

Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Е.А. Промыслова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии

### Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-65, e-mail: selimzyanova@nczd.ru

Статья поступила: 04.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Воспаление небных миндалин (острый и хронический тонзиллит) — актуальная проблема педиатрии. До настоящего времени не установлены некоторые звенья патогенеза формирования хронического тонзиллита, несмотря на высокую распространенность болезни. В статье представлены современные данные о формировании биопленок при хронических тонзиллитах, а также об иммунологических особенностях лимфоидной ткани кольца Пирогова–Вальдейера у детей. Авторы подчеркивают, что назначение антибактериальной терапии при воспалении небных миндалин должно быть четко обосновано в связи с возможным развитием резистентности микрофлоры, а также нарушением естественного баланса микробиоты полости рта. Для определения правильной тактики ведения немаловажным является дифференциальная диагностика тонзиллита и достаточно редко встречающегося синдрома Маршалла. Продемонстрирована эффективность использования комплексного лекарственного растительного препарата при острых и хронических тонзиллитах у детей.

**Ключевые слова:** тонзиллит, синдром Маршалла, тонзиллофарингит, фитотерапия, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 129–133)

Актуальность проблемы острых, рецидивирующих и хронических инфекций верхних дыхательных путей у детей не вызывает сомнений. Этиологическим фактором острых респираторных инфекций (ОРИ), как правило, являются различные вирусы, однако в 30% общего числа визитов к врачу по поводу острых воспалительных заболеваний дыхательных путей пациентам назначается антибиотик [1].

Известно, что использование антибактериальных препаратов сопряжено с развитием резистентности микробной флоры. Так, данные метаанализа, опубликованные в 2010 г., свидетельствуют о том, что антибактериальная терапия, назначаемая на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи пациентам с инфекциями респираторного тракта или мочевых путей, зачастую приводит к развитию бактериальной

L.R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>, E.A. Vishnyova<sup>1</sup>, E.A. Promyslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Tonsillitis in Children: Issues of Pathogenesis and Potential of Phytotherapy

Inflammation of palatine tonsils (acute and chronic tonsillitis) is a pressing issue of pediatrics. Several pathogenetic links of chronic tonsillitis development have not been identified yet despite high prevalence of the disease. The article presents current data on formation of biofilms at chronic tonsillitis and immunological peculiarities of the Pirogoff-Waldeyer's tonsillar ring's lymphoid tissue in children. Authors emphasize the fact that prescription of antibacterial therapy at inflammation of palatine tonsils must be clearly justified due to the risk of development of microflora resistance, as well as of disturbed natural balance of mouth cavity microbiota. Differential diagnosis of tonsillitis and rare Marshall syndrome is important for determining appropriate management tactics. The authors demonstrated effectiveness of using a complex phytopreparation for acute and chronic tonsillitis in children.

**Key words:** tonsillitis, Marshall syndrome, tonsillopharyngitis, phytotherapy, children.

(Pediатricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 129–133)

резистентности к применяемому препарату. Это создает условия для формирования устойчивости микробов к антибактериальным средствам первой линии не только у конкретного индивидуума, получавшего антибиотик, но и на популяционном уровне. Интересно, что наиболее выраженный эффект снижения чувствительности к назначенному препарату у пациента после антибактериальной терапии наблюдается в течение 1 мес после лечения, однако может персистировать до одного года [2].

Нарушение биоценоза глотки вследствие предшествующей антибактериальной терапии рассматривается в качестве одной из возможных причин неэффективности, казалось бы, правильно назначенного противомикробного средства [3].

Тонзиллофарингит как проявление острой респираторной инфекции встречается приблизительно у 15% пациентов [4]. Этиологическая структура острых тонзиллофарингитов, как и других клинических форм острой респираторной инфекции, представлена в основном различными респираторными вирусами [5]. Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллофарингита является *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, БГСА). Частота выделения БГСА зависит от возраста: у детей — в 30–43% случаев, у взрослых — в 5–15% [6–8]. Острые тонзиллиты стрептококковой этиологии требуют обязательного назначения антибактериального препарата внутрь.

Самостоятельная этиологическая роль других бактериальных агентов, таких как атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) и стрептококки серогрупп С и G, до настоящего времени остается дискуссионной, в связи с чем польза рутинного назначения антибиотика при выявлении указанных микроорганизмов остается спорной [5].

Показано, что у здоровых детей миндалины также не являются стерильными. Так, исследование, проведенное в Научном центре здоровья детей, показало, что такие микроорганизмы, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, могут обнаруживаться у пациентов детского возраста в отсутствие клинических признаков воспаления, что также не требует назначения антибиотиков [9].

Нередко педиатры и оториноларингологи сталкиваются с проблемой рецидивов тонзиллитов и хроническим воспалением небных миндалин. В такой ситуации необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis — периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит), другое наименование этого заболевания — синдром Маршалла. G.S. Marshall с соавт. в 1987 г. впервые опубликовали данные о 12 детях с этим заболеванием [10]. При PFAPA у ребенка отмечаются периодические подъемы температуры, сопровождающиеся воспалением небных миндалин (в ряде

случаев с выпотом), афтозные язвы в ротовой полости, увеличение шейных лимфатических узлов. Недавно опубликованные результаты многоцентрового исследования, включавшего 301 пациента с PFAPA, свидетельствуют о том, что клинические проявления этого заболевания могут быть гораздо более разнообразными. Так, у 131 пациента имелись гастроинтестинальные симптомы, у 86 — артралгии и/или миалгии, у 36 — кожные высыпания, у 8 детей отмечалась неврологическая симптоматика [11].

Симптомокомплекс длится в среднем 4–5 дней, после чего самостоятельно разрешается. Подобные состояния повторяются 1 раз в 1–2 мес. Заболевание начинается в возрасте 2–5 лет [12–15], хотя существуют данные о пациентах с более ранним началом болезни: норвежские исследователи сообщают о ребенке с PFAPA, диагностированным в 11-месячном возрасте [16]. Несколько чаще заболевание встречается у мальчиков по сравнению с девочками (71 и 55%, соответственно) [17]. Кроме того, описаны семейные случаи PFAPA [13, 17–20], частота которых составляет 27% [11].

Причина возникновения данного заболевания до настоящего времени остается неясной. Несмотря на многочисленные попытки, так и не был выделен ни один микроорганизм, который мог бы служить этиологическим фактором PFAPA. Данное состояние принято относить к аутовоспалительным заболеваниям [21]. Предположить это позволили клинические данные, свидетельствующие об эффективности однократного введения преднизолона в дозе 1–2 мг/кг массы тела пациентам с PFAPA во время острого состояния. Фебрильные эпизоды у пациентов с PFAPA характеризуются активацией интерферона гамма (IFN  $\gamma$ ), фактора некроза опухоли альфа (TNF  $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) 6, 18 [22–24], а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL 8 с активацией Th1 ответа [25].

Продолжается поиск генетических аномалий у пациентов с PFAPA. Например, у таких больных в воспаленных тканях часто обнаруживается белок SPAG7, функционально связанный с противовирусным и воспалительным ответом организма. Данная находка позволила высказать предположение о возможных генетических дефектах, обуславливающих патологическую секрецию этого протеина [26].

Заболевание характеризуется, как правило, благоприятным прогнозом: клинические проявления у большинства пациентов полностью исчезают к 8–10-летнему возрасту [15]. Однако, в 2008 г. появилась первая публикация о PFAPA у взрослых [27]; недавние исследования сообщают о группах взрослых пациентов с этим синдромом [28, 29].

PFAPA у взрослых пациентов может представлять собой либо рецидив заболевания после длительного перерыва, либо иметь персистирующее течение после дебюта в период детства [28]. Антибактериальная терапия таким больным не показана ввиду неэффективности [30]. Терапевтическая стратегия при PFAPA состоит

в разовом назначении кортикостероидов (преднизолон 1–2 мг/кг веса ребенка), которое прерывает приступ лихорадки в течение нескольких часов. Таким образом удается контролировать фебрильные эпизоды у 87,5% больных, однако после введения кортикостероидов следующий лихорадочный приступ наступает быстрее [31]. Попытки использования циметидина для предотвращения фебрильных эпизодов показали его эффективность лишь у 27% больных [14]. Профилактическое назначение колхицина, по данным одних авторов, приводило к частичной ремиссии с удлинением межприступных периодов [14], другие исследователи отмечали отсутствие значимого эффекта, как и при применении нестероидных противовоспалительных средств (парацетамол, ибупрофен) [32]. Имеются сообщения об эффективности тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии у детей с PFAPA при неэффективности медикаментозной терапии и/или значительном снижении качества жизни пациентов [33, 34]. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Италии, в котором приняли участие 275 больных с PFAPA, свидетельствуют об отсутствии существенной разницы эффекта терапии в катамнезе (в среднем период наблюдения составил 54,5 мес). Полная клиническая ремиссия наступила у 65,9% пациентов после тонзиллэктомии и у 59,1% детей, получавших консервативную терапию [35].

Хроническое воспаление небных миндалин (хронический тонзиллит), несомненно, встречается гораздо чаще, чем синдром PFAPA, однако до сих пор патогенез этого состояния до конца не изучен.

Известно, что лимфоглоточное кольцо Пирогова–Вальдейера, в состав которого входят в том числе и небные миндалины, является составной частью лимфоидной ткани слизистых оболочек (Mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), которая представлена назофарингеальной лимфоидной тканью (Nasopharynx-associated lymphoid tissue, NALT), лимфоидной тканью, ассоциированной с бронхами (Bronchus-associated lymphoid tissue, BALT), лимфоидной тканью, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом (Gut-associated lymphoid tissue, GALT), и лимфоидной тканью урогенитальной системы [36]. Лимфоидная ткань NALT включает элементы как неспецифической, так и специфической защиты, обладая в определенной степени некоторой автономностью, что позволяет рассматривать ее в качестве возможной точки приложения для модуляции иммунного ответа [37, 38], в том числе для вакцинации [39, 40].

Местные иммунные механизмы играют важную роль при хроническом тонзиллите: в частности, у больных с данной патологией отмечено нарушение распределения дендритных и антигенпрезентирующих клеток с уменьшением количества дендритных клеток на поверхности эпителия и увеличением в криптах и вокруг фолликулов [41].

В последние годы много внимания уделяется микробным биопленкам, формирование которых резко снижает эффективность антибактериальной терапии. Подобные сообщества микроорганизмов

обнаруживаются и при хроническом воспалении небных и глоточных миндалин, особенно при наличии их гипертрофии [42]. До настоящего времени остается недостаточно ясным, является ли формирование биопленок в криптах миндалин следствием хронического воспаления, либо представляет собой его каузативный фактор [43]. Однако, можно предполагать эффективность мер, предотвращающих бактериальную адгезию к мукозальному слою [42].

Клинические проявления острой респираторной инфекции во многом обусловлены воспалительной реакцией макроорганизма: вследствие инфицирования клеток происходит выброс провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь привлекают клетки воспаления [44–47]. Симптомы воспалительной реакции организма могут существенно нарушать качество жизни пациента, в связи с чем при острых респираторных инфекциях нередко требуется применение противовоспалительной терапии.

Одним из лекарственных средств, обладающих противовоспалительными, антимикробными и иммуномодулирующими свойствами, является Тонзилгон Н («Бионорика», Германия). Комбинация биологически активных компонентов препарата активизирует также неспецифические факторы защиты организма.

Проведенные исследования *in vitro* свидетельствуют о наличии у лекарственного растительного препарата Тонзилгон Н иммуномодулирующих свойств. Эти свойства проявились как в отношении факторов врожденного (естественная цитотоксическая активность и фагоцитоз), так и приобретенного (стимуляция антителогенеза) иммунитета [57].

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: капли для приема внутрь (для пациентов с возраста 1 года) и драже (для пациентов с 6 лет). Действующими веществами являются водно-спиртовые экстракты лекарственных растений: корня алтея, цветков ромашки, травы хвоща, листьев грецкого ореха, травы тысячелистника, коры дуба, травы одуванчика лекарственного.

Положительное отношение в современном обществе к фитотерапии подтверждается исследованиями, проведенными у пациентов с различной патологией [48, 49]. Лекарственные растения в большинстве своем обладают минимальными побочными эффектами [50]; кроме того, их можно сочетать между собой для усиления клинического эффекта и нивелирования побочных явлений [51]. Однако, немаловажное значение имеет качество лекарственного сырья, из которого изготавливается фитопрепарат [52, 53].

Немецкая фармацевтическая компания «Бионорика» разработала концепцию фитониринга (от англ. phytoneering: phyto — растение, engineering — техническая разработка), что означает исследование активных компонентов растений, а также инновационные технологии их сохранения в процессе переработки и изготовления лекарственного средства.

По данным исследования, проведенного с участием 50 часто болеющих детей, препарат показал хороший клинический эффект в виде сокращения частоты ОРИ

в 1,5 раза как при текущих инфекциях, так и при профилактическом применении. Кроме того, были отмечены позитивные изменения со стороны местного иммунного ответа: при исходно сниженных показателях после использования препарата зафиксировано повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови, а также увеличение уровня секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне [54].

У детей с хроническим тонзиллитом отмечается дисбаланс оксидантной/антиоксидантной системы со сдвигом в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов, что может приводить к усиленной альтерации тканей [55, 56]. Применение фитопрепарата в группе из 92 детей с хроническим тонзиллитом, наряду со стандартной терапией (промывание миндалин антисептиками, физиолечение), оказало достоверное активирующее влияние на состояние антиоксидантной системы. В группе контроля, включавшей детей, которые получали

только стандартную терапию, изменений параметров антиоксидантной системы не произошло [56, 57].

Разрешено и обоснованно использование Тонзилгона Н в комбинации с антибактериальными средствами (по показаниям), в связи с тем, что Тонзилгон Н усиливает эффективность антибактериальной терапии при совместном применении.

Таким образом, растительный препарат Тонзилгон Н можно рекомендовать для включения в комплекс лечебных мероприятий у детей с острыми и хроническими тонзиллитами уже с возраста 1 года на основании особенностей патогенеза этих заболеваний и результатов клинических исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heikkinen T., Jarvinen A. *Lancet*. 2003; 361 (9351): 51–59.
2. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A.D. *BMJ*. 2010; 340: 2096.
3. Pichichero M.E., Casey J.R. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137 (6): 851–857.
4. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (10): 1279–1282.
5. Андреева И.В., Стецюк О.У., Азовскова О.В., Козлов Р.С. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 13 (5): 198–211.
6. Bisno A.L. Acute pharyngitis: betiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996; 97 (6 Pt. 2): 949–954.
7. Дарманян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2010. 24 с.
8. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F., Sollai S., Parretti A., Galli L., de Martino M. *Clin Ther*. 2011; 33 (1): 48–58.
9. Катосова Л.К., Намазова Л.С., Кузнецова М.Н., Пономаренко О.А., Извольская З.А., Алексина С.Г., Лазарева А.В., Бочарова Л.В., Клюкина Л.П. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (2): 9–14.
10. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. *J Pediatr*. 1987; 110 (1): 43–46.
11. Hofer M., Pillet P., Cochard M.M., Berg S., Krol P., Kone-Paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Brik R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno M. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (6): 1125–1129.
12. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr; 52 (2): 577–609.
13. Sampaio I.C., Rodrigo M.J., Monteiro Marques J.G. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (3): 254–255.
14. Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (A periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010; 99 (2): 178–84.
15. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. (ред.) Лихорадочные синдромы у детей: Рекомендации по диагностике и лечению. Москва: Союз педиатров России. 2011. 228 с.
16. Forsvoll J., Kristoffersen E.K., Oymar K. *Acta Paediatr*. 2013; 102 (2): 187–192.
17. URL: <http://www.uptodate.com/>
18. Adachi M.I., Watanabe A., Nishiyama A., Oyazato Y., Kamioka I., Murase M., Ishida A., Sakai H., Nishikomori R., Heike T. *J Pediatr*. 2011; 158 (1): 155–159.
19. Valenzuela P.M., Majerson D., Tapia J.L., Talesnik E. *Clin Rheumatol*. 2009; 28 (10): 1235–1237.
20. Anton-Martin P., Ortiz Movilla R., Guillen Martin S., Allende L.M., Cuesta Rubio M.T., Lopez Gonzalez M.F., Ramos Amador J.T. *PFAPA. Eur J Pediatr*. 2011; 170 (12): 1563–1568.
21. Kastner D.L., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R. *Cell*. 2010; 140 (6): 784–90.
22. Thomas K.T., Feder H.M. Jr., Lawton A.R., Edwards K.M. *J Pediatr*. 1999; 135 (1): 15–21.
23. Stojanov S., Hoffmann F., Kery A., Renner E.D., Hartl D., Lohse P., Huss K., Fraunberger P., Malley J.D., Zellerer S., Albert M.H., Belohradsky B.H. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17 (2): 90–97.
24. Stojanov S., Lapidus S., Chitkara P., Feder H., Salazar J.C., Fleisher T.A., Brown M.R., Edwards K.M., Ward M.M., Colbert R.A., Sun H.W., Wood G.M., Barham B.K., Jones A., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Athreya B., Barron K.S., Kastner D.L. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (17): 7148–7153.
25. Ling E., Israeli M., Klein T., Amir J., Harel L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy syndrome is associated with activation of GM-CSF and burst-like expression of IL-8 in peripheral blood. *Mod Rheumatol*. 2014, Mar 26. [Epub ahead of print].
26. Bens S., Zichner T., Stutz A.M., Caliebe A., Wagener R., Hoff K., Korbel J.O., von Bismarck P., Siebert R. SPAG7 is a candidate gene for the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Genes Immun*. 2014 Apr-May; 15 (3): 190–4.
27. Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10 (5): 358–360.
28. Onderka C.E., Ridder G.J. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA syndrome) in adults. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137 (10): 471–475.

29. Cantarini L., Vitale A., Bartolomei B., Galeazzi M., Rigante D. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30 (2): 269–271.

30. Peridis S., Pilgrim G., Koudoumnakis E., Athanasopoulos I., Houlakis M., Parpounas K. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74 (11): 1203–1208.

31. Kyvsgaard N., Mikkelsen T., Korsholm J., Veirum J.E., Herlin T. *Dan Med J.* 2012; 59 (7): A4452.

32. Ovetchkine P., Bry M.L., Reinert P. *Arch Pediatr.* 2000; 7 (3): 578–582.

33. Garavello W., Pignataro L., Gaini L., Torretta S., Somigliana E., Gaini R. *J Pediatr.* 2011; 159 (1): 138–42.

34. Stelter K. *Laryngorhinootologie.* 2014; 93 (1): 84–102.

35. Vigo G., Martini G., Zoppi S., Vittadello F., Zulian F. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jan 3. [Epub ahead of print].

36. Селимзянова Л.Р. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (2): 26–30.

37. Л.С. Намазова, Волков К.С., Торшоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (2): 11–19.

38. Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнёва Е.А. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 103–107.

39. Canessa C., Vierucci S., Azzari C., Vierucci A. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23 (1): 8–12.

40. Brandtzaeg P. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (12): 1595–1604.

41. Bussi M., Carlevato M.T., Panizzut B., Omede P., Cortesina G. *Acta Otolaryngol.* 1996; 523 (Suppl.): 112–114.

42. Diaz R.R., Picciafuoco S., Paraje M.G., Villegas N.A., Miranda J.A., Albesa I., Cremonesi D., Comisso R., Paglini-Oliva P. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30 (12): 1503–1509.

43. Torretta S., Drago L., Marchisio P., Cappadona M., Rinaldi V., Nazzari E., Pignataro L. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (2): 200–204.

44. URL: <http://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-children-clinical-features-and-diagnosis>

45. Turner R.B., Weingand K.W., Yeh C.H., Leedy D.W. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (4): 840–846.

46. Noah T.L., Becker S. *Am J Physiol.* 1993 Nov; 265 (5 Pt. 1): 472–478.

47. Noah T.L., Henderson F.W., Wortman I.A., Devlin R.B., Handy J., Koren H.S., Becker S. *J Infect Dis.* 1995; 171 (3): 584–592.

48. Humer M., Scheller G., Kapellen T., Gebauer C., Schmidt H., Kiess W. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010; 135 (19): 959–964.

49. George J., Ioannides D.L.L., Santamaria N.M., Kong D.C., Stewart K. *Med J Aust.* 2004; 181 (5): 248–251.

50. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. *Clin Med.* 2013; 13 (1): 7–12.

51. Виноградов В.М., Виноградова Т.А., Гажёв Б.Н., Беляев А.А., Мартынов В.К. Домашний травник (Справочник по траволечению детей и взрослых). Санкт Петербург: ИКФ Фолиант. 1995. 591 с.

52. Баранов А.А., Намазова Л.С. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (1): 37–41.

53. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Geneva: WHO. 2007. 72 s.

54. Смирнова Г.И. *Детский доктор.* 2001; 4: 25–29.

55. Кос С., Aksoy N., Bilinc H., Duygu F., Uysal I.O., Ekinci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/antioxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75 (11): 1364–1367.

56. Фейзуллаев Э.Ф., Карпова Е.П., Байкова В.Н. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (4): 303–307.

57. Мельников О.Ф., Рыльская О.Т. Экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н in vitro / Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2005; 3: 26.

# Ангина? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

# Тонзилгон® Н

Для взрослых  
и детей  
от 1 года\*



Рег. уд. П.№ 014245/01; П.№ 014245/02

- Устраняет воспаление и боль в горле
- Сокращает число рецидивов
- Повышает иммунитет

Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)



РЕКЛАМА

\*Тонзилгон® Н капли - для взрослых и детей от 1 года  
Тонзилгон® Н драже - для взрослых и детей старше 6 лет