

Опыт применения Ликопида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей

Л.Н. Милютина, А.О. Голубев

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Experience with Likopid for sanitation of postinfectious Salmonella carriage in children

L.N. Milutina, A.O. Golubev

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow

В настоящее время актуальна проблема своевременной диагностики и оптимальной терапии длительного бактерионосительства при сальмонеллезах у детей. Цель работы – определение клинической и иммунологической эффективности отечественного иммуномодулятора ликопида при сальмонеллезном постинфекционном бактерионосительстве у детей. Под наблюдением находились 28 детей с постинфекционным носительством сальмонелл и при неэффективности предшествующей терапии. Дети получали Ликопид в дозе 1 мг один раз в сутки в течение 10 дней тремя курсами с перерывом 20 дней. Методы исследования: бактериологическое исследование кала, иммунологические исследования крови – показатели фагоцитоза, иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, субпопуляций лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), реакция торможения миграции лейкоцитов. Установлена санирующая эффективность ликопида у 96,4% детей, что сопровождалось повышением фагоцитарных индексов, ИРИ, миграции лейкоцитов. Для профилактики и лечения постинфекционного бактерионосительства предложен новый алгоритм ведения детей, перенесших сальмонеллез: бактериологическое обследование детей группы «риска» по затягиванию бактериовыделения и использование ликопида в указанной дозе тремя курсами с последующим четырехкратным бактериологическим исследованием кала.

Ключевые слова: дети, сальмонелла, бактерионосительство, иммунитет, Ликопид.

The timely diagnosis and optimal treatment of long-term bacterial carriage in children with salmonellosis is a relevant problem now. Objective: to determine the clinical and immunological efficacy of the Russian immunomodulator Likopid during postinfectious carriage of salmonellosis in children. Patients. Twenty-eight children who were postinfectious Salmonella carriers and had been previously ineffectively treated were followed up. They received Likopid in a dose of 1 mg once daily as three cycles at a 20-day interval. Methods. Bacteriological fecal examination and immunologic blood tests (indicators of phagocytosis, immunoglobulins IgG, IgM, IgA, lymphocyte subpopulations, immunoregulatory index (IRI), and lymphocyte migration inhibition reaction) were carried out. Results. Likopid was found to be an effective sanitizer in 96,4% of the children, which was accompanied by increases in phagocytic indices, IRI, and leukocyte migration. To prevent and treat postinfectious bacterial carriage, a new algorithm for management of children with prior salmonellosis was proposed, which encompassed bacteriological examination of risk-group children in delaying bacterial excretion and use of Likopid in the above dose as 3 cycles with further quadruple bacteriological fecal examination.

Key words: children, salmonella, bacterial carriage, immunity, Likopid.

Острые кишечные инфекции продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая только острым респираторным заболеваниям и гриппу [1]. В настоящее время ведущее место в этиологической структуре острых кишечных инфекций занимают вирусные диареи, преимущественно ротавирусной этиологии [2]. Однако и бактериальные инфекции не потеряли своей значимости, а среди них в нашей стране, как и во всем мире, на первое место выходят сальмонеллезы. По данным официальной статистики, в Российской Федерации заболеваемость сальмонеллезами

детей до 14 лет – после некоторого снижения в конце 90-х годов XX века – вновь начала расти, достигла максимума в 2008 г. (117 на 100 000) и начала снижаться только в последние два года, превышая при этом общую заболеваемость почти в 3 раза.

За последние 40 лет произошла смена доминирующего серовара с *S.typhimurium* на *S.enteritidis* [3, 4], что сопровождалось изменениями эпидемиологических закономерностей и клинических проявлений болезни [5]. Установлено, что современный сальмонеллез распространяется чаще среди детей 1–7 лет, не организованных в детские коллективы, с преимущественно пищевым путем инфицирования, часто в семейных очагах и у каждого третьего ребенка протекает сочетанно с ротавирусной инфекцией. Заболевание характеризуется дизентериеподобным и нередко тяжелым течением не только у детей раннего возраста, но и даже чаще у более старших детей и характеризуется распространенным поражением желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколиты) [6, 7].

© Л.Н. Милютина, А.О. Голубев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:1–107

Адрес для корреспонденции: Милютина Людмила Никоновна – д.м.н., в.н.с. клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
111123 Москва, ул. Новогиреевская, д.3а
Голубев Андрей Олегович – к.м.н., педиатр-инфекционист Детской городской поликлиники №23, филиал №1
115404 Москва, ул. Бирюлевская, д. 25

Одной из важнейших проблем современных сальмонеллезов у детей является постинфекционное бактерионосительство. Известно, что носительство (персистенция) возбудителя — это своеобразная форма инфекционного процесса, сосуществование (симбиоз) патогенных микробов и организма хозяина без внешних проявлений болезни. Это универсальное свойство, характерное для большинства инфекционных агентов, имеет большую эпидемиологическую значимость, так как не только способствует сохранению возбудителя в межэпидемический период [8], но и, как установлено в последние годы, является дополнительным механизмом развития эпидемического процесса в связи с возможностью трансформации в манифестную форму болезни [9].

Сведения в литературе о частоте и длительности постинфекционного бактерионосительства при сальмонеллезе у детей немногочисленны и противоречивы — частота от 0,1 до 10% [10–12]. Ранее нами было установлено повторное выделение сальмонелл после курса этиотропной терапии у $\frac{1}{3}$ детей в годы преобладания чувствительных к антибиотикам штаммов *S. enteritidis* и у $\frac{2}{3}$ — в годы роста их лекарственной резистентности [13]. При изучении длительности постинфекционного бактерионосительства в катамнезе оказалось, что каждый пятый ребенок продолжает выделять сальмонеллы в течение 1,5 мес и более, при этом значительно чаще (у 42,1%) — при неадекватной терапии (повторные — три и более — курсы антибиотиков) [14]. Таким образом, проблема активного выявления и оптимизации терапии постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей очень актуальна.

Известно, что в формировании сальмонеллезного бактерионосительства играют роль как особенности макроорганизма (генетические факторы, состояние желчного пузыря), так и свойства возбудителя и его взаимодействие с эпителиоцитами и клетками иммунной системы. Так, установлено, что персистенции сальмонелл способствуют: наличие HLA-B27-антигена [15], застойные явления в желчном пузыре [16], антилизоцимная активность сальмонелл [10]. Сальмонеллы способны не только выживать в эпителиальных клетках [17], но и перемещаться из инфицированных в неинфицированные [18]; могут не только разрушать макрофаги, но и размножаться в них, формируя вакуоль с мембраной, защищающей от компонентов врожденного иммунитета [19]. В санации от сальмонелл участвуют все звенья иммунного ответа [20–22], что было подтверждено и нашими предыдущими исследованиями [23]. Так, было установлено, что при длительном (1,5 мес и более) бактериовыделении сальмонелл достоверно снижаются по сравнению с нормой показатели индуцированной хемилюминесценции, уровень иммуноглобулинов IgG и IgM, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) и, особенно, показатели миграции лейкоцитов в реак-

ции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) — у 78,6–90,5% против 1,1–3,7% детей при меньших сроках бактериовыделения. Сочетанное снижение показателей разных звеньев иммунитета выявлялось только при длительном бактерионосительстве. Все это является патогенетическим обоснованием целесообразности использования иммунокорректирующей терапии для санации этих детей.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется огромное количество разнообразных иммунопрепаратов. Из них наиболее приближенными к естественным условиям влияния на иммунные процессы в организме являются иммуномодуляторы микробного происхождения [24], поскольку известно, что именно нормальная микрофлора способствует становлению, развитию и поддержанию иммунной защиты ребенка. Наиболее перспективны из этой группы препараты третьего поколения — максимально очищенные, содержащие минимальные биологически активные фрагменты бактерий, а из них — отечественный иммуномодулятор Ликопид® (ЗАО «Пептек», регистрационный номер ЛС-0011438-230911). Ликопид — глюкозаминилмурамилдипептид — полусинтетический аналог мурамилдипептида — минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Впервые мурамилдипептид был выделен во Франции в 70-х годах XX века из туберкулезных микобактерий и было показано его адьювантное и иммуностропное действие [25]. А в 80-е годы того же столетия уже отечественными учеными в Институте биоорганической химии были выделены подобные мурамилдипептиды из лактобактерий *Bulgaris*, обладавшие большей иммуногенностью и меньшей токсичностью. Далее был синтезирован глюкозаминилмурамилдипептид и препарат Ликопид [26]. В 1995 г. Ликопид был разрешен для применения в клинической практике, в 1996 г. удостоен Премии Правительства Российской Федерации, а с 1998 г. разрешен и успешно применяется в педиатрии.

Преимуществом Ликопида является то, что он представляет собой один из немногих иммунопротекторов с известным механизмом действия (рис. 1), установленном в том же институте [27]. В клетках врожденного иммунитета (моноцитах, лейкоцитах, дендритных клетках и др.) найден сигнальный рецептор — белок NOD-2, который, взаимодействуя внутри фагоцита с глюкозаминилмурамилдипептидом, активизирует регуляторный фактор транскрипции NF- κ B. Последний проникает в ядро и запускает синтез каскада биологически активных веществ и прежде всего, провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины-1, -6, -12, фактор некроза опухоли- α , колониестимулирующий фактор и др.). Цитокины, с одной стороны, активируют фагоциты, усиливая их микробицидные и цитотоксические свойства. С другой стороны, происходит активация зрелых и наивных

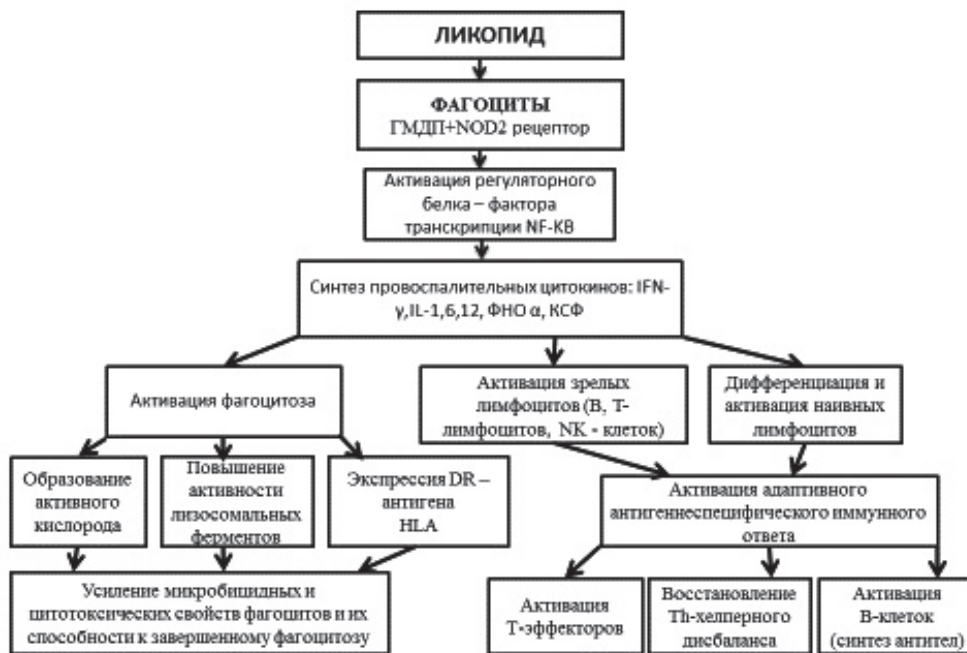


Рис. 1. Механизм действия Ликопида

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид; КСФ – колониестимулирующий фактор.

лимфоцитов с дальнейшей активацией Т-эффекторов, В-клеток и восстановлением Т-хелперного дисбаланса. Таким образом, Ликопид, будучи природным иммуномодулятором, активизирует все звенья иммунного ответа через макрофагально-моноцитарную систему, как это происходит в естественных условиях. Установлено, что Ликопид оказывает не только противоифекционное и противоаллергическое, но и противоопухолевое действие [28].

Многолетними клиническими исследованиями доказана безопасность и клиническая эффективность Ликопида при широком спектре заболеваний у детей – инфекционных и аллергических, в том числе: для профилактики и лечения ОРЗ у часто болеющих детей [29]; при затяжном течении бактериальных и грибковых инфекций у новорожденных [30, 31]; при различных формах герпетических инфекций у новорожденных и детей раннего возраста [32]; в комплексной терапии острых

Таблица. Характеристика детей, получивших лечение препаратом Ликопид

Параметр	Число детей	
	абс.	%
Возраст детей:		
– до года	4	14,3
– 1–3 года	15	53,6
– 3 года и старше	9	32,1
Этиология сальмонеллеза:		
– <i>S. enteritidis</i>	16	57,1
– <i>S. typhimurium</i>	4	14,3
– прочие	8	28,6
Тяжесть болезни:		
– легкая	4	14,3
– среднетяжелая	20	71,4
– тяжелая	4	14,3
Клинические варианты болезни:		
– гастроэнтерит	3	10,7
– гастроэнтероколит	13	46,4
– энтероколит	12	42,9
Отягощенный преморбидный фон	21	75,0
Длительность бактериовыделения до начала лечения:		
– до 1,5 мес	9	32,1
– от 1,5 до 3 мес	7	25,0
– от 3 мес и более	12	42,9

и хронических гепатитов у детей [33]; при различных формах атопических заболеваний [34, 35]. Имеются единичные сообщения и о санирующей эффективности Ликопида в отношении разных возбудителей. Так, установлено, что он способствует прекращению выделения микобактерий при туберкулезе у взрослых [33, 36]; повышает эффективность антихеликобактерной терапии при хронических гастритах и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у взрослых [37, 38], а также способствует элиминации условно-патогенных микроорганизмов и грибов *Candida* при дисбиозах у детей [39]. Для санации бактерионосителей сальмонелл Ликопид ранее не использовался.

Цель настоящей работы — определение клинической и иммунологической эффективности Ликопида при постинфекционном сальмонеллезном бактерионосительстве у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Изучена санирующая эффективность Ликопида у 28 детей, перенесших сальмонеллез и продолжавших выделять сальмонеллы после курса комплексной терапии при отсутствии дисфункций со стороны желудочно-кишечного тракта. Характеристика детей представлена в таблице. Преобладали дети в возрасте старше 3 лет (85,7%), перенесшие среднетяжелую форму болезни (71,4%), протекавшей с поражением толстой кишки (89,3%). В этиологической структуре сальмонеллы *Enteritidis* составили только половину, из остальных возбудителей преобладали *S.typhimurium*, *S.infantis*, *S.virchov*, полирезистентные к антибиотикам. Большинство детей имели отягощенный преморбидный фон. Длительность бактериовыделения к моменту начала терапии Ликопидом у большинства детей была 1,5 мес и более, в том числе почти у половины — более 3 мес. Предшествующая терапия у всех детей оказалась неэффективной (рис. 2). Все дети ранее получали антибактериальные препараты, в том числе более половины — повторными, а каждый третий — 3 и более курсами. Кроме того, все дети получали сальмонеллезный бактериофаг, КИП (или кипферон), преимущественно одним курсом, и пробиотики.

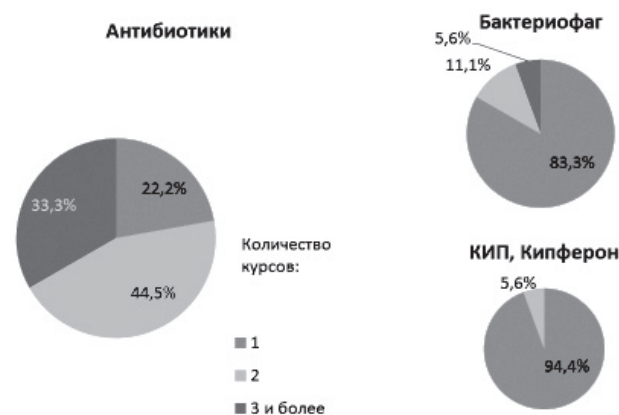


Рис. 2. Неэффективная предшествующая терапия детей, лечившихся Ликопидом.

Ликопид назначали детям в дозе 1 мг один раз в сутки в течение 10 дней тремя курсами с перерывом 20 дней. Критериями освобождения от возбудителя считались отрицательные результаты повторного бактериологического исследования кала — трехкратно через день и четвертый раз — через месяц.

У 7 детей был изучен иммунный статус до и после лечения Ликопидом. Исследования проводились в Институте иммунологии (зав. лабораторией — д.м.н. Б.В. Пинегин). Осуществляли оценку следующих параметров:

- показателей фагоцитоза (фагоцитарный индекс нейтрофилов, фагоцитарный индекс моноцитов, внутриклеточная бактерицидность лейкоцитов, хемилюминесценция спонтанная и индуцированная);
- уровня иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) в сыворотке крови;
- количества субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) и иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ (ИРИ) ;
- показателя миграции лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) при стимуляции неспецифической (фитогемагглютинином) и специфической (*S.enteritidis* и *S.typhimuricum*).

Статистический анализ проводили методом Вилкоксона с использованием компьютерной программы БИОСТАТ.

Результаты и обсуждение

В результате лечения Ликопидом от сальмонелл освободились 27 (96,4%) из 28 детей (рис. 3). Отсутствие эффекта установлено лишь у одного ребенка в возрасте 3,5 мес, продолжавшего выделять сальмонеллы в течение 4 мес. Поскольку у ребенка имелось большое количество отягощающих факторов в анамнезе (родился недоношенным в тяжелом состоянии за счет респираторного дистресс-синдрома; в период новорожденности оперирован по поводу низкой кишечной непроходимости и ущемленной паховой грыжи), нельзя было исключить у него наличия

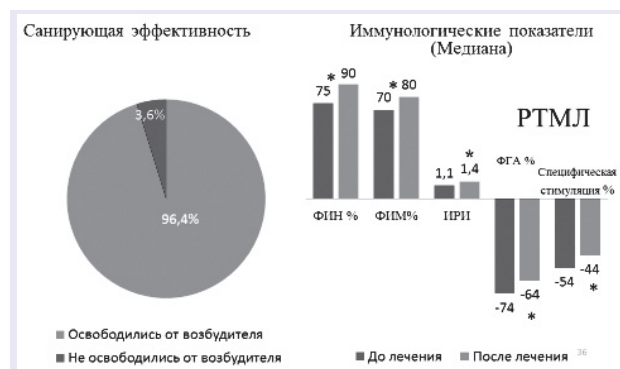


Рис. 3. Санирующая и иммунологическая эффективность Ликопида у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл.

ФИН — фагоцитарный индекс нейтрофилов; ФИМ — фагоцитарный индекс моноцитов; ФГА — фитогемагглютинин.

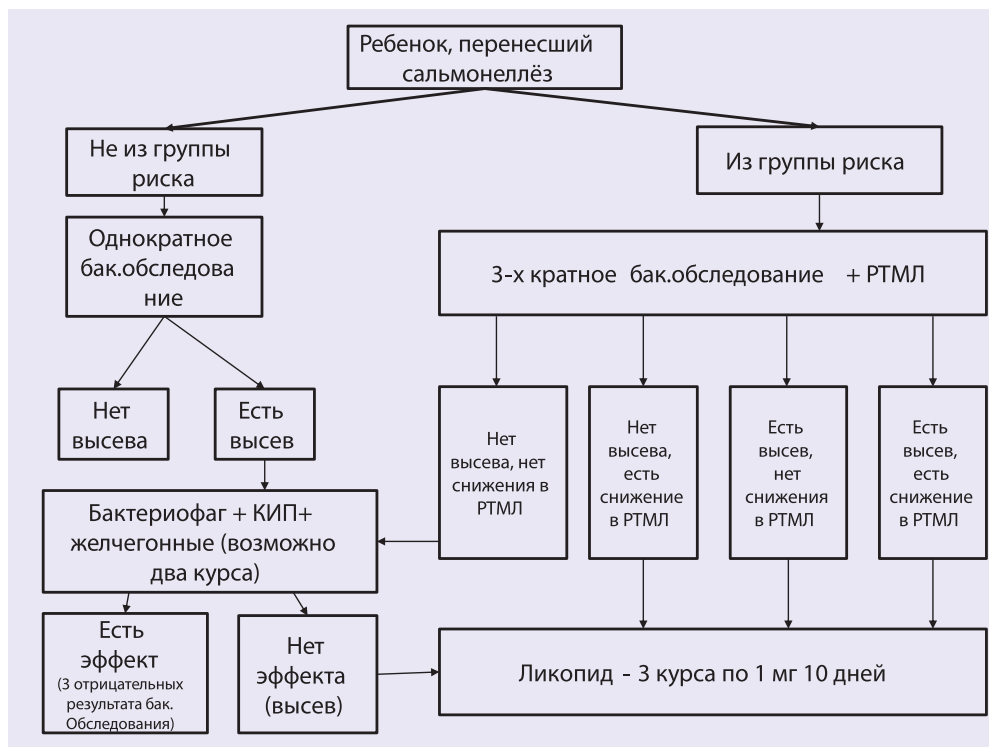


Рис. 4. Алгоритм ведения детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл.

врожденного иммунодефицита. Все дети перенесли лечение Ликопадом хорошо, побочных реакций, в том числе обострения аллергических заболеваний, не наблюдалось.

На рис. 3 представлены те показатели иммунного статуса, которые имели достоверную положительную динамику после курса лечения Ликопадом. Выявлено достоверное увеличение фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует об увеличении их поглотительной способности и повышении бактерицидной активности. Определено также достоверное повышение ИРИ и показателей миграции лейкоцитов в РТМЛ – как при неспецифической, так и при специфической стимуляции. Таким образом, высокая saniрующая эффективность Ликопада при длительном сальмонеллезном бактерионосительстве у детей сопровождалась улучшением показателей как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Длительное сальмонеллезное бактерионосительство имеет не только эпидемиологическую, но и большую социальную значимость. С целью профилактики бактерионосительства мы рекомендуем выделять среди детей, перенесших сальмонеллез, группы риска по затягиванию санации от возбудителя. На основании наших многолетних предыдущих наблюдений и исследований в эту группу целесообразно включать следующих детей:

- с заболеваниями, вызванными полирезистентными к антибиотикам штаммами сальмонелл (*S.typhimurium*, *S.infantis*, *S.virchow* и др.);
- с сочетанным течением сальмонеллеза с вирусными (ротавирусными, ОРВИ) инфекциями;

- с множественными отягощающими факторами в анамнезе;
- получивших избыточное количество антибиотиков.

С целью своевременного выявления продолжающегося бактериовыделения и учитывая его дискретность таким детям показано более продолжительное бактериологическое обследование после выписки из стационара (не менее 3 раз) и проведение иммунологического исследования крови (РТМЛ). Рекомендуемая тактика ведения детей, перенесших сальмонеллез, с целью раннего выявления и лечения постинфекционного бактерионосительства представлена на рис. 4. В схему терапии антибиотики включать нецелесообразно и даже вредно (если нет клинически выраженного обострения или рецидива болезни). В качестве первой линии терапии (и профилактики) постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства целесообразно назначать сальмонеллезный бактериофаг (одновременно с КИП и желчегонными препаратами) одним или двумя курсами по 7 дней (с перерывом в 4 дня), а при их неэффективности – Ликопад. Детям из группы риска Ликопад рекомендуется назначать сразу – без предварительной фаготерапии.

Выводы

При длительном постинфекционном сальмонеллезном бактерионосительстве у детей, сопровождающемся нарушением всех звеньев иммунного ответа, патогенетически обосновано применение иммунотерапии.

Преимуществом перед другими иммунопрепаратами имеет Ликопад – очечественный полусинтетиче-

ский иммуномодулятор микробного происхождения с известным механизмом действия и доказанной эффективностью и безопасностью применения у детей.

При использовании Липоида санирующая эффективность получена у 96,4% детей с длительным постинфекционным бактерионосительством сальмонелл, что сопровождалось улучшением показате-

лей разных звеньев иммунного ответа (врожденного и адаптивного клеточного иммунитета).

Терапия Липоидом (3 курса по 10 дней с 20-дневным перерывом между курсами) для санации от сальмонелл показана при неэффективности фаготерапии, а детям группы риска по затягиванию бактериовыделения – без предварительной фаготерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Онищенко Г.Г.* Сохранение здоровья нации – борьба с инфекционными и паразитарными заболеваниями. *Инфекционные болезни* 2007; 5: 10–14. (Onishchenko G.G. Maintaining the health of the nation - the fight against infectious and parasitic diseases. *Infektsionnye bolezni* 2007; 5: 10-14.)
2. *Кудрявцев В.В., Миндина А.Н., Герасимов Е.А. и др.* К вопросу о распространении ротавирусной инфекции на различных территориях. Эпидемиол и вакцинопрофилактика 2014; 3:76: 22–28. (Kudryavtsev V.V., Mindlina A.N., Gerasimov E.A. et al. On the spread of rotavirus infection in different areas. *Epidemiol i vaksino profilaktika* 2014; 3: 76: 22–28.)
3. *Рожнова С.Ш., Фролочкина Т.И., Головина М.А.* Эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в России на рубеже веков. *Мат. VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов.* М 2012; 91–92. (Rozhnova S.SH., Frolochkina T.I., Golovina M.A. The epidemiological situation of salmonellosis in Russia at the turn of the century. *Materials VIII Congress of the All-Russian Society of epidemiologists, microbiologists, parasitologists.* М 2012; 91–92.)
4. *Шубин Ф.Н.* Зоонозный сальмонеллез в России. Эпидемиол и вакцинопрофилактика 2015; 1: 80: 28–30. (Shubin F.N. Zoonotic salmonellosis in Russia. *Epidemiol i vaksino profilaktika* 2015; 1: 80: 28–30.)
5. *Милутина Л.Н., Рожнова С.Ш.* Эволюция клинико-эпидемиологических особенностей сальмонеллез у детей. Сборник трудов научной конференции «Исследования в области прикладных наук». Институт прикладных исследований, Арад, Израиль 2013; 116–121. (Milutina L.N., Rozhnova S.SH. Evolution of clinical and epidemiological characteristics of salmonellosis in children. *Proceedings of the scientific conference “Research in the field of applied sciences.”* Institute for Applied Research, Arad, Israel 2013; 116–121.)
6. *Гурьева О.В.* Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы этиотропной терапии сальмонеллеза *Enteritidis* у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010; 26. (Gurueva O.V. Clinical and epidemiological features and issues of causal treatment *Enteritidis* salmonellosis in children: *Abstract. of dis. ... candidate of med. sciences.* М 2010; 26.)
7. *Милутина Л.Н., Рублева О.В., Голубев А.О. и др.* Практическое руководство по диагностике и лечению сальмонеллез у детей. М 2014; 93. (Milutina L.N., Rubleva O.V., Golubev A.O. et al. A practical guide to the diagnosis and treatment of salmonellosis in children. М 2014; 93.)
8. *Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Клинская Г.Д. и др.* Саморегуляция паразитарных систем. М: Медицина 1987; 240. (Belyakov V.D., Golubev D.B., Klinskaya G.D. et al. *Self-parasite systems.* Moscow: Medicine 1987; 240)
9. *Яковлев А.А.* О возможных механизмах развития эпидемического процесса. Эпидемиология и инфекционные процессы 2014; 6: 52–56. (Yakovlev A.A. On possible mechanisms of development of the epidemic process. *Epidemiol i infektsionnye protsessy* 2014; 6: 52–56.)
10. *Бухарин О.В., Усвятцев Б.Я.* Бактерионосительство. Екатеринбург 1996; 203. (Bukharin O.V., Usvyatsev B.J. *Bacteriocarrier.* Ekaterinburg 1996: 203.)
11. *Иванова В.В.* Инфекционные болезни у детей. Ст-Петербург 2002; 926. (Ivanova V.V. *Infectious diseases in children.* St-Petersburg 2002; 928.)
12. *Мурри Д.* Инфекционные болезни у детей. М: Практика 2006; 928. (Murri D. *Infectious diseases in children.* Moscow: Practice, 2006; 928.)
13. *Милутина Л.Н., Голубев А.О., Гурьева О.В. и др.* К вопросу о постинфекционном бактерионосительстве при сальмонеллезах у детей и путях его коррекции. *Журн инфектол* 2010; 2: 3: 126–127. (Milutina L.N., Golubev A.O., Gurieva O.V. et al. On the issue of post-infection of bacteria in the salmonellosis in children and ways of its correction. *Zhurn infektol* 2010; 2: 3: 126–127.)
14. *Голубев А.О.* Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллез у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2013; 22. (Golubev A.O. *Clinical and immunological features of salmonellosis in children and post-infectious immunotherapy of bacteria: Abstract. of dis. ... candidate of med. sciences.* М 2013; 22.)
15. *Virtala M., Kirveskari J., Granfors K.* HLA-B27 Modulates the Survival of Salmonella enteritidis in Transfected L Cells, Possibly by Impaired Nitric Oxide Production. *Infect Immun* 1997; 65: 10: 4236–4242.
16. *Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н.* Острые кишечные инфекции у детей. М: Медицина 2001; 477. (Vorotyntseva N.V., Mvazenkova L.N., *Acute intestinal infections in children.* Moscow: Medicine 2001; 477.)
17. *Duerr C.U., Zenk S.F., Chassin C. et al.* O-Antigen Delays Lipopolysaccharide Recognition and Impairs Antibacterial Host Defense in Murine Intestinal Epithelial Cells. *PLoS Pathog* 2009; 5: 9: e1000567.
18. *Szeto J., Namolovan A., Osborne S.E. et al.* Salmonella-Containing Vacuoles Display Centrifugal Movement Associated with Cell-to-Cell Transfer in Epithelial Cells. *Infect Immun* 2009; 77: 3: 996–1007.
19. *Prost L.R., Sanowar S., Miller S.I.* Salmonella sensing of anti-microbial mechanisms to promote survival within macrophages. *Immunol Rev* 2007; 219: 55–65.
20. *Lapaque N., Walzer T., Mèresse S. et al.* Interactions between human NK cells and macrophages in response to Salmonella infection. *J Immunol* 2009; 182: 7: 4339–4348.
21. *Bueno S.M., González P.A., Schwebach J.R., Kalergis A.M.* T cell immunity evasion by virulent Salmonella enterica. *Immunol Lett* 2007; 111: 1: 14–20.
22. *Чайникова И.Н.* Информативность иммунологических показателей и биологических свойств сальмонелл при прогнозировании исхода сальмонеллезной инфекции. *Вестн ОГУ* 2005; 12: 58–62. (Chainikova I.N. *Informative immunological parameters and biological properties of Salmonella in predicting the outcome salmonelleznoy infection.* *Vestn OGU* 2005; 12: 58–62.)
23. *Голубев А.О., Милутина Л.Н.* Особенности иммунного статуса у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл. *Инфекционные болезни* 2012; 10: 1: 28–32. (Golubev A.O., Milutina L.N., *Features of the immune*

- status in children with post-infectious smear Salmonella. *Infektsionnye bolezni* 2012; 10: 1: 28–32.)
24. Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. Сборник научных статей «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)». М 2006; 27–37. (Kozlov I.G., Andronova T.M., Medicinal effects through receptors of innate immunity. Collected articles «Modern ideas about the molecular mechanism of action glyukozaminilmuramildipeptida (GMDP)». Moscow 2006; 27–37.)
 25. Lederer E. Immunomodulation by muramylpeptides: recent developments *Clin. Immun. Newslett* 1982; 3: 83–86.
 26. Андропова Т.М. Гликопептиды – фрагменты клеточных стенок бактерий и их аналогичные структуры, синтез и биологические свойства: Автореф. дис. канд. хим. наук. М 1997; 48. (Andronova T.M. Glycopeptides – fragments of bacterial cell walls and similar structures, synthesis and biological properties: Abstract of dis. ... cand. chemical. Sciences. Moscow 1997; 48.)
 27. Несмеянов В.А. Молекулярные аспекты механизма биологической активности мурамилпептидов: Автореф. дис. д-ра хим. наук. М 1997; 48. (Nesmeyanov V.A. Molecular aspects of the mechanisms of biological activity muramylpeptides: Abstract of dis. doct. chemical. Sciences. Moscow 1997; 48.)
 28. Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И. и др. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных данных. *Вопр гематол онкол и иммунопатол в педиат* 2011; 10: 2: 32–38. (Kozlov I.G., Voronina E.V., Valyakina T.I. et al. Licopid in immunotherapy of tumors: Review of experimental research. *Vopr gematol onkol i immunopatol v pediat* 2011; 10: 2: 32–38.)
 29. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимов Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. *Рос педиат журн* 2001; 5: 27–29. (Kiryuhin A.V. Parfenov N.A., Maksimov T.A. et al. Optimization of treatment and often chronically ill children: licopid immunotherapy. *Ros pediat zhurn* 2001; 5: 27–29.)
 30. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтижан К.К., Кривоножко А.В. Опыт применения иммуномодулятора Ликопида у новорожденных детей разного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии. Сборник научных статей «Ликопид в педиатрической практике». М 2006; 14–21. (Volodin N.N., Degtyarev M.V., Bahtikyan K.K., Krivonozhko A.V. Experience with immunomodulator Likopid in newborns of different gestational age with a prolonged course of pneumonia. Collection of scientific articles «Likopid in pediatric practice.» Moscow 2006; 14–21.)
 31. Дегтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора Ликопида в неонатологии. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 6: 83–88. (M.V. Degtyarev., The results of 10 years of application immunomodulator Likopid in neonatology. *Ros Vestn Perinatol i pediat* 2007; 6: 83–88.)
 32. Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С. и др. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 1: 10–18. (Ivanov V.V., Ivanov M.V., Levine A.S. and others. Modern principles of diagnosis and treatment of perinatal herpesvirus infections. *Ros Vestn Perinatol i pediat* 2008; 1: 10–18.)
 33. Иммуномодулятор Ликопид в повседневной практике. Руководство для врачей. М 2007; 21. (Immunomodulator Likopid in daily practice. Guide for physicians. Moscow 2007; 21.)
 34. Новикова Н.Д., Новиков В.И., Новиков Д.И. Ликопид в комплексном лечении инфекционно зависимой бронхиальной астмы у детей. *Материал медика* 2004; 1: 73–79. (Novikova N.D., Novikov V.I., Novikov D.I. Likopid in treatment of infectious dependent bronchial asthma in children. *Materia Medika* 2004; 1: 73–79.)
 35. Конов Е.А. Эффекты мурамилдипептидов в комплексной терапии детей с IgE-опосредованным atopическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. М 2007; 22. (Konov E.A. Muramyl dipeptide effects in the treatment of children with IgE - mediated atopic dermatitis: Abstract of dis. ... Cand. med. Sciences. Moscow 2007 22.)
 36. Свистунова А.С., Аршинова С.С., Климова С.В. и др. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора Ликопида при туберкулезе легких. *Иммунология* 2000; 5: 59–62. (Svistunova S.S., Arshinova A.S., Klimova S.V. et al. Clinical and immunological efficacy of immunomodulator Likopid pulmonary tuberculosis. *Immunologiya* 2000; 5: 59–62.)
 37. Конорев М.Р. Влияние Ликопида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническим гастритом. *Иммунол, алергол, инфектол* 2004; 2: 59–62. (MR Konorev Likopid Effect on *Helicobacter pylori* persistence in the gastric mucosa of patients with chronic gastritis. *Immunol, allergol, infektol* 2004; 2: 59–62.)
 38. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. *Тер архив* 2012; 84: 12: 66–70. (Konorev M.R. Application immunomodulator N- acetylglyukozaminil-N-acetylmuramyl dipeptida during the three-component therapy of *H. pylori*. *Ter arkhiv* 2012; 84: 12: 66–70.)
 39. Коровина Н.А., Захарова И.С., Калинина М.В., Бережная И.В. Изучение эффективности Ликопида для коррекции нарушения микробиоценоза кишечника у детей в возрасте 1–7 лет. Сборник научных статей «Ликопид в педиатрической практике». М 2006; 82–86. (Korovina N.A., Zakharova I.S., Kalinina M.V., Berezhnaya I.V. The study of the effectiveness Licopid to correct violations of the gut microbiota in children aged 1–7 years. Collection of scientific articles «Likopid in pediatric practice». Moscow 2006; 82–86.)

Поступила 09.06.15

