

Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии

От ведущего рубрики профессора Караулова А.В.:

Дорогие друзья, в этом номере мы еще раз хотим привлечь ваше внимание к рациональному ведению детей, часто болеющих респираторными инфекциями.

Л.Р. Селимзянова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Место топических бактериальных лизатов в педиатрической практике

Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, старший научный сотрудник лаборатории стандартизации и клинической фармакологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** 8 (499) 967-14-65, **e-mail:** Selimzyanova@nczd.ru

Статья поступила: 08.12.2008 г., **принята к печати:** 09.03.2009 г.

26

Частые и длительные инфекции представляют актуальную проблему в педиатрии. Регулярное использование антибиотиков приводит к резистентности патогенов полости рта и нарушению нормального баланса микрофлоры. Бактериальные лизаты считаются эффективными средствами для профилактики и лечения острых и хронических респираторных инфекций. Автор представляет краткий обзор литературы о бактериальных иммуномодуляторах с описанием механизма их действия.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, иммуномодуляторы бактериального происхождения.

Острые, рецидивирующие и хронические инфекции верхних дыхательных путей и полости рта остаются актуальной проблемой медицины. Ежегодно в мире регистрируется более миллиарда случаев острых респираторных инфекций (ОРИ), которые часто тяжело переносятся детьми раннего возраста и способствуют не только формированию хронической патологии, но и рецидивированию имеющейся хронической болезни [1]. Многочисленные фармакоэкономические исследования в нашей стране и за рубежом продемонстрировали, что профилактика ОРИ не только клинически обоснована, но и дешевле, нежели лечение самой ОРИ, ее осложнений или обострения хронической болезни [2–5].

Большой прогресс в лечении этой патологии достигнут благодаря применению антибактериальных и антисеп-

тических препаратов. Однако, частое, а нередко и необоснованное, их использование породило проблемы нарушения естественного баланса микрофлоры, так называемые дисбиозы, а также проблемы резистентности патогенных микроорганизмов к широко употребляемым классам противомикробных средств. Так, с конца 1990-х годов в ряде стран зафиксирован рост устойчивости *Streptococcus pyogenes* группы А (β-гемолитического стрептококка группы А или БГСА) к препаратам макролидного ряда. В некоторых европейских странах резистентность этого микроба к эритромицину выросла до 40%. К счастью, БГСА до настоящего времени сохраняет хорошую чувствительность к β-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины), но частое использование препаратов этих групп приводит к

L.R. Selimzianova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Role of the topic bacterial lysates in the pediatric practices

The recurrent and chronic infections are an actual problem in pediatrics. The regular use of antibiotics leads to the resistance of the oral cavity pathogens and disturbances in the normal microflora balance. Bacterial lysates are considered to be the efficient means to prevent and treat the acute and chronic respiratory diseases. The article is an executive summary of literature on the bacterial immune response-modulating agents, including the description of the mechanism of action of these medications. The article provides for the information on the peculiarities of the topic bacterial lysates.

Key words: children, acute respiratory infections, chronic pharyngitis, chronic tonsillitis, stomatitis, bacterial immune-response modulating agent.

тому, что ко-патогены, присутствующие в лакунах миндалин (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), начинают вырабатывать пенициллиназы, разрушают β -лактамы и, таким образом, снижают эффективность лечения [6].

В связи с этим рекуррентные инфекции, иногда требующие назначения антибактериальной терапии, представляют большую проблему, особенно в педиатрии. Согласно критериям, принятым в России, часто болеющими считаются:

- дети первого года жизни, перенесшие более 2 эпизодов ОРИ в год;
- 1–3 лет с шестью и более эпизодами ОРИ в год;
- 4–5 лет с пятью и более эпизодами ОРИ в год [7];
- старше пятилетнего возраста с четырьмя и более эпизодами ОРИ в год.

В 2004–2005 гг. Союзом педиатров России под руководством Председателя Исполкома Союза педиатров России, директора НЦЗД РАМН академика РАМН А.А. Баранова была разработана научно-практическая программа «Часто болеющие дети», в которой самые авторитетные ученые нашей страны обобщили последние достижения науки по данной проблеме и дали рекомендации по диагностике, лечению и профилактике частых ОРИ. Ведущие ученые призвали практикующих врачей вести часто болеющих детей однотипно, по единой методологии. Правильность этой идеи была доказана и в проведенном позже многоцентровом исследовании «Часто болеющие дети мегаполисов» с участием Научного центра здоровья детей РАМН, Красноярской медицинской академии и Азербайджанского государственного медицинского университета [1].

По данным другого крупного исследования часто болеющих детей, проведенного в ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», среди 7000 пациентов лишь у 1,5% были выявлены первичные иммунодефицитные состояния, потребовавшие наблюдения и лечения у иммунолога. Интересным является тот факт, что у остальных детей, вошедших в данное исследование, несмотря на отсутствие классических врожденных иммунодефицитных состояний, все же были обнаружены изменения иммунного статуса: 20–40% из них имели различные проявления аллергии. К настоящему времени общеизвестно, что иммунный ответ у лиц с аллергическими заболеваниями развивается преимущественно по Th2-типу с более низкой продукцией интерферона γ , преимущественной выработкой иммуноглобулинов класса Е и недостаточным синтезом IgG, что способствует более частой заболеваемости респираторными инфекциями у этих больных. В этом же исследовании отмечено, что ряд часто болеющих детей имеет некоторые отклонения параметров иммунного статуса транзиторного характера [8]. Вышеперечисленные состояния рассматриваются как переходящая функциональная нестабильность иммунитета, приводящая к снижению противоинфекционной резистентности у этих детей.

К сожалению, на основании результатов исследования иммунного статуса прицельный подбор адекватной иммунокорректирующей терапии практически неосуществим, а многие иммуномодулирующие препараты на сегодняшний день малоэффективны. Кроме того, дизайн исследований некоторых лекарственных средств, традиционно используемых для этой цели, далек от принципов доказательной медицины, а ряд препаратов считается даже небезопасным. Так, Всемирная организация здравоохранения не рекомендует использование иммуностимуляторов, изготовленных на основе тимуса крупного рогатого скота, вследствие опасности развития губчатой энцефалопатии (болезни Крейтцфельда–Якоба) [9].

В некоторых странах эти препараты даже запрещены для применения.

К настоящему времени признано, что наиболее эффективными и безопасными средствами для профилактики острых респираторных инфекций являются иммуномодуляторы бактериального происхождения [1, 10]. Препараты, изготовленные на основе компонентов бактерий, представляют собой группу лекарственных средств, история успешного использования которых насчитывает уже около 30 лет.

На фармацевтическом рынке представлены препараты как системного, так и местного действия. К первым относятся Бронхо-мунал, представляющий собой лизаты бактерий *H. influenzae*, *K. ozaenae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. viridans*, *S. pyogenes* (регистрационный номер П N011632/01, Лек, Словения) и Рибомунил, состоящий из бактериальных рибосомных фракций *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, а также протеогликанов мембранной части *Klebsiella pneumoniae* (регистрационный номер П N011369/01, Пьер Фабр Медикамент Продакшн — Франция).

Кроме того, существуют препараты местного действия, выпускаемые компанией Solvay Pharma, Франция: IPC 19, состоящий из лизатов *S. pneumoniae* type I, II, III, V, VIII, XII, *H. influenzae* type B, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. calcoaceticus*, *M. catarrhalis*, *N. subflava*, *N. perflava*, *S. pyogenes* group A, *S. dysgalactiae* group C, *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. group G* (Регистрационный номер: П N° 012103/01-2000) а также Имудон, состав которого представлен очищенными лизатами патогенов, играющих важную роль в заболеваниях слизистой оболочки полости рта, лимфоглоточного кольца и респираторного тракта: *S. pyogenes* groupe A; *E. faecium*; *E. faecalis*; *S. sanguinis*; *S. aureus* subsp. *aureus*; *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*; *C. pseudodiphthericum*; *F. nucleatum* subsp. *nucleatum*; *C. albicans*; *L. acidophilus*; *L. fermentatum*; *L. helveticus*; *L. delbrueskii* subsp. *lactis*.) (регистрационный номер: N° ЛСР-002867/08 от 18.04.2008).

Важным преимуществом топических бактериальных лизатов является путь их введения, аналогичный естественному пути проникновения инфекционных агентов в макроорганизм через лимфоглоточное кольцо.

Лимфоглоточное кольцо входит в состав MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue), которая состоит из: NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue), BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue), GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) и урогенитальной системы лимфоидной ткани.

Механизм действия системных иммуномодуляторов бактериального происхождения осуществляется через распознавание антигенов бактерий, входящих в состав препарата, клетками макрофагальной системы, передачу информации Т-хелперам и дальнейшей их презентации В клетках в Пейеровых бляшках системы GALT, где запускается механизм дифференцировки и увеличения количества В-клеток, вырабатывающих специфические антитела. В лимфоциты через мезентериальные лимфоузлы поступают в грудной лимфатический проток, откуда они попадают обратно в MALT-ассоциированные структуры различных органов и систем, в том числе и в дыхательные пути.

Кроме того, активируется и неспецифическое звено иммунного ответа: стимулируется фагоцитоз, выработка интерферона γ , интерлейкина 1 (IL 1), интерлейкина 6 (IL 6), увеличивается количество NK-клеток. Важным для пациентов, страдающих аллергическими болезнями, является активация иммунного ответа по Th1 типу (11, 12). Много-

численные исследования показали эффективность использования системных иммуномодуляторов бактериального происхождения у часто болеющих детей, у больных с хроническими риносинуситами, пациентов с хроническими бронхолегочными болезнями [13–15].

Широкий спектр микроорганизмов, элементы которых входят в состав топических бактериальных лизатов, быстрого развития лечебного эффекта (уже с 1-го часа применения) и длительное его сохранение (3–4 мес), привлекают к ним особое внимание.

Действие топических лизатов бактерий чаще всего осуществляется непосредственно на слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

Под воздействием антигенных структур инфекционных агентов в первую очередь стимулируются неспецифические факторы защиты (филогенетически наиболее древние). Одним из них является фагоцитоз, который осуществляется нейтрофилами, тканевыми макрофагами и дендритными клетками. В составе мембраны фагоцитирующих клеток присутствуют Toll-like рецепторы (TLR). TLR способны распознавать бактерии и вирусы, взаимодействие с которыми приводит к активации фактора транскрипции, стимулирующего выработку провоспалительных цитокинов (TNF α , IL 1, IL 6, IL 12) и хемокинов (IL 18), кроме того, происходит экспрессия ко-стимуляционных молекул, которые принимают непосредственное участие в презентации бактериальных и вирусных антигенов дендритными клетками и макрофагами для Т лимфоцитов [16].

Уже в течение первого часа применения топических бактериальных лизатов отмечается усиление фагоцитоза, кроме того, стимулируется выработка интерферона γ , играющего важную роль в противовирусной защите макроорганизма и способствующего усилению продукции IgG₁ и IgG₃.

К неспецифическим факторам защиты слизистых оболочек относятся и различные вещества, обеспечивающие бактерицидные свойства слюны. Одним из главных является лизоцим, который разрушает пептидогликаны бактерий, что приводит к осмотическому лизису микробной клетки [17–20].

Аналогично лизоциму действуют десфенсины (положительно заряженные аминокислоты). Под воздействием десфенсинов в мембранах бактерий образуются поры, что способствует гибели микробной клетки [18].

Лактоферрин способствует захвату ионов железа у бактерий, что нарушает окислительные процессы микробов [19].

Фибронектин, благодаря своим адгезивным свойствам, способен опсонизировать патогенные микроорганизмы и в дальнейшем активировать систему комплемента по классическому пути [21, 22].

Имеющийся на базальной мембране эпителия полости рта ламинин, играет важную роль в адгезии, миграции и прикреплении клеток, кроме того, он связывается с бактериями и ускоряет их удаление со слизистой оболочки. К защитным факторам относят также миелопероксидазу, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента.

Применение топических бактериальных лизатов увеличивает количество веществ, обеспечивающих бактерицидные свойства слюны, главным образом, лизоцима [23].

Кроме неспецифического звена мукозальный иммунитет обеспечивается и специфическими компонентами, к которым относятся секреторные иммуноглобулины А и М (sIgA и sIgM). Эти вещества представляют собой антитела соответствующих классов, снабженные полипептидным

компонентом, который защищает секреторные иммуноглобулины от разрушения пищеварительными ферментами. Функция sIgA в основном заключается в препятствии адгезии вирусов и бактерий к эпителию, кроме того, он обладает умеренной способностью стимулировать фагоцитоз и в определенной мере усиливает активацию системы комплемента.

В отличие от sIgA основной эффект sIgM заключается в активации каскада комплемента, но наряду с этим он, как и sIgA, обладает нейтрализующей активностью.

Известно, что лимфоузловое кольцо является в определенной степени автономным органом иммунной системы. В небной и глоточной миндалинах представлены В-зоны, в которых происходит дифференцировка В лимфоцитов, вырабатывающих иммуноглобулины классов А и М, минуя Пейеровы бляшки кишечника [24]. К настоящему времени известно, что топические бактериальные лизаты способны наряду со стимуляцией неспецифического звена мукозального иммунитета активировать выработку специфических компонентов защиты слизи [25, 26]. Так известно, что уже через 2–4 сут от начала применения этих препаратов увеличивается концентрация секреторного IgA.

Препарат ИРС 19 хорошо изучен как зарубежными, так и отечественными специалистами и успешно применяется для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у часто болеющих пациентов и больных с хронической патологией ЛОР-органов, в том числе с хроническими аденоидитами, тонзиллитами и рецидивирующими отитами [13, 27–29].

В отделении стационарозамещающих технологий НЦЗД РАМН в течение 2 лет проводили исследование по профилактике и лечению рецидивирующих ОРИ, включавшее 180 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 17 лет. Среди них было 54% детей с бронхиальной астмой, 11% — с атопическим дерматитом, 12% — с сочетанными кожными и респираторными проявлениями (дермореспираторным синдромом), а также 26% часто болеющих детей без аллергической патологии. Все больные были рандомизированы по полу, возрасту и заболеванию в 2 группы: 90 детей (группа А) лечились традиционно (ингаляционные противовоспалительные и симптоматические средства, антигистаминные препараты, наружное лечение, санация носоглотки), без назначения иммуномодулирующих средств, 90 пациентов помимо медикаментозного комплекса получали бактериальный лизат местного действия ИРС 19 (группа Б). Бактериальный лизат назначали по 1 введению в каждый носовой ход 2 раза в день в течение месяца. Через 3 мес проводился повторный курс. При присоединении ОРИ в течение 7–10 дней препарат вводился 3–4 раза в сутки. Клиническая эффективность ИРС 19 в группе Б выражалась в 3-кратном сокращении частоты и продолжительности ОРИ за последние 6 мес (в группе А заболеваемость осталась прежней), отсутствии показаний для назначения антибиотиков, уменьшении числа обострений основной болезни. При этом препарат переносился детьми хорошо. Необходимо отметить, что в группе Б имеет место достоверное увеличение уровня sIgA, ИФН γ и снижение содержания ИЛ 4 (главного маркера активности Th2-типа цитокинового ответа) и ИЛ 8 (маркера хронизации воспалительного процесса) [30].

Особый интерес представляет другой топический иммуномодулятор — Имудон. Этот препарат является единственным из имеющихся на фармацевтическом рынке иммунокорректоров бактериального происхождения, который содержит лизаты клеток грибов *Candida albicans*. Хорошо

известно, что нередко при применении антибиотиков и местных антисептиков развиваются дисбиозы полости рта, в том числе с преобладанием грибковой инфекции. Уникальный состав Имудона, включающий антигены микроорганизмов, вызывающих инфекционные процессы в полости рта, делает актуальным его применение у пациентов с гингивитами и пародонтитами, что подтверждается многочисленными исследованиями ведущих стоматологов: ускоряется разрешение инфекционного процесса, уменьшаются зубной налет и отложения на языке, исчезает неприятный запах изо рта [31–33].

Данный топический лизат эффективен при включении его в комплексную терапию стоматитов у детей, а также для комплексного лечения и профилактики кариеса в педиатрической практике [34, 35].

Одним из проявлений atopического дерматита может быть хейлит. Воспаление красной каймы губ наносит не только серьезный косметический дефект, но и способствует затруднениям питания ребенка, служит фактором риска вторичного инфицирования. В исследованиях Н.П. Тороповой и соавт. показана эффективность Имудона при монотерапии у детей с atopическим хейлитом: у 92% детей после курса лечения отмечен хороший клинический эффект [36].

В связи с тем, что действие Имудона начинается с первого часа применения, он может быть рекомендован к использованию при острых респираторных инфекциях с лечебной целью и с целью предотвращения бактериальных осложнений. Его применение при ОРВИ у часто болеющих детей показало трехкратное снижение частоты и продолжительности обострений хронического фарингита, предотвращение необходимости проведения антибактериальной терапии [37], устранение дисбиоза глотки, выражающееся в исчезновении симптомов фарингомикоза, снижении степени обсемененности до незначимого количества, а в некоторых случаях и эрадикации *S. pyogenes* *groupe A* [38]. Это особенно актуально в связи с учащением БГСА-инфекции высоковирулентными штаммами в последние годы. Полученные данные позволяют рекомендовать применение Имудона, в том числе при носительстве этого патогена, и, таким образом, предотвращать тяжелые осложнения, вызываемые *S. pyogenes* *groupe A*.

Важным является то, что при применении этого препарата у детей с хроническими тонзиллитами уменьшается количество обострений в 2,9 раз и значительно снижается потребность в системной антибактериальной терапии (в 10 раз!) [13]. Аналогичные данные получены и при лечении взрослых пациентов [39].

Несмотря на успехи консервативной терапии хронических тонзиллитов в ряде случаев по показаниям проводится хирургическое лечение. Известно, что после удаления миндалин происходит снижение местного иммунитета. Включение в комплексную терапию после оперативного вмешательства Имудона позволяет ускорить процессы эпителизации и приводит к более быстрому устранению воспаления и отека, что подтверждается эндоскопическими данными [40].

Важно отметить хорошую переносимость топических бактериальных лизатов, зафиксированную во всех вышеперечисленных исследованиях наряду с высокой их эффективностью. Это позволило признать обоснованным включение топических бактериальных лизатов в лечение и профилактику острых и хронических заболеваний респираторного тракта и ротовой полости ведущими специалистами — педиатрами, оториноларингологами и стоматологами [41].

имудон®



Эффективная защита слизистой оболочки глотки и полости рта



- фарингит
- хронический тонзиллит
- пародонтоз
- пародонтит
- гингивит
- стоматит
- профилактика изъязвлений, вызванных зубными протезами
- профилактика и лечение инфекции после удаления зубов



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
Http://www.solvay-pharma.ru,
http://www.dental-site.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С. Часто болеющие дети: программа СПР // Чаша здоровья, выпуск 2 (10). — 2005. — С. 2.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2002. — 73 с.
3. Лыткина И.Н., Ежова Е.Б., Писарева В.А. и др. Оценка эффективности применения препарата ИРС 19 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Детский доктор. — 2001. — № 4. — С. 62–64.
4. Grove A.K., Bergemann R., Keller R. Preventive treatment of chronic bronchitis: a cost-effectiveness analysis for an immunoactive bacterial extract in Switzerland // Brit. J. Med. Econom. — 1996. — № 10. — С. 1–14.
5. Banz K., Schwicker D., Tomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections // PharmacoEconomics. — 1994. — V. 6, № 5. — P. 464–477.
6. Белов Б.С., Гришаева Т.П. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 58–66.
7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. — НГМА: Нижний Новгород, 2003. — 179 с.
8. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети». — М.: Фармарус Принт. — 2006. — С. 3–31.
9. World Health Organization. Fact Sheet 113. Bovine spongiform encephalopathy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs113/en/print.html> (accessed July 20, 2005. — 2005).
10. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». — М., 2004. — 68 с.
11. Mierzejewska-Zawisza M.J., Jahnz-Rozyk K., Rabczuk J. Zastosowanie preparatu Broncho-Vaxom w practice klinicznej // Pol. Merkur. Lek. — 2003. — V. 14. — P. 457–458.
12. Bowman L.M., Holt P.G. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract // Infect. Immun. — 2001. — V. 69. — P. 3719–3727.
13. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 81–85.
14. Тетёркина М.Н. Клиническая оценка эффективности препарата ИРС 19 в профилактике обострений хронического/рецидивирующего риносинусита // Рос. ринология. — 2008. — № 1. — С. 12–14.
15. Emmerich B., Emslander H.P., Pachmann K. et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T-lymphocytes, macrophages, gamma interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables // Respiration. — 1990. — V. 57. — P. 90–99.
16. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. — М.: Медпрактика. — 2005. — 231 с.
17. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: МИА, 2002. — 656 с.
18. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. — СПб.: Наука, 1999. — 162 с.
19. Назаров П.Г. Воспаление: локальные и системные механизмы защиты слизистых оболочек // Новости оториноларингологии. — 2001. — № 2 (26). — С. 39–41.
20. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
21. Mosher D.F. Assembly of fibronectin into extracellular matrix // Curr. Opin. Struct. Biol. — 1993. — V. 3. — P. 214–222.
22. Rosenthal K.L., Gallichan W.S. Challenges for vaccination against sexually-transmitted diseases: induction and long-term maintenance of mucosal immune responses in the female genital tract // Semin. Immunol. — 1997. — № 9. — P. 303–314.
23. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9–16.
24. Быкова В.П. Миндалины лимфаденоидного глоточного кольца в системе мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Проблема реабилитации в оториноларингологии: — III Всерос. конф., посвященной 80-летию И.Б. Солдатов. — СГМУ, 2003. — С. 344–345.
25. Deffez J.P., Ierzbicki N., Allain P. et al. Potentialisation pre-operative des defenses immunitaires ou antibiotherapie post-operative // Rev. Stom. Chir. Maxillofac. — 1985. — V. 86, № 5. — P. 320–326.
26. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // Consilium Medicum (приложение Педиатрия). — 2002. — № 1. — С. 7–13.
27. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей. — М.: Медицина для всех, 2001. — 240 с.
28. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Легкова Т.П. и др. Клинико-патогенетическое обоснование применения ИРС-19 у детей с бронхолегочными заболеваниями. // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 38–40.
29. Тихомирова И.А., Рязанцев С.В. Дифференцированные схемы лечения хронических заболеваний ЛОР-органов у детей с применением бактериальных лизатов // Российская оториноларингология. — 2009. — № 1 (38). — С. 188–193.
30. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Извольская З.А. и др. Иммунотерапия пациентов с респираторной аллергией // Консилиум Медикум. — 2002. — Т. 4, № 9.
31. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. Опыт клинического применения препарата Имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Клиническая стоматология. — 2000. — № 3. — С. 64–65.
32. Прокопенко В.Д., Скрипкина Г.В., Мудров В.П. и др. Иммунологические аспекты эффективности бактериальных препаратов при заболеваниях слизистой полости рта // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 3. — С. 129–133.
33. Абдессамат Резки, Ален Даниэль Клиническое исследование со слепым контролем эффекта локальной иммунотерапии при лечении болезней пародонта // Клиническая стоматология. — 2003. — № 1. — С. 52–55.
34. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Применение Имудона при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта. — В кн. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 254.
35. Лукиных Л.М. Эффективность использования препарата Имудон в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при кариесе зубов у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 80–82.
36. Торопова Н.П., Теплова С.Н., Поздеева А.А. Эффективность препарата Имудон у детей с атопическим хейлитом. // Здоровье Урала. — 2001. — № 5. — С. 19–21.
37. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е., Торшхоева Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 83–87.
38. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Профи // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 27–30.
39. Морозова С.В. Иммуномодулирующая терапия при хроническом тонзиллите // Лечащий врач. — 2002. — № 11. — С. 27–33.
40. Акулич И.И., Лопатин А.С. Применение Имудона после тонзилэктомии // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 6. — С. 57–58.
41. Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 8–9.