

ЕСТЕСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ

В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ И ЛИМФАДЕНОИДНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

Глотка и лимфаденоидные образования глотки обладают многообразными защитными механизмами, однако часто вовлекаются в воспалительный процесс. Важным естественным фактором поддержания нормального микробиома глотки является лизоцим. В статье приводятся данные об эффективном использовании факторов естественной защиты – лизоцима и пиридоксина для лечения острых воспалительных заболеваний с поражением слизистой оболочки глотки и лимфаденоидного глоточного кольца.

Ключевые слова: глотка, миндалины, микробиом, лизоцим, пиридоксин.

S.A. ARTYUSHKIN, MD, Prof., N.V. EREMINA, MD, Prof.

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

NATURAL PROTECTIVE FACTORS IN THERAPY OF INFLAMMATORY PHARYNX AND LYMPHOID RING DISEASES

Pharynx and pharyngeal lymphadenoid elements possess diverse protective mechanisms, however, are often involved in the inflammatory process. Lysozyme is important natural factor in the maintenance of normal pharyngeal microbiome. The article presents the data about the efficient use of factors of natural protection of lysozyme and pyridoxine for the treatment of acute inflammatory diseases with lesions of the mucous membrane of the pharynx and lymphadenoid pharyngeal ring.

Keywords: pharynx, tonsils, microbiome, lysozyme, pyridoxine.

Глотка и лимфаденоидные образования, ассоциированные с ее слизистой оболочкой, представляют аванпост дыхательного и пищеварительного трактов. Это определило многообразие защитных механизмов, участвующих в обеспечении иммунитетных функций, регулировании метаболизма и поддержании гомеостаза [1–3]. Воспаление представляет защитно-приспособительную реакцию для устранения повреждения (alteratio), повреждающего/патогенного фактора, образующихся активных веществ (exudatio) и максимального восстановления в зоне повреждения (proliferatio). Самоограничивающийся воспалительный процесс локально проявляется симптомами острых (острого фарингита, острого тонзиллита/тонзиллофарингита) и хронических (хронического фарингита, хронического тонзиллита) заболеваний.

По распространенности среди населения воспалительная патология глотки занимает лидирующие позиции. Острым фарингитом и острым тонзиллитом/острым тонзиллофарингитом чаще болеют дети и молодые люди. Среди детей всех возрастов заболеваемость острым тонзиллитом составляет 82 на 1 000. Максимум заболеваемости острым тонзиллитом наблюдается в период 1 до 3 лет – 341 на 1 000 детей этого возраста, или 2/3 от всех острых тонзиллитов. У детей 7–18 лет заболеваемость острым тонзиллитом составляет 32 на 1 000 [4]. Среди молодых людей от 15 лет до 29 лет распространенность патологии глотки составила 269,3 на 1 000 населения, заболеваемость лидировала в общей ЛОР-заболеваемости этой возрастной группы, составив 49,4% [5]. Уровень заболеваемости хроническим тонзиллитом имеет существенные колебания: от 15 до 63% у детей и от 5–6 до 37% у

взрослых [6–10]. Среди часто болеющих детей хронический тонзиллит выявляется в 43% наблюдений [11]. Среди молодых людей в возрасте от 15 лет до 29 лет хронический тонзиллит диагностируется чаще другой хронической патологии глотки и регистрируется у 10,6% [12].

Слизистая оболочка человека обладает большим запасом прочности. Считается, что на уровне верхних дыхательных путей она практически непроницаема для многих патогенных микроорганизмов, кроме вирусов гриппа и менингококка. Важную охранительную роль играет устойчивая нормофлора, находящаяся в симбиотическом отношении с макроорганизмом, обеспечивая ему надежную резистентность к колонизации как экзогенными патогенами, так и эндогенными условно-патогенными микроорганизмами [13].

Биотоп ротоглотки, особенно поверхности небных миндалин, представлен наиболее обильной разнообразной микрофлорой среди биотопов верхних дыхательных путей, начинает формироваться в первые сутки жизни и зависит от состояния биотопов матери. Так, у новорожденных здоровых матерей были высеяны *Streptococcus spp.* – в 92,1% и *S. epidermidis* – в 7,1%, а у детей от матерей группы риска – разнообразная флора: *Streptococcus spp.* – 57,1%, *S. epidermidis* – 7,1%, *Enterobacteriaceae* – 28,5%, *S. aureus* – 7,3% [14]. Исследованиями микробиоты ротоглотки новорожденных отделения интенсивной терапии установлено преобладание патогенных и условно-патогенных микроорганизмов-контаминантов из окружающей среды: *Escherichia spp.* – 50,0%, *Klebsiella spp.* – 33,3%, *S. aureus* – 16,6%, *Enterococcus spp.* – 16,6%, *Streptococcus spp.* – 16,6% [15]. Сравнительный анализ этих данных свидетельствует о появлении в микробиоте рото-

глотки золотистого стафилококка в 7,1% у детей группы риска и увеличении его высеваемости – в 16,6% у новорожденных отделения интенсивной терапии. В первые сутки жизни высеваемость *S. aureus* со слизистой оболочки ротоглотки составила 7,5%; 2,6lg КОЕ/тампон [16], штаммы рода *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные стафилококки) составили 27,5% в концентрации 2,9lg КОЕ/тампон.

Основная микрофлора слизистой оболочки миндалин взрослых людей представлена различными видами стрептококков – 40,2% и стафилококков – 44,3%. Внутри рода *Streptococcus* наиболее часто встречаются виды *S. mutans* – 7,0%, *S. salivarius* – 7,8%, *S. mitis* – 3,5%, внутри рода *Staphylococcus* – *S. aureus* – 6,6%, *S. warneri* – 5,2%, *S. haemolyticus* – 4,8%. С небольшой частотой выделялись штаммы родов *Micrococcus* – 4,4% и *Aerococcus* – 5,2% [17].

Среди паразитирующих микроорганизмов слизистой оболочки миндалин наиболее часто факторы патогенности проявляют представители родов *Staphylococcus* и *Aerococcus*, однако в 77,3% наблюдений в биоценозе здоровых людей наблюдается индифферентное межмикробное взаимодействие, что обеспечивает стабильность эубиоза миндалин [13]. При гнойно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей среди микрофлоры слизистой оболочки глотки наиболее часто встречаются *Streptococcus spp. (viridans)*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, дрожжеподобные грибы (в т. ч. *Candida albicans*), *E. coli*, *N. sicca*, *S. saprophyticus*. Ведущая роль в обсемененности принадлежит грамположительным коккам – 67%: стафилококкам – 30,0% и стрептококкам – 29,4% [18]. Симбиотическое взаимодействие на уровне глотки проявляется феноменом колонизационной резистентности, поддерживаемой нормобиотопом и препятствующей проявлению патогенных свойств экзогенных и эндогенных возбудителей. Действие триггерных факторов, изменения внешней и внутренней среды организма приводит к подавлению нормофлоры биотопа, колонизации слизистой оболочки возбудителем за счет проявления его патогенных свойств, формированию инфекционного очага воспаления.

Формирование качественного и количественного состава нормальной микрофлоры в биотопе ротоглотки и миндалин определяется анатомо-физиологическими особенностями и степенью защищенности этого участка перекреста респираторного и пищеварительного трактов. Механизмы защиты реализуются посредством местных и общих реакций системы иммунитета. Основным фактором неспецифического естественного иммунитета, оказывающим влияние на поддержание нормобиотопа глотки, является лизоцим.

Первенство открытия лизоцима принадлежит русскому ученому, врачу и профессору кафедры гигиены Томского университета Павлу Николаевичу Лашенкову [19]. На основании проведенных экспериментов в 1909 г. им установлено бактерицидное действие куриного белка, обусловленного наличием особого вещества. Это открытие было опубликовано П.Н. Лашенковым в статье «О бактериоубивающем и о тормозящем действии куриного белка» журнала «Вестник гигиены» в 1910 г.

В 1922 г. английский бактериолог Александр Флеминг (A. Fleming), занятый поисками универсального антибиотика, обнаружил в носовой слизи больного простудным заболеванием вещество, которое при помещении на чашку Петри вызывало лизис колоний бактерий. Он же установил природу антибактериального вещества и дал ему название «лизоцим»: «лизо» – по способности лизировать бактерии, «цим»/«зим» – поскольку вещество оказалось ферментом/энзимом. А. Флеминг открыл также новый вид мелких округлых бактерий, особенно чувствительных к лизоциму, назвав их *Micrococcus lysodeikticus* (*deiktikos* – способный показывать), и обнаружил большое количество лизоцима в слезах. Испытав некоторое разочарование в связи с тем, что лизоцим оказался неэффективным в отношении наиболее опасных бактерий, А. Флеминг все же открыл высокоэффективный антибиотик пенициллин, после чего интерес к лизоциму на время угас, пока не был выделен и очищен из куриного белка.

В 1962 г. Пьером Жолле и соавт. [20] была установлена последовательность 129 аминокислот в структуре лизоцима, а в 1965 г. английским профессором-биофизиком Дэвидом Чилтоном Филлипсом с помощью метода рентгеновской кристаллографии получена трехмерная структурная модель лизоцима, публично представленная на лекции Королевского института [21]. Лизоцим стал второй белковой структурой и первой ферментной структурой, полученной с помощью рентгеновской кристаллографии первым ферментом, содержащим полную последовательность всех двадцати стандартных аминокислот. Результаты исследований сыграли важную роль в понимании механизмов действия лизоцима.

Лизоцим является гликозидазой – мурамидазой (ацетилмурамидаза), обладает гидролитической, бактериостатической и бактерицидной активностью, стимулирует фагоцитоз, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, фибробластов и антителообразование. Катализируя гидролиз гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в пептидогликане клеточной стенки бактерий, лизоцим вызывает лизис микроорганизмов и бактериостаз. Наиболее выраженный эффект проявляется в отношении грамположительных бактерий, клеточная стенка которых содержит до 50–80% мууреина – пептидогликана, на который воздействует лизоцим. Кроме ферментативной (мурамидазной) активности лизоцима описано и неферментативное действие на клетки – связывание с цитоплазматической мембраной и нарушение ее проницаемости, что обеспечивает выраженный антимикробный эффект и после потери мурамидазной активности. Мембранотропная активность лизоцима рассматривается как перспективная альтернатива использования при воспалительных заболеваниях антимикробных белков и пептидов [22] вместо широко распространенной и не всегда достаточно обоснованной антибиотикотерапии. Важными свойствами лизоцима при воспалении верхних дыхательных путей являются противовирусное и противогрибковое действие, а также ограничение размножения сапрофитов.

Лизоцим содержится почти во всех органах и тканях животных. В наибольшем количестве лизоцим присут-

ствуется в лейкоцитах, особенно в макрофагах – 10 г/кг, слезной жидкости – 7 г/кг, слюне – 0,2 г/кг, грудном молоке – 400 мг/л, в плазме крови – от 2,7 до 9,0 мг/л [2], печени, суставных хрящах. В грудном молоке человека содержание лизоцима больше, чем в коровьем, и не снижается в период кормления ребенка. Лизоцим имеется в носовом секрете, слизи ротоглотки и гортаноглотки, мокроте нижних дыхательных путей, слизи желудочно-кишечного тракта. Лизоцим поступает в организм также алиментарным путем вместе с продуктами животного и растительного происхождения. Он содержится в некоторых овощах – репе, хрене, редьке, капусте. В пищевой промышленности используется в качестве консерванта – пищевой добавки E1105. В кислой среде лизоцим устойчив к нагреванию до 80 °С, к трипсину и папаину.

Содержание лизоцима в биологических жидкостях и тканях организма подвержено колебаниям. В норме в сутки продуцируется до 500 мг лизоцима, однако период нахождения в плазме является коротким – 75% протеина удаляется в течение 1 ч преимущественно почками. Обычная концентрация лизоцима в плазме составляет от 4 мг/л до 13 мг/л, в моче здоровых людей можно определить только следы. Значительное повышение концентрации лизоцима в плазме и моче связано с рядом патологических состояний организма. Снижение титра лизоцима или исчезновение его из крови приводит к возникновению инфекционных заболеваний. Резкое снижение уровня эндогенного лизоцима наблюдается при нарушении равновесия между организмом и окружающей средой [23]. В детском возрасте способность к выработке лизоцима снижена, наряду со снижением уровня интерферона и sIgA [24], чем может быть объяснено часто возникновение инфекций. Уменьшение содержания лизоцима в слюне сопровождается учащением воспалительных процессов в полости рта. При воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей происходит повышение слизиобразования, что сопровождается снижением концентрации секреторного IgA, интерферона, лактоферрина и лизоцима, уменьшением антибактериальной, противовирусной активности слизистой оболочки. Поэтому использование лизоцима и лизоцим-содержащих препаратов в лечении воспалительных заболеваний глотки и лимфаденоидного глоточного кольца является обоснованным и перспективным.

Доказано иммуномодулирующее действие лизоцима, проявляющееся в нормализации функций нейтрофилов и макрофагов, факторов клеточного гуморального иммунитета [25]. Возможность регулирования микрофлоры различных биотопов с помощью лизоцим-опосредованной терапии, а также способность лизоцима ускорять заживление тканей обосновало целесообразность его использования при воспалительной патологии глотки и лимфаденоидного глоточного кольца.

Одним из лизоцим-содержащих лекарственных препаратов является комбинированный препарат естественного антисептического вещества лизоцима и пиридоксина гидрохлорида [26].

Входящий в состав препарата пиридоксин (*Pyridoxinum*) является одной из форм витамина B6 – стимулятора обменных

на веществ, кофермента белков, участвующих в переработке аминокислот и регуляции усвоения белка. Пиридоксин необходим для выработки кровяных телец, гемоглобина, равномерного снабжения клеток глюкозой, синтеза большинства нейромедиаторов нервной системы, способствует улучшению памяти и настроения. Витамин B6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) содержится во многих продуктах, особенно в зерновых ростках, грецких орехах, фундуке, шпинате, картофеле, моркови, цветной и белокочанной капусте, помидорах, клубнике, черешне, апельсинах, лимонах, мясных и молочных продуктах, рыбе, печени, яйцах, крупах, бобовых. При тепловой обработке продуктов значительная часть витамина B6 теряется.

Недостаточность этого коэнзима приводит к нарушению глютаминового обмена – возникает повышенная утомляемость, депрессивность, судороги, нарушение контроля экскреции гормонов гипоталамус-гипофизарной системы, наблюдается выпадение волос, трещины в углах рта, нарушение кровообращения, онемение конечностей, артрит, мышечная слабость. Недостаточность пиридоксина наблюдается у больных коронарным атеросклерозом, туберкулезом (противотуберкулезные препараты фтивазид и тубазид – антагонисты витамина B6).

При длительном употреблении витамина B6 в больших дозах могут появиться высыпания на коже, помутнение сознания, головокружение, судороги, снижение содержания белка в мышечной ткани и внутренних органах.

Суточная потребность в витамине B6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) у взрослого человека равна 1,1–1,5 мг, у беременных и кормящих женщин – 2–2,2 мг, у детей первого года жизни – 0,3–0,6 мг; она повышается у больных, особенно инфекционных и лихорадящих, при приеме антибиотиков, противозачаточных средств, курении.

Пиридоксин в составе препарата обладает местным регенерирующим действием на слизистую оболочку, оказывает антиафтозный эффект. Пиридоксин в составе препарата не влияет на фармакологические свойства лизоцима. Действие лизоцима в составе препарата основано на его естественной антисептической активности и местных иммуномодулирующих свойствах.

Лизоцим и пиридоксин быстро всасываются из пищеварительного тракта, биологически активная форма депонируется в печени, мышцах, центральной нервной системе и других тканях организма. Пиридоксин попадает в материнское молоко, метаболизируется в печени и выводится с мочой. Лизоцим также выводится из организма с мочой.

Показаниями к применению препарата [26] являются инфекционно-воспалительные заболевания с поражением слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани, соответствующие рубрикам МКБ-X:

- B00.2. Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.
- J06. Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации.
- K05. Гингивит и болезни пародонта.
- K12. Стоматит и родственные поражения.

- K12.0. Рецидивирующие афты полости рта.
- R13.7. Другие и неуточненные поражения слизистой оболочки полости рта.

В последние годы показания к применению препарата расширились, что обосновано как результатами ранее проведенных фундаментальных исследований лечебных свойств основных действующих компонентов этого средства, так и достаточной доказательной базой клинических исследований эффективности при различной патологии ЛОР-органов.

Глотки и лимфаденоидные образования глоточного кольца реагируют на внешние и внутренние раздражители одними из первых, что обуславливает их частое повреждение с развитием местного воспаления, купируемого в нормальных условиях специфическими и неспецифическими иммунными реакциями. В этих условиях нормобиом глотки, обладающий универсальным набором характеристик микробного антагонизма в защите своего биотопа, выступает в качестве «первой линии обороны» макроорганизма «хозяина». Клинически значимое острое воспаление с характерными местными признаками острого фарингита, острого тонзиллита/тонзиллофарингита возникает при большой силе внешнего раздражителя, в том числе и инфекционного агента, нарушениях в системе иммунитета в преморбидном периоде, на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. По данным эпидемиологических исследований в этиологии острой патологии глотки и лимфаденоидного глоточного кольца преобладают вирусные инфекции. В детском возрасте от 70 до 90% острых тонзиллитов имеют вирусную природу; ведущую роль играет аденовирус – 50% и вирус Эпштейна – Барр – 30% [6, 27–30]. Доля *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А, БГСА) в этиологии острого тонзиллита у детей «значительно уступает вирусным возбудителям» и составляет 15–30% [4] и у детей до 2 лет не превышает 3% [31]. У взрослых только 5–15% острых тонзиллофарингитов обусловлено БГСА, а после 45 лет вероятность стрептококковой этиологии воспаления глотки снижается [32, 33].

Дифференцировка вирусных и бактериальных поражений глотки по клиническим симптомам и лабораторным показателям в начальной стадии заболевания затруднительна. Для верификации наиболее значимого бактериального возбудителя острой патологии глотки – БГСА используют Стрептатест и культуральное исследование [4, 33, 34].

Бактериальное поражение глотки, особенно вызванное БГСА, обосновано требует назначения системной антибактериальной эффективной терапии для эрадикации возбудителя и профилактики связанных с БГСА осложнений. Однако назначение антибактериальной терапии при вирусных поражениях считается ошибочным, поскольку нарушает микробный биоценоз не только на уровне глотки, но и других областей, способствует приобретению сапрофитной флорой свойств патогенности, выработке антибиотикорезистентности патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Поэтому до уточнения этиологии заболевания при неосложненном течении острой патологии глотки рекомендовано местное и системное патогенетическое и симптоматическое лечение [33].

Лечебные свойства комбинированного препарата были продемонстрированы в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 60 детей в возрасте от 3 лет до 6 лет, больных ОРЗ с явлениями острого ринофарингита [35].

В основной группе, состоявшей из 30 человек и получающих комплексную терапию с включением исследуемого препарата, в более ранние сроки наблюдалась нормализация температуры тела – по истечении $3,8 \pm 1,2$ суток по сравнению с $4,96 \pm 1,1$ сутками ($p < 0,001$) в группе из 30 человек, получавшей базовую терапию жаропонижающими препаратами, деконгестантами, муколитиками. Купирование вялости наблюдалось у детей основной группы через $2,3 \pm 1,2$ суток по сравнению с $3,9 \pm 1,1$ сутками ($p < 0,001$) в контрольной, улучшение аппетита, соответственно, через $2,8 \pm 0,9$ суток по сравнению с $4,3 \pm 1,3$ сутками ($p < 0,001$). При приеме лизоцим-содержащего средства катаральные явления разрешались на 2 дня раньше, реже развивалась генерализация инфекции, реже возникали бактериальные осложнения и потребность в системной антибактериальной терапии – в 20% наблюдения против 63% в группе сравнения. Состояние микробиоценоза полости рта и глотки характеризовалось повышением титра и активности облигатной микрофлоры, снижением активности факультативных и остаточных микроорганизмов, нормализации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов, восстановления протеолиза и муцинообразования у пациентов в группе, принимавших препарат с лизоцимом [35]. Эти изменения свидетельствуют о нормализующем действии в отношении микробиома глотки у больных с острыми респираторными заболеваниями, что сопровождалось более ранним купированием симптомов заболевания и восстановлением слизистой оболочки глотки.

Благоприятный эффект от включения лизоцим-содержащего препарата в базисную схему лечения детей 3–5 лет, больных острым тонзиллитом с гнойными налетами на миндалинах заключался в уменьшении длительности лихорадочного периода на 1,7 суток, более раннем – на 2 суток, уменьшении выраженности гиперемии слизистой оболочки небных миндалин, уменьшении их размеров, исчезновении гнойных изменений миндалинковой ткани, более быстрой нормализации гематологических показателей и увеличения slgA в слюне [36]. Исследование демонстрирует более быструю синхронную нормализацию общих и местных клинических симптомов у больных острым тонзиллитом с гнойными налетами на миндалинах при дополнении базисного лечения препаратом.

У пациентов с хронической воспалительной патологией глотки и миндалин – хроническом фарингите и хроническом тонзиллите течение острых респираторных заболеваний бывает продолжительным с частыми рецидивами. Патогенетически это связано со снижением резервов системы иммунитета и дисбиозом ротоглотки – частым вегетированием патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Поэтому при остром воспалении верхних дыхательных путей у пациента с сопутствующей хронической патологией ЛОР-органов назначение антибак-

териальных препаратов должно быть строго обоснованным, с учетом необходимости сохранения микрофлоры нормального микробиома [37].

Включение описываемого препарата в схему лечения острых респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей ($n = 29$, частота приема у детей 7–12 лет по 1 таблетке для рассасывания 4 раза в день и у детей старше 12 лет по 2 таблетки 3 раза в день) способствовало более быстрому купированию симптомов воспаления: интоксикации – в 1,2 раза, местных катаральных явлений – раньше на 3,5 дня по сравнению с группой контроля ($n = 16$) [38].

Последовательное применение в период ОРЗ у часто болеющих детей комбинированного препарата в течение 7–10 дней после местного антисептика в течение первых 7 дней также сократило период разрешения большинства симптомов, что сопровождалось нормализацией уровня sIgA в раннем периоде реконвалесценции [39].

Оценка местного лечения острого фарингита и обострения хронического фарингита у двух групп взрослых

людей 18–63 лет: 30 человек, принимавших лизоцим-содержащий препарат по 2 таблетки 3 раза в день, и 30 человек, принимавших пастилки для рассасывания амил-метакрезол (0,6 мг) + 2,4-дихлорбензиловый спирт (1,2 мг) по 1 таблетке 6 раз в день, показал сопоставимые результаты по срокам достижения клинического выздоровления. Однако ощущения дискомфорта в горле и выраженность сухого кашля после проведенного 8-дневного курса лечения оказалась меньше в группе, принимавших препарат с лизоцимом [37], что обусловлено сочетанием действия лизоцима и пиридоксина, не оказывающих неблагоприятного действия на состояние нормальной микрофлоры глотки и лимфаденоидного глоточного кольца.

Таким образом, лечение воспалительных заболеваний глотки и лимфаденоидного глоточного кольца с использованием естественных факторов защиты – лизоцима и пиридоксина позволяет сократить время достижения клинически значимого эффекта, сохранить нормальную микрофлору и обеспечить лучшее протекание репаративных процессов.



ЛИТЕРАТУРА

- Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты / Под ред. проф. С.А. Карпищенко и С.М. Свистушкина. Изд. 3-е испр. и доп. СПб.: Диалог, 2017. 264с.
- Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей: руководство для врачей. Под ред. Д.К. Новикова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 512с.
- Вишняков В.В. Оториноларингология: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Клинические рекомендации. Острый тонзиллит у детей (пересмотр 2016). Союз педиатров России. 2016. 24 с.
- Кунельская Н.Л., Скрыбина Л.Ю. Клинические особенности патологии ЛОР-органов у студентов. *Лечебное дело*, 2012, 1: 23–28.
- Цветков Э.А. Аденоидиты и их осложнения. Лимфопролиферативное глоточное кольцо в норме и патологии. СПб.: ЭЛБИ, 2003. 123 с.
- Черныш А.В., Гофман В.Р., Мелконян Э.Р. О патогенезе хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*, 2002, 2(2): 51–57.
- Мальцева Г.С., Рязанцев С.В. Системная антибактериальная терапия при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология*, 2009, Прил. 2: 106–113.
- Портенко Г.М., Портенко Е.Г., Шматов Г.П. Информационная технология в решении проблемы хронического тонзиллита. Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2016. 194 с.
- Оториноларингология: Национальное руководство, краткое издание. Под ред. чл.-корр. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология: Учебник. 3-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Скрыбина Л.Ю. особенности патологии ЛОР-органов у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2003.
- Бухарин О.В. Экология микроорганизмов человека. Под ред. О.В. Бухарина. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 480 с.
- Сенцова Т.Б., Яцк Г.В., Хан Э.Р. Нормативные показатели формирования микробиоценоза у новорожденных детей. *Педиатрия*, 1996, 1: 10–13.
- Кудинова Т.И., Воропаева С.Д., Майорова В.Н. Распространенность устойчивых к антибиотикам микроорганизмов у новорожденных в отделении интенсивной терапии. *Антибиотики*, 1984, 29(5): 382–385.
- Бочков И.А. Особенности формирования аутофлоры у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде (эпидемиологические и микробиологические аспекты): автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.
- Хуснутдинова Л.М. Межбактериальные взаимодействия на слизистой оболочке миндалин человека: автореферат дисс. канд. мед. наук. Оренбург, 2004.
- Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области. *Журн. микробиологии*, 2000, 1: 81–84.
- Вавилова Т.П., Медведев А.Е. Биологическая химия. Биохимия полости рта: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 560 с.
- Биохимия: Учебник. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 768 с.
- Johnson LN. The early history of lysozyme. *Nat Struct Mol Biol*, 1998, 5(11): 942–944. DOI:10.1038/2917.PMID 9808036.
- Го Даньян. Антимикробное действие и экологическая роль полифункциональных белков: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2003.
- Дорофейчук В.Г. Механизм защитной функции лизоцима: фундаментальное и прикладное значение. *Нижегородский мед. журнал*, 1996, 2: 9–13.
- Караулов А.В., Ликов В.Ф., Кокушков Д.В. Комбинированная иммунотерапия инфекционных заболеваний респираторного тракта. Методические рекомендации. М., 2008.
- Усенко Д.В., Горелов А.В. Комбинированная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. *Медицинский совет*, 2016, 1(репринт): 3–6.
- Регистр лекарственных средств России (РЛС), 2017. www.rlsnet.ru.
- Дарманян А.С., Бакрадзе М.Д. Проблема острого тонзиллита. *Медицинский совет*, 2013, 1: 69–72.
- Sun J, Keh-Gong W, Hwang B. Evaluation of the etiologic agents for acute suppurative tonsillitis in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 2002, 65(5): 212–217.
- Brook I, Dohar JE. Management of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. *J. Fam. Pract.*, 2006, 55(12): 1–11.
- Cheng CC, Huang LM, Kao CL et al. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004–2005. *Eur. J. Pediatr.*, 2007 Sep, 18. [Epub. ahead of print].
- Тец В.В., Накатис Я.А. Глава 3. Инфекции глотки, носа, уха. // В.В.Тец. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции в оториноларингологии. СПб.: КЛЕ-Т, 2009: 49–115.
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Тонзиллофарингиты. Под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 24 с.
- Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит (пересмотр 2016). Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016. 17 с.
- Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2000, 4.
- Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*, 2009, 7(1): 69–72.
- Кузнецов С.В., Белецкая А.А., Копейченко Т.С., Мушенко Л.В., Роженова А.С., Хамхидько Н.Л., Глебова Л.Н. Эффективность использования препарата Лизобакт в комплексной терапии детей, больных острыми тонзиллитами. Сб.: Применение Лизобакта во врачебной практике. Киев, 2003: 19–22.
- Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *РМЖ*, 2015, 6: 346–352.
- Бурмак Ю.Г., Карецкая И.Г., Черепяхина Л.П. и соавт. Опыт применения лизобакта в комплексе лечения острых респираторно-вирусных заболеваний у детей. Сборник «Применение лизобакта во врачебной практике». Киев, 2005: 23–25.
- Усенко Д.В., Горелова О.О., Горелов А.В., Вартамян И.М., Ардатская М.Д. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической лор-патологией. *Фарматека*, 2010, 4: 72–76.