

Применение лактозосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике

Л.В.Феклисова
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

В процессе многовековой эволюции при взаимодействии с миллиардным миром микробов человеческий организм отобрал полезные для своей жизнедеятельности. Пристальное внимание к изучению микроорганизмов, обнаруживаемых у человека, показало целесообразность выделения облигатной (постоянной), факультативной (добавочной) и транзиторной (случайной) групп микробов. Соответственно, частота обнаружения и обсемененность биотопов представителями постоянной микрофлоры отличались самыми высокими цифровыми показателями и нуждаемостью в них при дефиците для функционирования органов и систем [1].

Для восполнения дефицита их численности разработан на сегодня ряд биологически активных микробных препаратов, ведущее положение среди которых занимают бифидосодержащие пробиотики. Многолетнее использование их пациентами, отсутствие регистрации побочных эффектов позволяют признать препараты безвредными для педиатрической практики [2]. Ряд пробиотиков разработан с включением не менее важной другой группы постоянных микроорганизмов – лактобактерий. Однако число их ограничено. Предложение использовать молочно-кислые ацидофильные лактобактерии для нормализации микрофлоры кишечника известно еще с публикаций И.И.Мечникова (Этюды оптимизма, 1888 г.).

В литературе имеются единичные описания бактерий, при использовании отдельных штаммов из них (*L. subtilis*, *L. salivaris* и др.) у иммунодефицитных лиц при гнойно-воспалительном процессе обнаружена бактериемия. Вероятно, наличие этих сведений может объяснить более осторожное отношение к изготовлению препаратов из лактобацилл. В последние годы показано, что свойства лактобацилл преимущественно определяются не столько принадлежностью к виду, сколько зависят, прежде всего, от штамма [3–5].

Лактобактерии обладают рядом важных свойств. Заселение ими происходит с первых дней жизни с последующим постоянным присутствием в организме человека. Особенностью также является и широкое распространение в биотопах человеческого организма, они обитают во всех отделах пищеварительного тракта от ротовой полости до толстой кишки, составляют преобладающую часть флоры вульвы и вагины, обнаруживаются в молоке человека и животных. В толстой кишке находят 10^6 – 10^7 КОЕ/г лактобацилл. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и другие вещества с антибактериальной активностью, в целом являясь основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности и обуславливая антагонистическую активность, т.е. обосновывая в практике возможность использования в качестве этиотропной терапии. Этиотропный эффект ацидофильных лактобактерий связан с их способностью образовывать на поверхности слизистой оболочки кишки защитную биопленку, препятствующую транслокации чужеродных микроорганизмов. Имеет значение способность продуктов их жизнедеятельности создавать кислую среду, образовывать антибактериальные компоненты, препятствующие адгезии.

Безусловно, оказывает влияние механизм, свойственный всем микроорганизмам, – конкурентная борьба за эпителий прикрепления и продукты питания. Антагонистический механизм воздействия лактобактерий связан с тем, что они обладают протеолитической (за счет продуцирования внутри- и внеклеточных протеаз) и липолитической (расщепление жиров молока и некоторых триглицеридов) активностью [6–9].

Удалось также подтвердить, что антагонистическое действие, обеспеченное конкурентной борьбой лактобактерий за сайты прикрепления, играет существенную роль в отношении адгезии ротавирусов. Некоторые штаммы лактобацилл способствуют более быстрой ликвидации дисахаридазной недостаточности, что особенно важно для больных ротавирусным гастроэнтеритом [10].

В последние годы доказано их участие в иммунных реакциях. Взаимодействие лактобацилл с макрофагами стимулирует продукцию интерлейкинов, влияющих на показатели клеточного иммунитета [11, 12].

В.М.Бондаренко при изучении механизмов иммуномодулирующей способности лактобацилл описал, что при их взаимодействии с макрофагами стимулировалась продукция интерлейкинов (IL)-10 и IL-12, изменялись показатели клеточного иммунитета [7].

Из числа молочно-кислых лактобацилл внимание изготовителей препаратов привлекают ацидофильная и болгарская палочка. Последняя используется особенно широко за рубежом при изготовлении молочно-кислой продукции. Однако ацидофильная палочка обладает более высокой антагонистической активностью против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и большей способностью сохраняться в кишечнике. *L. acidophilus* использованы при изготовлении отечественных препаратов ацилакт, аципол. В отличие от единственного отечественного монопрепарата из лактобактерий лактобактерина, сконструированного на *L. fermentum* (штамма необлигатной группы микроорганизмов), в рассматриваемые препараты включены *L. acidophilus*, выделенные от здоровых лиц, в том числе и от ребенка. Штаммы селекционированы группой авторов ВНИИМИ (Н.С.Королева, Н.А.Бавина) и сконструированы в препарат В.В.Поспеловой (МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского) [13, 14].

Аципол представляет лиофильно высушенную биомассу из смеси живых облигатных ацидофильных лактобацилл NK1, NK2, NK5, NK12 и полисахарида кефирных грибков. В последние годы отмечены родственные связи между штаммами. Они обладают высокой биохимической активностью. При свертывании молока достигают предельно высокой кислотности 225Т, образуют L(+)-молочную кислоту, физиологичную для человеческого организма. В эксперименте штаммы обладали антагонизмом в отношении шигелл Зоне, Флекснера, сальмонелл, протеев, стафилококков, холерного вибриона. Через 24–48 ч *in vitro* в 96–100% наступает гибель тест-культур. Ацидофильные лактобактерии устойчивы к воздействию неблагоприятных условий пищеварительного тракта: выживают в желудочной среде, в присутствии солей желчи, хлористого натрия, фенола, обуславливая возможность выживания в отделах желудочно-кишечного тракта. Отмечен-

ные характеристики послужили основанием для назначения Аципола в лечении больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), колитами, для коррекции дефицита лактобацилл. Кроме положительного клинического эффекта влияния приема Аципола манифестировалось на показателях мукосального иммунитета [15].

Антигенемия при инфекционном процессе приводит к дефициту иммунокомпетентных клеток вследствие как их гибели, так истощения дифференцировки, сопровождаемая иммуносупрессивным воздействием этиологического агента. Однако назначение иммуностроительных средств требует осторожности в педиатрической практике. Терапия в остром периоде предусматривает ускорение элиминации возбудителя. Назначение пробиотиков, в данном случае Аципола, может способствовать сокращению объема антибактериальных средств, особенно при их введении в ранние сроки болезни. Второй компонент аципола – кефирные грибки – также обладает иммуномодулирующим влиянием. Японскими исследователями доказано их противоопухолевое действие и выведение вредных и радионуклидных веществ [16]. Инактивированная теплом биомасса кефирных грибов, позволяющая в производстве увеличить выход объема кисло-молочной продукции, является полисахаридом, оказывающим иммуномодулирующее влияние. В сухом веществе биомассы кефирных грибов содержится 40% углеводов, в том числе 30% полисахаридов, состоящих из глюкозы и галактозы, до 2% органических кислот, преимущественно молочной, 30-40% белков, содержащих незаменимые аминокислоты, включая повышенное количество валина, треонина [15].

В наших клинических наблюдениях при назначении препарата Кефацид (включающего тот же комплекс ацидофильных лактобактерий с добавлением увеличенного до 300 мг в таблетке полисахарида кефирных грибов) у детей с отягощенным преморбидным статусом наряду с восстановлением микробиоценоза кишечника выявили достоверное возрастание иммунорегуляторного индекса (Th/Ts). Аналогичные результаты (исследования также проводились по программе, составленной ГИСК им. Л.А.Тарасевича) получили после месячного приема Аципола по 2 таблетке 3 раза в день у онкобольных после оперативного удаления опухоли толстой кишки [17].

В течение последних 15 лет коллектив сотрудников детского инфекционного отделения провел исследования в соответствии с государственной программой ГИСКА, включающей обследование рандомизированных групп, получавших и не получавших препарат, для оценки клинико-лабораторной эффективности применения Аципола для лечения больных с острыми кишечными заболеваниями бактериальной и вирусной этиологии, осложненного течения острого респираторного заболевания (ОРЗ) и у практически здоровых детей, посещающих детские коллективы, но имеющих отягощенный преморбидный статус (группа часто болеющих детей) и нарушения в микрофлоре кишечника [15].

Суммарный анализ результатов применения Аципола в лечении 265 больных ОКИ, наблюдавшихся в 7 различных лечебных учреждениях, участвовавших в выполнении программы, свидетельствовал о 90% эффективности приема Аципола. В исследование вошли преимущественно дети первых 3 лет жизни с среднетяжелой и тяжелой формой ОКИ, диагностированной у 80% больных с различной этиологией. У больных, нормализовавших испражнения к 5-му дню лечения, продолжительность кишечного синдрома составила 2,5 дня против 4,6 дней в контроле. В ходе лабораторного исследования получены сведения, представленные в табл. 1, 2, документирующие позитивное влияние использования Аципола на показатели неспецифической резистентности – уровень лизоцима, sIgA.

Назначение Аципола на 2–3-й неделе новорожденным, находившимся в отделении для выхаживания в связи с

функциональными кишечными расстройствами, способствовало нормализации испражнений, росту представителей облигатной микрофлоры, снижению содержания гемолизинпродуцирующей кишечной палочки, энтеробактерий [18].

Следует отметить, что ни в одном наблюдении аллергические кожные проявления не возникали, процентное соотношение эозинофилов в анализах периферической крови либо достоверно уменьшалось, либо имело тенденцию к нему [15].

Результаты комплексных клинико-лабораторных исследований у получавших Аципол при лечении кишечных инфекций позволили сформулировать показания к его применению:

- острые, затяжные, хронические кишечные инфекции установленной и неустановленной этиологии;
- повторное выделение возбудителей кишечных инфекций;
- длительные кишечные расстройства с отсутствием эффекта от предшествующей антибиотикотерапии и нарушением в микрофлоре кишечника;
- дисбактериоз кишечника и дефицит лактобацилл в микрофлоре у детей с аллергическими проявлениями;
- ротавирусный гастроэнтерит [15].

У 90 больных с респираторной патологией Аципол был применен в лечении часто болеющих детей (при среднетяжелой форме, реже – тяжелой и легкой).

Они поступили в стационар в связи с эпизодом ОРЗ, протекавшего в 25,6% случаев со стенозирующим ларинготрахеитом и в 56,7% с обструктивным бронхитом. Одновременно с общепринятым лечением 45 больным назначили Аципол по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в зависимости от возраста (до 1 года – 2 раза) в течение 6–10 дней (срок пребывания в стационаре), 45 детей препарат не получали и служили группой сравнения.

При сопоставлении продолжительности клинических проявлений обнаружено преимущество приема Аципола: достоверно короче была продолжительность повышенной температуры тела и достоверно быстрее (на 1–1,5 дня) купировались катаральные симптомы, кашель, одышка, прослушивание хрипов в легких, отсутствовало развитие осложнений [19].

Изучение видового состава аэробных и факультативно-аэробных микроорганизмов выявило нарушения в трех биотопах слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта (передние отделы носовой полости, ротоглотки и аспирата трахеи) у 77,8% больных. После лечения Ациполом уровень микробной обсемененности проб в трех биотопах снизился, интенсивнее происходила элиминация грамотрицательных бактерий, реже обнаруживались ассоциации. Имеет значение, что в качественном и количественном составе аспирата трахеи в первом анализе была обнаружена наиболее высокая микробная обсемененность и наличие ассоциаций более трех бактерий. Использование Аципола способствовало снижению уровня общей микробной обсемененности в 1,4 раза (до 262,5%), в то время как в группе сравнения этот показатель возрос на 51,4% (до 412,5%), а у 62,5% в аспирате обнаружен золотистый стафилококк, ассоциация грамотрицательных культур, что соответствовало глубоким нарушениям микрофлоры данного биотопа, а в клинике проявлялось развитием осложнений – бронхита, пневмонии, не отмечавшихся у больных основной группы.

В период разгара респираторной инфекции у 93,3% больных выявлены дисбиотические нарушения в биотопе – кишечник: не обнаруживались бифидо- и лактобактерии, изменялось содержание кишечной палочки, увеличивалось количество гемолизинпродуцирующих и лактозонегативных кишечных палочек. У больных, получавших общепринятую терапию без Аципола, эти отклонения становились еще более выраженными.

Включение в терапию Аципола выявило позитивное

Таблица 1. Показатели сывороточных иммуноглобулинов и лизоцима при исследовании 1 и 2 у получавших (основная) и не получавших (контрольная группа) Аципол

Группа обследованных	Число детей	Лизоцим, мкг/мл	Иммуноглобулины		
			А	Г	М
Исследование 1	29	5,56±1,03	1,22±0,07	9,76±0,34	1,44±0,04
Исследование 2					
Основная	19	10,42±0,4*	1,29±0,05	13,28±0,41*	0,44±0,03*
Контрольная	10	6,66±0,97	0,92±0,06	10,76±0,47	0,41±0,02*

*Достоверность обследований 1 и 2 ($p < 0,01$).

Таблица 2. Показатели секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах у детей основной и контрольной групп

Группа	Уровень секреторного иммуноглобулина А	
	до лечения	после лечения
Основная	0,673±0,22	0,911±0,359
Контрольная	0,575±0,13	0,389±0,109

влияние препарата на тенденцию к нормализации измененных показателей иммунитета: так увеличилась фагоцитарная активность – повысилось абсолютное число фагоцитирующих клеток (49,33±12,31 против 55,7±9,91%) при сохранении высоких показателей коэффициента завершенности фагоцитоза (0,92±0,21). В группе сравнения тот или другой показатель имели отрицательную динамику. Одновременно показано позитивное влияние приема Аципола на показатели местного иммунитета. У получавших Аципол отмечена стимуляция выработки IgA в слюне. При среднетяжелой форме при первом обследовании уровень составил 0,192±0,021, после лечения – 0,485±0,157 мг/мл; $p < 0,1$ [19].

Учитывая, что Аципол обладает свойством восстанавливать нарушенную микрофлору и способствует повышению антиинфекционной резистентности макроорганизма, препарат применили для оздоровления 90 ослабленных, часто и длительно болеющих детей в периоде ремиссии (в закрытом учреждении): 55 получили и 35 не получили препарат. Из сравниваемых показателей произошло достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания гемоглобина, снизилась частота возникновения эпизодов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) ($p < 0,1$), отмечались при возникновении лишь легкие и неосложненные заболевания [15].

Результаты этих наблюдений подтверждены включением Аципола (2-недельный курс по 1 таблетке) в комплекс оздоровительных мероприятий гастроэнтерологических, бронхолегочных санаториев (430 детей). Определено снижение заболеваемости ОРВИ в период пребывания в учреждении, а в случаях возникновения – течение легких форм (без повышения температуры тела, кратковременный респираторный синдром, неосложненное течение) по сравнению с группами сравнения, не получавшими препарата.

В 2006 г. коллектив детского инфекционного отделения МОНКИ повторно анализировал клинико-лабораторную эффективность применения Аципола в таблетках и вновь предлагаемую лекарственную форму – капсулы (1 капсула – 10⁷ КОЕ) с равным содержанием кефирного грибка. Наблюдали 48 больных, госпитализированных для лечения среднетяжелой формы ОКИ, протекавшей преимущественно с синдромом гастроэнтерита, определенного у большинства как ротавирусная инфекция. Аципол всем детям включали в состав общепринятой комплексной терапии (диета, оральная или при необходимости инфузионная регидратация, симптоматические средства, антибактериальное лечение по показаниям у 24%). Больным первого полугодия назначали по 1 капсуле дважды в день, более старшим – трижды в день натощак перед едой. Для детей до 3 лет капсулы вскрывали. Курс лечения колебался от 6 до 10 дней. Лечение начинали с 1-го

дня госпитализации. Аципол в капсулах получили 25 детей (основная группа), таблетки – 23 ребенка (группа сравнения). В табл. 3 представлен возрастной состав, отягощенность преморбидного состояния, использование антибактериальной терапии и сроки начала лечения, свидетельствовавшие о сходстве цифровых величин сравниваемых параметров обеих групп.

Высокая частота обнаружения отягощенности преморбидного состояния не является выборочной и обычно наблюдается у контингента стационарных больных. Чаще всего в анамнезе регистрировали пищевую и лекарственную аллергию, имелись сопутствующие ОРВИ, другие инфекции. В трети случаев ОРВИ протекала с осложненным течением – стенозирующий ларинготрахеит, обструктивный бронхит, отит, пиелонефрит и др. Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют о сопоставимости сравниваемых показателей в группах как по частоте обнаружения признаков, так и по их продолжительности.

У больных, получавших Аципол в капсулах, несколько раньше исчезали проявления интоксикации (вялость, снижение аппетита, рвота), быстрее нормализовались испражнения и ликвидировались их водянистый характер (табл. 4). В связи с неудовлетворительной динамикой стула потребовалась смена терапии и назначение антибиотиков у 2 (8%) пациентов, в группе сравнения – у 5 (21,7%). Следует заметить, что применение капсул Аципола позволило избежать назначения энтерально вводимых антибактериальных препаратов в 60%, в группе сравнения их использовали в 2 раза чаще.

Дети хорошо переносили Аципол в той и другой лекарственной форме, и даже при наличии отягощенного анамнеза аллергические и другие побочные реакции не зарегистрированы. Достоверное сокращение сроков продолжительности рвоты у получавших Аципол в капсулах позволяет думать об отсутствии негативного влияния вскрытия капсул при назначении препарата детям раннего возраста и, вместе с тем, избежать необходимости размельчения таблетки. В равной эффективности капсул и таблеток, возможно, имеет значение стойкость лактобактерий к воздействию внешних вредных факторов пищеварительного тракта, а также сниженная активность соляной кислоты у детей раннего возраста. Проведение в динамике клинических анализов периферической крови и мочи с постановкой в 40% биохимических тестов (определение уровня мочевины, креатинина, билирубина, аминотрансфераз, глюкозы) не выявило нарушений после окончания лечения.

При повторном микробиологическом исследовании фекалий у пациентов обеих групп патогенные бактерии не обнаружены.

Результаты обследования на присутствие ротавирусов в фекалиях (реакция РНГА) свидетельствовали о вирусологической санации после отмены лечения (к 6–7-му дню) у 8 (50%) из 16 детей основной группы и 4 (36,4%) из 11 контрольной ($p > 0,05$).

Изучение копрограмм у пациентов обеих групп в динамике показало сходные позитивные сдвиги. В группе получавших Аципол в капсулах более рано наметилась отчетливая тенденция к нормализации тонкокишечного пищеварения (на 6–7-й день). Последнее нашло отражение в сокращении частоты обнаружения в этот период

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп детей с ОКИ, получавших Аципол в капсулах (n=25) и таблетках (n=23)

Показатель	Аципол			
	капсулы		таблетки	
	абс.	%	абс.	%
Возраст:				
до 1 года	6	24	7	30,4
от 1 года до 3 лет	11	44	11	47,8
от 3 до 12 лет	8	32	5	21,8
Отягощенность преморбидного состояния	22	88	20	87,0
Сопутствующие заболевания:				
ОРВИ	13	52	9	39,3
Кандидоз кожи и слизистых	3	12	4	17,4
Инфекции мочевыводящих путей	2	8	1	4,3
Частота использования антибактериальной терапии	9	36*	13	69,6*

Примечание. * $p < 0,05$. Сроки начала лечения: капсулы – 2,25±0,22 дня, таблетки – 1,90±0,19 дня.

Таблица 4. Частота обнаружения и продолжительность симптомов заболевания у получавших Аципол в капсулах (n=25) и таблетках (n=23)

Симптом	Аципол						p
	капсулы			таблетки			
	абс.	%	M±m	абс.	%	M±m	
Интоксикация	20	80	1,60±0,11	13	56,5	2,38±0,29	<0,05
Температурная реакция	20	80	1,55±0,20	19	82,6	2,23±0,29	>0,05
Повышение температуры, °C		38,5±0,17	от 37,0 до 39,5		38,13±0,33	от 37,0 до 39,5	>0,05
Рвота	19	76	1,10±0,11	16	64,6	2,31±0,38	<0,01
Частота стула до начала лечения		5,9±0,7	(от 2 до 16 раз в сутки)		5,4±0,67	(от 2 до 10 раз в сутки)	>0,05
Нормализация стула	23	92	5,45±0,35	18	78,3	7,90±0,90	<0,05
Водянистые испражнения	24	92	2,88±0,31	22	95,6	5,59±0,77	<0,01
Вздутие живота	16	64	2,06±0,21	16	64,6	2,63±0,34	<0,001
Боли в животе	9	36	1,56±0,34	14	60,9	2,57±0,42	<0,05

избытка жирных кислот, крахмала, йодофильной флоры на 15–20%. Назначение Аципола вне зависимости от использования лекарственной формы способствовало поддержанию высокого уровня облигатных анаэробов при более замедленном восстановлении содержания кишечной палочки. Отмечена однонаправленная тенденция к элиминации гемолизинпродуцирующих и лактозонегативных форм кишечной палочки. Динамика содержания грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов в сравниваемых группах не отличалась.

Итак, выполненные в более поздние сроки (2006 г.) исследования подтвердили клиническую и лабораторную эффективность препарата Аципол в лечении детей, больных ОКИ, равную отмечаемой и в предшествующий десятилетний период. Наряду с этим доказана возможность использования капсул, так как равный терапевтический эффект был документирован при введении в этой лекарственной форме на порядок меньших количеств биомассы лактобацилл.

Таким образом, комплекс клинико-лабораторных исследований, проводившихся в течение продолжительного периода, свидетельствует об эффективности применения отечественного лактозосодержащего препарата Аципол у больных с различной инфекционной патологией, способствуя сокращению продолжительности клинических проявлений. Обоснованием последнего служат восстановление деятельности нормофлоры, более быстрые сроки элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Возрастные показатели sIgA в копрофильтратах свидетельствует о влиянии Аципола на состояние местного иммунитета в пищеварительном тракте.

Резюме

В статье обобщены результаты многолетнего использования моно- и лактозосодержащего пробиотика Аципол у детей с различной инфекционной патологией. Представлены также материалы по оценке настоящего применения новой лекарственной формы – капсулы. Отмечена равная эффективность, отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: Аципол, дети, инфекционные болезни.

Литература

1. Шендеров БА. Вестник РАМН. 2005; 12: 13–7.
2. Гончарова ГИ. Антибиотики и химиотер. 1989; 34 (6): 462–6.
3. Анохина ИВ, Кравцов ЭГ. Всеросс. науч.-практ. конференция «Вакицинология-2006». М.: ГИСК, 2006; с. 14–5.
4. Бондаренко ВМ, Мацулевич ТВ. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. М., 2007.
5. Koll-Klais P, Mandar R, Lenbur E et al. J Oral Microbiol Immunol 2005; 20 (6): 354–61.
6. Анкирская ЛС, Уварова ЕВ, Муравьева ВВ. и др. Микробиология. 2004; 4: 54–58.
7. Бондаренко ВМ. Вестн. РАМН. 2006; 1: 18–24.
8. Куваева ИВ, Ладодо КС. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей. 1991.
9. Ленигер АА. Тезисы IV Всеросс. Съезда эпидемиологов, микробиологов. 1089.
10. Juntunen M, Kiriavainen P, Quweband et al. Clin Diag Lab Immunol 2001; 8 (2): 293–6.
11. Cross M, Mortensen R, Gill H. Med Microbiol Immunol 2002; 191: 49–53.
12. Morean M. Arch Pediatr 2000; 7 (suppl. 2): 247–8.
13. Поспелова ВВ. Успехи в области изучения и производства антибиотиков. М., 1990; с. 160–7.
14. Ганина ВИ. Научные и практические основы биотехнологии кисломолочных продуктов и препаратов с пробиотическим свойством. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 2001.
15. Биологически активный зубиотик аципол. Пособие для врачей. М., 1998.
16. Shiomi M, Sasaki R, Murofushi M et al. Japan J Med Sci Biol 1982; 35: 75–80.
17. Феклисова ЛВ, Матвеевская НС, Целипанова ЕЕ. и др. Эпидемиол. и инфек. бол. 2000; 2: 59–61.
18. Дементьева ГМ, Кушнарева МВ, Черноног ИИ. и др. Педиатрия. 1995; 3: 73–6.
19. Целипанова ЕЕ. Клинико-лабораторная оценка биологического препарата аципол у детей с респираторной патологией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2001.