

Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Е.А. Промыслова¹, Е.А. Вишнёва¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Респираторные патогены и противоинфекционный иммунитет: особенности взаимодействия и возможности терапии топическим бактериальным лизатом

Contacts:

Selimzyanova Liliya Robertovna, PhD, MD, senior scientific worker, Department of Standardization And Clinical Pharmacology, Federal Budget Educational Institution Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, assistant of a Chair of Pediatrics and Children's Rheumatology, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2, bldg. 1, **Tel.:** (495) 967-14-65, **e-mail:** lilysir@mail.ru; selimzyanova@nczd.ru

Article received: 17.01.2013, **Accepted for publication:** 01.02.2013

В статье анализируются данные об этиологии острых респираторных инфекций, особенностях влияния вирусов и бактерий на эпителий дыхательных путей и иммунный ответ макроорганизма. Рассмотрены основные проблемы терапии респираторных инфекций у детей. Представлен обзор результатов исследований по изучению механизмов действия, клинической эффективности и безопасности топического бактериального лизата при острых, рецидивирующих и хронических инфекционных заболеваниях респираторного тракта и ЛОР-органов у детей.

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, заболевания ЛОР-органов, иммунитет, лизаты бактерий.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 103–107)

Респираторные инфекции до настоящего времени остаются актуальной проблемой педиатрии. Ежегодно в мире регистрируют более 1 млрд случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей [1]. Среди этиологических агентов ОРИ лидирующие позиции занимают вирусы [2].

Группа вирусов, тропных к клеткам дыхательных путей, представлена широким спектром патогенов. Наиболее часто ОРИ вызывают риновирусы, второе место занимают вирусы гриппа, далее следуют вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, метапневмовирусы человека, коронавирусы, группа энтеровирусов [3].

Большинство противовирусных лекарственных средств, предлагаемых фармацевтическим рынком, имеет либо

строغو избирательную активность, либо относительно низкую эффективность. Ситуация усугубляется тем, что вирусы обладают способностью достаточно быстро развивать резистентность к противовирусным препаратам.

При респираторной вирусной инфекции повреждается реснитчатый эпителий, выстилающий дыхательные пути. Это приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и облегчает проникновение персистирующей в носоглотке микрофлоры в придаточные пазухи носа, полость среднего уха, нижние дыхательные пути. Депрессивное воздействие вирусов (особенно вируса гриппа) на систему противоинфекционного иммунитета также способствует формированию бактериальных осложнений. Большинство вирусов обладает способностью

L.R. Selimzyanova^{1, 2}, E.A. Promyslova¹, E.A. Vishneva¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Respiratory pathogens and anti-infective immunity: peculiarities of their interaction and opportunities of the treatment with topical bacterial lysate

The article contains data about etiological characterization of respiratory infections, peculiarities of viruses and bacteria influence on the airway epithelium and human's immune response. The main problems of respiratory infections treatment are considered. The article presents a review of mechanistic studies, efficacy and safety trials of the topical bacterial lysate in acute, recurrent and chronic infection respiratory and otorhinolaryngological diseases in children.

Key words: children, respiratory infections, otorhinolaryngological diseases, immune system, bacterial lysates.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 103–107)

ингибировать синтез интерферонов, инактивировать уже секретированный интерферон, блокировать активацию интерфероном других звеньев иммунитета или противодействовать работе антивирусных протеинов [3].

Известно, что наиболее эффективный ответ иммунной системы на вирусную инфекцию заключается в активации Т-хелперов 1-го типа (Th_1) с интенсификацией процессов пролиферации и дифференцировки цитотоксических лимфоцитов. Ряд респираторных вирусов имеет способность изменять баланс иммунной системы макроорганизма в сторону Th_2 ответа, что может являться одним из факторов риска развития и/или обострения бронхиальной астмы. Снижение интенсивности Th_1 -ответа выражается в снижении содержания интерлейкина (ИЛ) 12 и интерферона (ИФН) γ , а также в повышении концентрации ИЛ 4, 5, 13, тогда как при Th_2 -ответе повышаются уровни ИЛ 12 и ИФН γ . Эти иммунные реакции особенно часто встречаются при инфицировании риновирусами. Кроме того, риновирус и респираторно-синцитиальный вирус способны активировать про- Th_2 -цитокин TSLP (тимический стромальный лимопоэтин), который, как полагают, является одним из основных факторов, изменяющих иммунный ответ в сторону Th_2 -пути [3].

Из бактериальных возбудителей при острых и рецидивирующих инфекциях респираторного тракта и ЛОР-органов у детей наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, реже — другие бактерии.

Пневмококки являются одной из основных причин внебольничной пневмонии у детей и взрослых, нередко вызывают отиты, синуситы. Кроме того, *S. pneumoniae* может стать причиной бактериемии. Распространенность заболеваний, вызванных пневмококком, и высокий уровень носительства обусловили повышенное внимание к этому возбудителю [4]. Пневмококки обладают способностью оказывать супрессивное воздействие на различные звенья иммунной защиты макроорганизма: выделяемый бактериями пневмолизин нарушает фагоцитоз прямым путем, подавляя хемотаксис нейтрофилов и активизируя их апоптоз, что снижает число активных нейтрофилов. Кроме того, пневмококки уменьшают бактерицидную активность нейтрофилов за счет снижения в них уровня кислородного «взрыва». Посредством снижения опсонизации пневмококков C_{3b} -компонентом комплемента вследствие действия пневмолизина снижается их доступность для захвата нейтрофилами. Пневмолизин, помимо иммуносупрессивного действия, обладает способностью повреждать ткани макроорганизма за счет воспаления, вызванного усилением синтеза провоспалительных цитокинов и увеличением выброса активных форм кислорода нейтрофилами во внеклеточное пространство [5, 6].

Острые заболевания, вызванные *H. influenzae*, разнообразны: отит, синусит, эпиглоттит, пневмония, менингит. Причем нередко они протекают в тяжелой форме, особенно у детей до 5 лет. Хроническая колонизация *H. influenzae* оказывает отрицательное влияние на мерцательный эпителий респираторного тракта [7]. Результаты исследования I. Brook позволяют расценивать факт частого обнаружения *H. influenzae* у детей

с увеличенной глоточной миндалиной как один из возможных этиопатогенетических механизмов формирования гипертрофии аденоидной ткани [8]. Эндотоксин, выделяемый *H. influenzae*, повреждает эпителиальные клетки макроорганизма посредством увеличения продукции провоспалительных субстанций, таких как ИЛ 6, 8, фактор некроза опухолей (ФНО) α , значительного повышения количества ICAM-1-позитивных клеток [9].

В свою очередь, в организме имеется комплекс механизмов иммунобиологического надзора за его постоянным и индивидуальным антигенным составом, включая факторы врожденного и адаптивного иммунитета. Под воздействием антигенных структур микроорганизмов в первую очередь активируются Toll-like рецепторы (TLR), входящие в состав мембраны фагоцитирующих клеток. TLR представляют собой рецепторы врожденного иммунитета — т.н. образ-распознающие рецепторы (pathogen-recognition receptors, PRR), соответствующие определенным «патоген-ассоциированным молекулярным образам» (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) [10]. PAMP — это наиболее общие для разных групп микроорганизмов структуры, полностью отсутствующие у человека и являющиеся жизненно важными для микробов. Если по каким-либо причинам PAMP изменяются, микроорганизм, как правило, утрачивает свою агрессивность. Примерами PAMP являются бактериальный липополисахарид, входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий, липотейхоевые кислоты, имеющиеся у грамположительных микроорганизмов, пептидогликан, представленный и у грамотрицательных, и у грамположительных микробов. Кроме того, PAMP являются некоторые компоненты вирусов и грибов [11]. Взаимодействие TLR с PAMP приводит к активации фактора транскрипции, который стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 1, 6, 12) и хемокинов (ИЛ 18), а также к экспрессии костимуляционных молекул, которые принимают непосредственное участие в презентации бактериальных и вирусных антигенов дендритными клетками и макрофагами для Т-лимфоцитов [12].

В амбулаторной практике редко используют вирусологические и бактериологические методы исследования, в связи с чем терапию обычно назначают эмпирически. Это отчасти обуславливает приверженность ряда врачей, а также родителей к т.н. профилактическому назначению антибактериальных препаратов и частому необоснованному применению жаропонижающих, антигистаминных препаратов и различных биодобавок «для повышения иммунитета», что может приводить к иммуносупрессии и/или вызывать аллергические реакции.

Нерациональное использование антибиотиков нарушает нормальный биоценоз носоглотки и кишечника, способствует селекции резистентных микроорганизмов. Так, данные метаанализа назначения антибиотиков в амбулаторной практике, в который вошло 7 исследований и 2605 пациентов, показали более высокую частоту развития резистентности при длительных и повторяющихся курсах антибактериальной терапии [13].

В сравнительных бактериологических исследованиях I. Brook соавт., проведенных в США в периоды 2001–2003 и 2004–2006 гг., продемонстрировано значимое

увеличение частоты обнаружения MRSA (метициллин-резистентного *S. aureus*) у больных с инфекциями верхних дыхательных путей, в т.ч. у пациентов с острыми и хроническими верхнечелюстными синуситами. Так, в период 2001–2003 гг. у 10 (8%) из 118 пациентов с острыми синуситами высеивали *S. aureus*, MRSA обнаружен в 3 (30%) случаях, тогда как в период 2004–2006 гг. при обследовании 126 больных с острыми синуситами *S. aureus* выделяли у 13 (10%) пациентов, при этом частота выделения MRSA возросла до 9 (69%) ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция была установлена и при хронических синуситах: в период с 2001 по 2003 гг. из 97 обследованных пациентов с хроническими синуситами *S. aureus* был обнаружен у 15 (16%) человек, а MRSA — у 4 (27%), тогда как за период 2004–2006 гг. из 117 больных с хроническими синуситами *S. aureus* определили у 23 (20%) пациентов, из них MRSA — уже у 14 (61%; $p < 0,05$) [14].

В 2011 г. было опубликовано пилотное исследование K.R. Risnes и соавт., включившее опрос матерей 1401 ребенка в США, которое выявило взаимосвязь между терапией антибактериальными препаратами широкого спектра действия в возрасте до 6 мес и проявлением различных симптомов аллергии в дальнейшем. Особенно выраженный неблагоприятный эффект антибактериальной терапии был отмечен у детей при неотягощенном аллергологическом анамнезе, что позволило авторам предположить возможность отрицательного влияния антибактериальных препаратов широкого спектра действия, применяемых у детей в возрасте до 6 мес, на формирование иммунного ответа за счет изменения нормального биоценоза кишечника [15].

Необходимость оптимального подхода к назначению антибактериальной терапии является актуальнейшей проблемой современной медицины, что отразилось в принятии Всемирной организацией здравоохранения еще в 2001 г. глобальной стратегии по сдерживанию антимикробной резистентности [16]. С целью рационализации терапии ОРВИ у детей в 2004 г. Союзом педиатров России совместно с Международным фондом охраны здоровья матери и ребенка была создана научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика», в которой были освещены основные проявления острых и рецидивирующих респираторных инфекций, а также подходы к их терапии [17].

Особую проблему представляет группа часто болеющих детей (ЧБД). Критерием включения в эту группу является повышенная частота заболеваемости ОРВИ в течение 1 года. За «точку отсчета» принята различная частота ОРВИ у детей в зависимости от возраста [18]:

- до 1 года — 4 и более случаев в год;
- от 1 до 3 лет — 6 и более случаев в год;
- от 4 до 5 лет — 5 и более случаев в год;
- старше 6 лет — 3 и более случаев в год.

В современных условиях число контактов у детей в различных социальных группах может существенно отличаться. В связи с этим для более точного определения, действительно ли частота ОРВИ у ребенка превышает допустимые нормы, предложено [19] учитывать посещение ребенком до 3 лет детского образовательного учреждения, ранние

частые путешествия ребенка с родителями и вскармливание адаптированными молочными смесями на первом году жизни, поскольку в зависимости от этих факторов нормальное число эпизодов ОРВИ будет различным (см. ниже).

- Часто болеющими можно считать детей, не посещающих детские образовательные учреждения и редко путешествующих с родителями при следующем числе эпизодов ОРВИ в год:
 - в возрасте до 1 года — более 2 раз в год;
 - в возрасте 1–3 лет — 6 и более раз в год;
 - в возрасте 4–5 лет — более 4–5 раз в год;
 - старше 6 лет — более 3.
- Если дети посещают детские образовательные учреждения до школы:
 - в возрасте до 1 года — 2 и более раз в год;
 - в возрасте 1–3 лет — более 4 раз в год;
 - в возрасте 4–5 лет — 3 и более раз в год;
 - старше 6 лет — 2 и более раз в год.
- Дети, посещающие детские образовательные учреждения (с рождения), и дети, часто путешествующие с родителями (с рождения):
 - в возрасте до 1 года — 4 и более раз в год;
 - в возрасте 1–3 лет — 8 и более раз в год;
 - в возрасте 4–5 лет — 6 и более раз в год;
 - старше 6 лет — более 4 раз в год.
- Дети, вскармливание которых осуществляется адаптированными молочными смесями до 1 года жизни, считаются часто болеющими, если частота ОРВИ у них превышает 3–4 эпизода в год [20].

В 2004–2005 гг. Союзом педиатров России под руководством Председателя Исполкома Союза педиатров России, директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН А.А. Баранова была разработана Научно-практическая программа «Часто болеющие дети», в которую вошли рекомендации по диагностике, лечению и профилактике частых ОРВИ.

Исследования, проведенные в группе ЧБД, свидетельствуют о том, что среди них крайне редко (менее чем в 2% случаев) встречаются больные с первичными иммунодефицитными состояниями [21]. В связи с этим неоправданным является широкое проведение дорогостоящих иммунологических обследований у данной категории больных. Чаще всего показатели иммунограммы ЧБД остаются нормальными, однако у ряда детей можно обнаружить некоторые отклонения:

- селективный дефицит иммуноглобулина (Ig) A и/или IgG;
- недостаток секреторного IgA;
- дисиммуноглобулинемия;
- снижение абсолютного числа В лимфоцитов;
- незначительное (менее чем на 20%) снижение содержания субклассов лимфоцитов (CD3, CD4, CD16);
- сниженная интенсивность фагоцитоза;
- нарушение процессов интерферонообразования;
- сниженный синтез лизоцима;
- снижение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов;
- повышение уровня общего IgE и специфических IgE к аэрополлютантам.

При этом необходимо отметить, что у большинства детей указанные изменения незначительны и носят транзиторный характер [21].

Актуальным вопросом остается возможность иммунокоррекции у ЧБД. Препараты следует подбирать эмпирически, т.к. прицельный их подбор практически не осуществим; предпочтение должно отдаваться хорошо изученным, безопасным и эффективным средствам. Одним из таких препаратов является ИРС 19 производства компании «Эбботт» (США). Это комплексный препарат, состоящий из лизатов бактерий *S. pneumoniae* тип I, II, III, V, VIII, XII; *H. influenzae* тип B; *Klebsiella pneumoniae*; *S. aureus*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *M. catarrhalis*; *Neisseria subflava*; *Neisseria perflava*; *S. pyogenes* группы A; *Streptococcus dysgalactiae* группы C; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus* группы G (регистрационный № П N012103/01, дата регистрации: 21.06.2010).

Удобная лекарственная форма препарата в виде интраназального спрея позволяет равномерно распределить его по поверхности слизистой оболочки. Преимущественно местное действие обеспечивает быстро и безопасно топического бактериального лизата. Лечебный эффект при применении местных иммуномодуляторов бактериального происхождения развивается уже с 1-го часа применения, что выражается в увеличении интенсивности фагоцитоза, стимуляции выработки ИФН γ , играющего важную роль в противовирусной защите макроорганизма, а также способствующего усилению продукции IgG₁ и IgG₃. На 2–4-е сут лечения происходит выработка секреторного IgA. Терапевтический эффект сохраняется в течение 3–4 мес [22].

Основной точкой приложения иммуномодуляторов бактериального происхождения, в т.ч. и ИРС 19, являются факторы врожденного иммунитета — филогенетически наиболее древний компонент в структуре иммунного ответа. Врожденный иммунитет включает мононуклеарные фагоциты с Toll-like-рецепторами, естественные киллеры (NK клетки), гуморальные факторы, основные из которых — комплемент и цитокины [12, 23].

Изучение действия топического иммуномодулятора в разных возрастных группах показало, что при его применении у детей младшего возраста преимущественно стимулируются неспецифические факторы защиты, тогда как у детей старшего возраста — специфические к микробам, входящим в состав препарата [24].

Топический бактериальный лизат способствует восстановлению нормального биоценоза носоглотки при острых респираторных заболеваниях [25] у ЧБД с хроническими инфекциями носоглотки [26] и детей с бронхиальной астмой [27].

Важным является факт снижения на фоне терапии препаратом обсемененности носоглотки *H. influenzae* на фоне терапии препаратом [25, 27].

Лизаты бактерий, входящие в состав препарата, уменьшают выброс активных форм кислорода нейтрофилами во внеклеточное пространство, тем самым предотвращая повреждение тканей. Кроме того, они способствуют уменьшению интенсивности местной воспалительной реакции организма [28].

Препарат активно изучался у детей и взрослых при острых, хронических и рецидивирующих заболеваниях респираторного тракта и ЛОР-органов.

Н.И. Шмелева и соавт. исследовали эффективность топического иммуномодулятора у 25 детей с острыми воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей в возрасте от 2 до 15 лет. Исследование показало сокращение сроков болезни по сравнению с контрольной группой (25 пациентов) в среднем на 1,5–2 сут [29].

Использование препарата в комплексной терапии острых синуситов у 55 детей в возрасте от 1 до 13 лет также было высокоэффективным: курс из 7–8 дней обеспечил выздоровление в 100% случаев детей с катаральными синуситами, в 81% случаев — пациентов с гнойными синуситами, а в 11% случаев была зарегистрирована положительная динамика течения заболевания. Кроме этого, значимым результатом исследования стало сокращение числа койко-дней и уменьшение необходимости проведения пункций гайморовых пазух у исследуемой группы детей по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию [30].

Назначение указанного средства при первых же симптомах ОРИ способствует быстрой активации фагоцитоза и выработке неспецифических факторов иммунной защиты, таких как лизоцим, ИФН, пропердин, что способствует скорейшему купированию симптомов болезни и профилактике вторичной бактериальной инфекции [31].

Результаты 2-летнего исследования по профилактике и лечению рецидивирующих ОРИ, проведенного в НЦЗД РАМН и включившего 180 ЧБД в возрасте от 3 до 17 лет, также свидетельствуют о высокой эффективности препарата. В исследуемой группе у большинства больных имелись аллергические заболевания: у 54% — бронхиальная астма, у 11% — атопический дерматит, у 12% — сочетание атопического дерматита и бронхиальной астмы. 26% детей не имели аллергической патологии. 50% больных (90 пациентов), составившие группу контроля, получали традиционную терапию. Основная группа детей, помимо комплексного медикаментозного лечения, получала топический бактериальный лизат по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 1 мес. При присоединении ОРИ препарат назначали в лечебном режиме: 3–4 раза в сут на протяжении 7–10 сут. В основной группе за последующие 6 мес было зафиксировано сокращение частоты ОРИ в 3 раза, в то время как в группе контроля заболеваемость осталась на прежнем уровне. При этом, если у пациентов из основной группы все же развивались острые инфекции респираторного тракта, их течение было более легким и не требовало назначения антибактериальных препаратов. Также в основной группе отмечено уменьшение числа обострений основного заболевания. Установлены положительные изменения ряда показателей иммунитета у больных, получавших топический бактериальный лизат: достоверное увеличение содержания секреторного IgA, ИФН γ , снижение содержания ИЛ 4 (главного маркера активности Тх₂-типа иммунологического ответа) и ИЛ 8 (маркера хронизации воспалительного процесса) [19].

А.В. Караулов и соавт. наблюдали 12 детей и 15 взрослых с рецидивирующими респираторными заболеваниями с клиническими проявлениями верхнечелюстного синусита и бронхита, получавших терапию топическим иммуномодулятором. Детям назначали по 1 дозе препарата 2 раза в сут

эндоназально на протяжении 14 сут, взрослым — по 1 дозе в каждый носовой ход до 5 раз в сут до наступления уменьшения степени выраженности симптомов болезни. В группе контроля проводилась стандартная терапия. Результаты исследования продемонстрировали снижение заболеваемости в 2,4 раза у детей основной группы по сравнению с группой контроля. Примечательно, что при возникновении рецидива респираторной инфекции тяжесть заболевания была значительно меньшей, что позволило избежать назначения антибактериальной терапии. Среди взрослых испытуемых отмечено сокращение продолжительности болезни, уменьшение длительности применения противовоспалительной терапии. Изменение параметров иммунной системы у детей и взрослых было аналогичным и заключалось в увеличении абсолютного и относительного числа CD4+ лимфоцитов, секреторного IgA и повышении фагоцитарной активности нейтрофилов [32].

Исследование, проведенное О.В. Кладовой и соавт. у 54 ЧБД с ОРИ, сопровождавшимися синдромом крупы и обструктивными бронхитами, также показало сокращение сроков заболевания по сравнению с группой контроля (60 детей). Кроме того, в основной группе больных было отмечено уменьшение частоты выделения бактериальных респираторных патогенов, усиление фагоцитарной активности макрофагов, стимуляция интерфероногенеза, сокращение числа эпизодов ОРИ в 1,8 раза [33].

Наличие хронических очагов инфекции в носоглотке у детей приводит к развитию симптомов интоксикации, снижает сопротивляемость организма, что отрицательно

сказывается на качестве жизни больного и его социализации, в связи с чем особый интерес представляет изучение действия препарата у этой категории больных.

Применение топического бактериального лизата позволяет сократить число обострений хронического синусита, тонзиллита и аденоидита [24, 26, 31].

Благоприятное влияние препарата на микробный пейзаж верхних дыхательных путей обусловило его успешное применение в качестве средства для профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении заболеваний носоглотки [34].

Все исследователи отмечают хорошую переносимость препарата. Редко встречающееся усиление секреции слизи не является противопоказанием к продолжению терапии, эту реакцию можно рассматривать как положительную, т.к. она способствует более эффективному очищению дыхательных путей.

Таким образом, более чем 10-летний опыт применения ИРС 19 при острых рецидивирующих хронических заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов убедительно доказывает его потенцирующее влияние на местный противоинфекционный иммунный ответ, благоприятное воздействие на микробиоценоз верхних дыхательных путей. Это способствует ускорению выздоровления при острых инфекционных болезнях носоглотки, снижает их частоту, сокращает число обострений хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов, предотвращает бактериальные осложнения и минимизирует необходимость дополнительной терапии антибактериальными препаратами.

REFERENCES

1. URL: <http://www.who.int/en>
2. Kolbin A.S. *Pediatricheskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2007; 4 (3): pp. 26–34.
3. Varelle M., Kieninger E., Edwards M.R., Regamey N. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 210–229.
4. WHO. Weekly Epidemiological Bulletin #42.2008; 83: 373–384; http://www.who.int/immunisation/documents/Russian_PPV23_translation_15_Dec_08/pdf
5. Marriott H.M., Mitchell T.J., Dockrell D.H. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8 (6): 497–509.
6. Rubins J.B., Janoff E.N. *J. Lab. Clin. Med.* 1998; 131 (1): 21–27.
7. Gudis D., Zhao K.Q., Cohen N.A. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26 (1): 1–6.
8. Brook I., Shah K. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001; 110 (9): 844–848.
9. Khair O.A., Devalia J.L., Abdelaziz M.M., Sapsford R.J., Tarrar H., Davies R.J. *ERJ*. 1994; 7 (12): 2109–2116.
10. Sabroe I., Read R.C., Whyte M.K.B. et al. *J. Immunol.* 2003; 171 (4): 1630–1635.
11. Kozlov I.G., Timakov M.A. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2009; 87 (4): pp. 140–149.
12. Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary immunodeficiencies. *Moscow: Medpraktika*. 2010. 231 pp.
13. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A.D. *BMJ*. 2010; 340: 2096.
14. Brook I., Foote P.A., Hausfeld J.N. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57 (8): 1015–1017.
15. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (3): 310–318.
16. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).
17. Acute respiratory diseases in children: treatment and prophylaxis. Scientific-practical program of Union of Pediatricians of Russia. *Moscow: International Fund of Healthcare of Mother and Child*. 2004. 68 pp.
18. Albitskiy V.Yu., Baranov A.A. Frequently ailing children: clinical and social aspects. The way of health improvement. *Saratov*. 1986. 228 pp.
19. Namazova L.S. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor*. 2002; 6: pp. 36–42.
20. VishnevaYe. A., Alekseyeva A.A., Margiyeva T.V., Voznesenskaya N.I. *Pediatricheskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2011; 8 (6): pp. 106–112.
21. Yartsev M.N., Plakhtiyenko M.V. Collection of thematic articles in frames of a project “OLIMP” on the fundamentals of clinical immunology for pediatricians. *Russian allergological journal (appendix). Farmarus Print Medi*. 2010. Pp. 29–45.
22. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Suzdalenkov A.V., Ivanov V.A. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2009; 88 (5): pp. 104–109.
23. Karaulov A.V. Clinical immunology and allergology. *Moscow: MIA*. 2002. 656 pp.
24. Garashchenko T.I., Bogomilskiy M.R., Markova T.P. *Consilium medicum (appendix “Pediatrics”)*. 2002; 1: pp. 7–13.
25. Kotov R.V., Rakhmanova I.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 1: pp. 107–111.
26. Garashchenko T.I., Volodarskaya V.G. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2009; 8 (6): pp. 109–112.
27. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Sentsova T.B., Katosova L.K. *Russian bulletin of perinatology and Pediatrics*. 2001; 6: pp. 56–59.
28. Charon J., Seidel S., Wray D. *Gas. Med. France*. 1984; 91 (2): 71–76.
29. Shmeleva N.I., Leonova M.V., Yefremenkova O.V. *Children's doctor*. 2000; 6: pp. 16–18.
30. Bogomilskiy M.R., Garashchenko T.I., Radtsig Ye.Yu., Strebkova O.A., Skvira I.Ye. *Children's doctor*. 2000; 2: 10–13.
31. Tikhomirova I.A., Ryazantsev S.V. *Russian otorhinolaryngologist*. 2009; 1: pp. 188–193.
32. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Barmotin G.V. *Immunopathology*. 2000; 1: pp. 71–73.
33. Kladova O.V., Uchaykin V.F. *Children's infections*. 2006; 5 (4): pp. 51–54.
34. Akulich I.I., Lopatin A.S. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2006; 1: pp. 43–45.