемый препарат: дети дошкольного возраста по 10 капель 3 раза/сут, школьники по 15 капель 3 раза/сут в течение 14 сут.

Оценка степени затруднения носового дыхания (рис. 1) в обеих подгруппах позволила установить, что при исходно одинаковом уровне заложенности улучшение носового дыхания во второй подгруппе детей на 5-е сут лечения было на 15% лучше, чем в первой; на 7-е сут — на 30%, а на 9-е — на 73%.

Характер и интенсивность ринореи также имели особенности динамики (табл. 2).

Во второй подгруппе при поступлении в отделение гнойный насморк имели 6,25 ± 2,47% детей, слизистогнойный — 31,25 ± 5,3%, обильные и умеренные слизистые выделения по — 12,5 ± 3,46%, незначительное количество слизистых выделений — 9,38 ± 3,02%, и выделения отсутствовали у 28,15 ± 5,06% детей. В первой подгруппе процентное соотношение не имело значительных различий и составляло, соответственно, 3,33 ± 1,82, 33,33 ± 5,48, 13,33 ± 3,58, 10 ± 3,11, 10 ± 3,11 и 30 ± 5,22%. На 3-и сут лечения интенсивность выделений снизилась у детей обеих подгрупп при отсутствии достоверности различий. Однако на 5-е сут лечения выделения отсутствовали у 43,75% детей второй подгруппы и у 36,67% первой. На 7-е сут процент увеличился до 62,5% во второй и до 53,33% в первой подгруппе. На 9-е сут уже 90,63% детей, получавших растительный препарат, не имели выделений, в то время как среди детей на стандартной терапии этот

**Таблица 2.** Динамика характера и интенсивности ринореи в подгруппах, %

Характер и интенсивность ринореи	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут	9-е сут
	Стандартная терапия (n = 30, первая подгруппа)				
Отсутствие выделений	30,0 ± 5,22	33,33 ± 5,48	36,67 ± 5,71	53,33 ± 6,69	76,67 ± 7,68
Незначительное количество слизистых выделений	10,0 ± 3,11	10,0 ± 3,11	16,67 ± 3,98	26,67 ± 4,35	13,33 ± 3,58
Умеренные слизистые выделения	10,0 ± 3,11	16,67 ± 3,98	23,33 ± 4,66	16,67 ± 3,98	10,0 ± 3,11
Обильные слизистые выделения	13,33 ± 3,58	13,33 ± 3,58	13,33 ± 3,58	3,33 ± 1,82	Отсутствовали
Гнойно-слизистые выделения	33,33 ± 5,48	23,33 ± 4,66	10,0 ± 3,11	Отсутствовали	Отсутствовали
Обильные гнойные выделения	3,33 ± 1,82	3,33 ± 1,82	Отсутствовали	Отсутствовали	Отсутствовали
	Стандартная терапия + исследуемый препарат (n =32, вторая подгруппа)				
Отсутствие выделений	28,15 ± 5,06	31,25 ± 5,06	43,75 ± 6,13	62,5 ± 7,07	90,63 ± 8,02
Незначительное количество слизистых выделений	9,38 ± 3,02	12,5 ± 3,46	9,38 ± 3,02	21,88 ± 4,51	9,38 ± 2,47
Умеренные слизистые выделения	12,5 ± 3,46	12,5 ± 3,46	15,63 ± 3,85	12,50 ± 2,46	Отсутствовали
Обильные слизистые выделения	12,5 ± 3,46	6,25 ± 2,47	6,25 ± 2,47	3,13 ± 1,76	Отсутствовали
Гнойно-слизистые выделения	31,25 ± 5,3	31,25 ± 5,3	21,88 ± 4,51	Отсутствовали	Отсутствовали
Обильные гнойные выделения	6,25 ± 2,47	6,25 ± 2,47	3,13 ± 1,76	Отсутствовали	Отсутствовали

показатель составил лишь 76,67%. Обильные гнойные и гнойно-слизистые выделения прекратились в обеих подгруппах на 5-е сут лечения. В то же время на 5-е сут умеренные слизистые выделения диагностированы у 15,63% детей второй подгруппы и у 23,33% первой, а на 7-е сут эти показатели составили 12,5 и 16,67% детей, соответственно. Даже на 9-е сут стандартной терапии у 10% наблюдаемых сохранялись умеренные слизистые выделения.

Незначительное количество слизистых выделений присутствовало у 10–20% детей второй подгруппы и у 13–26% наблюдаемых подгруппы сравнения на 5–7-е сут лечения. Таким образом, интенсивность ринореи в

подгруппе, получавшей растительный препарат, купировалась быстрее, чем в контрольной.

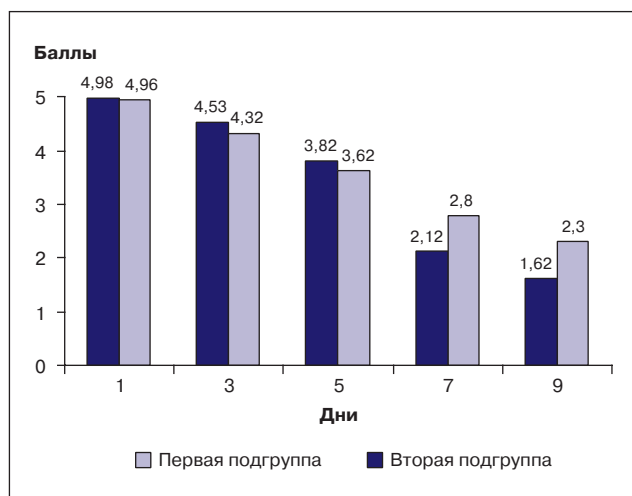
Улучшение носового дыхания ночью началось уже на 5-е сут лечения (рис. 2). Однако статистическая достоверность этих различий была зарегистрирована только на 7-е сут, когда оценка ночного дыхания во второй подгруппе составила 2,12 балла, а в контрольной — 2,8 балла. На 9-е сут дыхание ночью у детей второй подгруппы было в 1,4 раза лучше, чем у детей, получавших стандартное лечение.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При хронических аденоидитах развивается воспалительная реакция, приводящая к активации синтеза ряда белков, включая МГ, АТ, ЛФ, ИЛ 10 и в небольшой степени ФНО α, а с другой стороны, происходит необратимое повреждение молекул регуляторно-транспортного МГ и задержка комплексов МГ с регуляторными белками в циркуляции на фоне определенного недостатка ИЛ 6 и 8, что требует назначения препарата, обладающего противовоспалительным и иммуностимулирующим эффектом. Таким средством является растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н.

Лечение детей с хроническим аденоидитом более успешно в группе, получавших препарат: быстрее купировалась выраженная ринорея, на 73% лучше становилось носовое дыхание. Таким образом, исследование позволило установить, что включение указанного препарата в схему лечения хронического аденоидита повышает эффективность терапии, ускоряет процесс выздоровления, он безопасен и может применяться длительно.

**Рис. 2.** Характер и интенсивность ринореи



## REFERENCES

1. Borzov E.V. Rasprostranennost' Patologii LOR-Organov u Detey [Prevalence of Upper Respiratory Tract Pathologies in Children]. *Novaya Otorinolaringologiya i Logopatologiya [New Otorhinolaryngology and Lalopathology]*. 2002; 1 (29): 3–5.
2. *Detskaya Otorinolaringologiya* [Pediatric Otolaryngology]. Edited by M.R. Bogomilskiy, V.R. Chistyakova. Moscow, *Meditsina Publ.*, 2005. 296 p.
3. Batchaev A.S. Sravnitel'nyy Analiz Klinicheskoy Effektivnosti Razlichnykh Metodov Lecheniya Khronicheskikh Adenoiditov [Comparative Analysis of the Clinical Effectiveness of Various Chronic Adenoiditis Treatments]. *Novaya Otorinolaringologiya i Logopatologiya [New Otorhinolaryngology and Lalopathology]*. 2002; 1 (29): 43–45.
4. Nasedkin A.N., Leskov I.V., Petlev A.A. et al. *Vozrastnye Osobennosti Klinicheskikh Proyavleniy Khronicheskogo Adenoidita u Detey. Sbornik Statey Vserossiyskoy Konferentsii "Limfoepitelial'nye Obrazovaniya Verkhnikh Dykhatel'nykh Putey v Norme i pri Patologii"* [Age features of the Clinical Manifestations of Chronic Adenoiditis in Children. Collection of Articles of the All-Russian Conference "Lympho-epithelial Formations of Upper Respiratory Tract in Health and Disease"]. *Belokurikha*, 2002. P. 152–156.
5. Tsvetkov E.A. *Adenotonzillity i Ikh Oslozhneniya u Detey* [Adenotonsillitis and its Complications in Children]. *St. Petersburg, ELBI Publ.*, 2003. 124 p.
6. Makkaev Kh.M. *Khronicheskiy Tonzillit (Adenotonzillit) u Detey kak Problema Pediatrii i Detskoy Otorinolaringologii* [Chronic Tonsillitis (Adenotonsillitis) in Children as Pediatrics and Pediatric Otolaryngology Issue]. Moscow, 2006. 69 p.
7. Radzig E.Yu. *Novye Vozmozhnosti Mestnoy Terapii Adenoiditov u Detey* [New Features of Local Therapy of Adenoiditis in Children]. *Lechashchiy vrach [Doctor in Charge]*. 2006; 6: 81–82.
8. Levi F. What is your diagnosis? Adenoid hyperplasia with narrowing of the nasopharynx. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1999; 82 (16): 467–468.
9. Klimova I.I., Bazhenov D.V., Vatolina E.N. *Rasprostranennost' Otorinolaringologicheskoy Patologii u Detey krupnogo Promyshlennogo Goroda Sibiri. Materialy XIII Kongressa Peditrov Rossii* [Prevalence of ENT Pathology in Children from a Large Industrial City in Siberia. Proceedings of the XIII Congress of Pediatricians of Russia]. Tomsk, 2009. 65 p.
10. Bykova V.P., Antonova N.A., Yunusov A.S., Arkhangelskaya I.I. *Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]*. 2000; 5: 9–12.
11. Garashchenko T.I., Bogomilskiy M.R., Markova T.P., Radzig E.Yu., Strebkova O.A. *Bakterial'nye Immunokorrektory v Profilaktiki Zabolevaniy Verkhnikh Dykhatel'nykh Putey i Ukha u Chasto Bolelyushchikh Detey. Sbornik Statey Vserossiyskoy Konferentsii «Limfoepitelial'nye Obrazovaniya Verkhnikh Dykhatel'nykh Putey v Norme i Pri Patologii»* [Bacterial Immunomodulators in the Prevention of Upper Respiratory Tract and Ear Diseases in Sickly Children. Collection of Articles of the Russian Conference «Lympho-Epithelial Formations of Upper Respiratory Tract in Health and Disease»]. *Belokurikha*, 2002. P. 43–61.
12. Vavilova V.P., Perevoshchikova N.K. *Sovremennye Tekhnologii v Programme Profilaktiki, Reabilitatsii i Adaptatsii Detey Doshkol'nogo Obrazovatel'nogo Uchrezhdeniya* [Modern Technologies in the Prevention, Rehabilitation and Integration Program for Children of Preschool Educational Institution]. Kemerovo, 2001. 131 p.
13. Brook I., Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001; 110: 844–848.
14. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. *Universal'nyy Modulyator Tsitokinov  $\alpha$ 2-Makroglobulin (Obzor Literatury) [ $\alpha$ 2-macroglobulin: Universal Cytokine Modulator (Literature Review)]. *Immunologiya [Immunology]*. 2004; 25 (5): 302–304.*
15. Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G., Voronina E.A., Zorin N.A. *Kontsentratsiya Kompleksov Makroglobulin — IgG kak Vozmozhnyy Kriteriy dlya Prognozirovaniya Gestoza i Otsenki Stepeni Ego Tyazhesti [Macroglobulin — IgG Concentration Complexes as a Possible Criterion for the Prediction of Preeclampsia and Evaluation of Its Severity]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2001; 8: 48–49.*
16. Petersen C.M. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein/Serum level, Alpha 2-macroglobuline receptors, cellular synthesis and aspects of function relation to immunology. *Dan. Med. Bull.* 1993; 40: 409–446.
17. Wu S.M., Pizzo S.V. Mechanism of hypochlorite-mediated inactivation of proteinase inhibition by alpha 2-macroglobulin. *Biochemistry.* 1999; 38 (42): 13983–13990.
18. Melnikov O.F., Rylskaya O.T. *Eksperimental'noe issledovanie immunomoduliruyushchikh svoystv Tonzilgona N in vitro* [Experimental Study of Immunomodulatory Properties of Tonsilgon H in vitro]. *Zhurnal Vushnikh, Nosovikh i Gorlovikh Khvorob [Journal of Ear, Nose and Throat Diseases]*. 2005; 3: 26.
19. Melnikov O.F., Zabolotniy D.I. *Zdorov'ya Ukrainy [Health of Ukraine]*. 2006; 5: 136–137.