

# Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций

В.А.Булгакова<sup>✉</sup>, И.И.Балаболкин, А.С.Игнатова

ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

В статье представлены результаты исследования основных свойств терапевтической молекулы азоксимера бромида (Полиоксидоний®). Анализируется опыт применения препарата при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания. Полиоксидоний® обладает выраженной иммуномодулирующей (в том числе интерферонпродуцирующей) активностью, оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на регуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат имеет антиоксидантное и антиоксидантное свойства. В острый период болезни он применяется в комплексе с этиотропной терапией, а в период реабилитации или с целью иммунопрофилактики респираторных инфекций – в качестве монотерапии.

**Ключевые слова:** респираторные инфекции, иммунитет, резистентность, воспаление, иммуномодуляторы, иммунотерапия, азоксимера бромид, Полиоксидоний.

<sup>✉</sup>bulgakova@nczd.ru

**Для цитирования:** Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Игнатова А.С. Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 96–101.

---

## Immunomodulation as a strategy for the prevention and treatment of respiratory infections

V.A.Bulgakova<sup>✉</sup>, I.I.Balabolkin, A.S.Ignatova

Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky pr-t, d. 2, str. 1

The article presents the results of a study of the basic properties of therapeutic molecules azoximer bromide (Polyoxidonium®). The experience of the drug in acute infectious and inflammatory diseases of the respiratory system. It has a pronounced immunomodulating Polyoxidonium® (including interferon producing) activity, has a non-specific protective effect against a broad spectrum of pathogens, not based on the direct inhibition of microorganisms, and in the regulation of host immunity. Moreover, the drug has antitoxic and anti-oxidant properties. In the acute phase of the disease it is used in combination with causal therapy and during the rehabilitation period, or for the purpose of immunization respiratory infections – as monotherapy.

**Key words:** respiratory infections, immunity, resistance, inflammation, immune modulators, immunotherapy, azoximer bromide, Polyoxidonium.

<sup>✉</sup>bulgakova@nczd.ru

**For citation:** Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Ignatova A.S. Immunomodulation as a strategy for the prevention and treatment of respiratory infections. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 96–101.

---

В настоящее время, благодаря накопленным знаниям в области иммунологии, сложилось достаточно четкое представление о том, что все болезни, процессы в организме в той или иной степени связаны с включением различных звеньев иммунного ответа, которые обеспечивают биологическую индивидуальность и направлены на ее сохранение. Иными словами, сегодня стало очевидным, что нарушения функционирования иммунной системы организма сопровождают развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительного [1, 2]. В последние годы традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным терапевтическим средствам, которое приобрело уже глобальный характер [3]. В связи с этим интерес представляют возможности применения в клинической практике методов терапии, основанных на модуляции иммунного ответа [4, 5]. Существует мнение, основанное на результатах экспериментальных исследований и клинического опыта, что разработка действенных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы лечения больных. Например, отсутствие эффективного контроля над многими инфекционными болезнями с помощью этиотропной химиотерапии определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противои инфекционного иммунитета [5].

В согласительном документе («Иммуномодуляция», 2005 г.) международной экспертной группы Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии, созданного Национальным исследовательским советом по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний США, отмечено, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного от-

вета, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [6]. Иммуномодулирующая терапия, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, не вызывает развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать возможным решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых применение антибактериальных препаратов и вакцинации часто оказывается недостаточно эффективным [7]. Иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появлении нового возбудителя или биологической атаке [8].

Выделяют специфические и неспецифические, активные и пассивные методы иммуномодуляции. Целью активной специфической иммунотерапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Существенной проблемой при разработке эффективных методов в этом направлении является требование к сохранности иммунной системы пациента (т.е. отсутствие иммунодефицита). Неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению со специфической. Ее цель – активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в том числе, и защиты против конкретного антигена (патогена). Основными недостатками этого направления являются, кроме требования к иммунной системе ее способности к адекватному ответу на стимулятор, также и проблема возможной «распыленности» этого ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресур-

сов иммунной системы и преждевременному ее истощению [9].

Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы. Иммуномодулирующие препараты применяются для повышения эффективности этиотропной противoinфекционной терапии; увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях; предупреждения развития инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности; нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга [7, 10].

В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующий фактор. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из наиболее эффективных и безопасных направлений клинического применения считается использование химически чистых (синтетических) иммуномодуляторов, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [10].

Все имеющиеся к сегодняшнему дню в медицинской литературе положения о принципах назначения иммуномодулирующей терапии в клинической практике носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции у каждого конкретного пациента с учетом многих факторов (возраста, сопутствующих патологических состояний и их тяжести, особенностей проводимой базисной терапии основного заболевания и многих других). При назначении иммуномодуляторов учитывают общие принципы концепции рационального использования лекарств, согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по самой низкой цене [11]. Необходимыми качествами приемлемости препарата являются доказанная эффективность и безопасность препарата, отсутствие привыкания к нему, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, известная совместимость с другими препаратами, используемыми в комплексной терапии [12]. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также потенцировать ее у других медикаментов. Предпочтительным качеством считается легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Результаты исследований в области иммунофармакологии свидетельствуют о возрастающей роли в медицине физиологически активных высокомолекулярных соединений, которые могут применяться как иммуномодуляторы [13]. К таким физиологически активным соединениям относится отечественный иммуномодулятор Полиоксидоний® (международное непатентованное наименование: азокси-мера бромид), представляющий собой линейный полимер, на поверхности которого имеется большое количество активных группировок. Из-за особенностей химической структуры Полиоксидоний® обладает не только иммуномодулирующими, но и антиоксидантными свойствами, сорбируя на своей поверхности различные токсические вещества и выводя их из организма. Антиоксидантные свойства

Полиоксидония заключаются в его способности удалять из организма активные радикалы кислорода и перекисного окисления липидов. Полиоксидоний® обладает способностью ингибировать свободнорадикальные реакции, что проявляется в хелатировании и окислении каталитически активного двухвалентного железа, играющего важную роль в воспалительных процессах [14]. Многоцелевое терапевтическое действие: иммуномодулирующее, дезинтоксикационное, антиоксидантное и мембранопротекторное – делает его мощным противовоспалительным средством. При этом молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки, что особенно важно в лечении пациентов с аллергией [15].

Полиоксидоний® разрешен к применению в клинической практике, в том числе у детей (регистрационный номер 96/302/9 ФС 42-3906-00; НПО «Петровакс Фарм», Россия), является малотоксичным соединением, имеет высокую биодоступность при разных путях введения, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры; не обладает кумулятивным эффектом [14, 16]. Для использования в клинической практике доступны три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки.

Болезни органов дыхания являются актуальной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено их значительной распространенностью и высоким риском развития серьезных осложнений. Острые респираторные инфекции, включая грипп, по своей частоте устойчиво занимают первое место среди инфекционных болезней. Одно из наиболее актуальных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) инфекционной этиологии с высокой распространенностью в общей популяции, гетерогенностью клинических проявлений и вариабельностью тяжести течения – внебольничная пневмония [17]. Глобализация способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии [18]. Остаются актуальными проблемы частых повторных инфекций дыхательных путей. Кроме того, респираторные инфекции могут стать причиной обострения хронических соматических заболеваний, особенно аллергических. Известно, что респираторные инфекции в раннем периоде жизни являются основной причиной заболеваемости и играют решающую роль в развитии бронхиальной астмы [19]. По нашим собственным наблюдениям, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают до 70–80% обострений бронхиальной астмы у детей [20].

Эффективным методом профилактики любой инфекции является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности. В отношении большого числа респираторных возбудителей специфическая иммунопрофилактика ограничена и проводится против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций, сегодня также возможно проведение специфической пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Опыт показывает, что даже вакцинация только против этих инфекций позволяет существенно сократить бремя ОРЗ [21–23].

Для профилактики острых инфекционных болезней органов дыхания в нашей стране многие годы наряду со специфической иммунизацией также используются методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов, в основном бактериальных вакцин и синтетических иммуномодуляторов [13, 15]. В большинстве случаев лицам с рекуррентными респираторными инфекциями иммуномодуляторы назначаются по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически.

Исследования показали, что Полиоксидоний® повышает иммунную резистентность организма в отношении забо-

леваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами [14]. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, он обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Полиоксидоний® способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции [10].

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у длительно и часто болеющих респираторными инфекциями пациентов, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм [24].

В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов ( $n=280$ ) в возрасте 12–18 лет показана эффективность использования Полиоксидония для профилактики острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Включение Полиоксидония в схему профилактики совместно с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости ОРЗ в 3 раза по сравнению с детьми, не получавшими иммуномодулятор ( $p<0,05$ ), а также уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [25]. Схожие данные представлены в результате открытого контролируемого рандомизированного исследования с участием 360 часто болеющих респираторными инфекциями пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет; пациенты наблюдались в течение 5 мес. В результате этих исследований сделан вывод о том, что сублингвальный прием азоксимера бромида (24, 36 и 48 мг/сут в течение 10 дней), по сравнению с применением витаминного комплекса, позволяет повысить эффективность профилактики ОРЗ у пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями [26].

Профилактический прием иммуномодулятора также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [27]. Эффект азоксимера бромида был отмечен при профилактическом применении препарата у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями. Предсезонный прием препарата, независимо от способа введения, способствовал снижению в 2 раза частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса [28].

Для часто болеющих респираторными инфекциями лиц характерна хроническая воспалительная патология лимфоузлов глоточного кольца (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденоидно-тонзиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой группы пациентов отмечаются изменение назоцитогаммы, увеличение микробного обсеменения. После курса иммунотерапии (раствор азоксимера бромида интраназально по схеме 0,15 мг/кг в сутки ежедневно 10 дней) у этих пациентов отмечены нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений; улучшение самочувствия (уменьшение головной боли, симптомов интоксикации); уменьшение степени ги-

пертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим); снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения. Ни в одном случае применения препарата не было зарегистрировано общих и местных побочных реакций [29].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в основе хронического воспалительного процесса респираторного тракта лежит не только генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия в результате того, что агрессивность патогенного фактора недооценивается, а возможности защитных сил организма переоцениваются. Вялое, затяжное, постоянно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию служат показанием к назначению азоксимера бромида больным хроническим бронхитом. В открытых сравнительных и слепых плацебо-контролируемых исследованиях все пациенты получали иммуномодулятор совместно с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией [30, 31]. Полиоксидоний® назначался в дозе 6 мг/сут внутримышечно через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза могла быть увеличена до 12 мг/сут. Пациенты хорошо переносили прием препарата – не было отмечено аллергических и токсических реакций. Было показано, что включение азоксимера бромида в комплексную терапию хронического бронхита способствует сокращению длительности обострения болезни, улучшению общего состояния, обусловленного уменьшением интоксикации, кашля, гиперпродукции мокроты; уменьшению дозы и длительности введения системных антибактериальных, антимикотических препаратов, системных глюкокортикостероидов; повышению резистентности по отношению к инфекционным агентам; улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы; нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания. Доказана эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом (назначался в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 раз в сутки с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций) [32]. При купировании обострений, возникающих после проведенного курса Полиоксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза – глюкокортикостероидов.

Было установлено, что включение препарата в комплексную терапию внебольничной пневмонии способствует уменьшению длительности интоксикационного периода; сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований (время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза); снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т.д.); нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней на 25% [33]. Результаты комплексного лечения с применением Полиоксидония больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточ-

ные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксемии и влиянием на факторы антиэндотоксинового иммунитета. Данные исследования позволили предположить, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи при острой пневмонии обосновано назначение азоксимера бромида по 6–12 мг внутримышечно или внутривенно через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций.

Не менее важным в вопросах иммунофармакотерапии является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях [34]. Их назначение не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явления интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают системные иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения, являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов. В отличие от других системных иммуномодуляторов азоксимера бромид, благодаря структурному строению его молекулы, может назначаться не только с иммунопрофилактической целью, но и в острый период инфекционно-воспалительного заболевания [35]. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами.

Учитывая высокий профиль безопасности и клинико-иммунологическую эффективность, Полиоксидоний® можно применять и у детей [36–39]. Наш собственный опыт свидетельствует, что при рецидивирующих респираторных инфекциях эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет) [36]. Полиоксидоний® также можно применять интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5–10 дней (с 6-месячного возраста) и в свечах по 1 суппозиторию через день – 10–15 суппозиториями (с 6 лет). Показано снижение в 2 раза частоты острых респираторных инфекций через 6 мес после окончания сублингвального применения препарата в группе детей 3–14 лет, имеющих хронический воспалительный процесс лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [38].

Таким образом, Полиоксидоний® (азоксимера бромид), обладающий многофакторным действием, не только иммуномодулирующим (в том числе и интерферониндуцирующим), но детоксицирующим и антиоксидантным эффектами, можно отнести к препаратам выбора для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания при его назначении одновременно с этиотропной терапией. Препарат хорошо изучен, доказаны его высокая эффективность и безопасность, оптимальна продолжительность курса введения. Для реабилитации и профилактики инфекционных заболеваний препарат можно использовать в виде монотерапии. Интересные результаты достигнуты при сублингвальном и интраназальном использовании иммуномодулятора, что расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для предсезонной профилактики острых респираторных инфекций у детей и взрослых.

Для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, особенно у лиц с аллергическими болезнями, вторичным иммунодефицитом, хроническими инфекциями ЛОР-органов, эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет), а также интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5–10 дней (с 6-месячного возраста) и в свечах по 1 суппозиторию через день 10–15 суппозиториями (с 6 лет).

#### Литература/References

- Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней. Детские инфекции. 2012; 11 (4): 4–8. / Uchaykin V.F. Evolyutsiya patogeneza infektsionnykh bolezney. Detskie infektsii. 2012; 11 (4): 4–8. [in Russian]
- Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения. Патол. физиология и эксперим. терапия. 2004; 3: 3–7. / Kryzhanovskiy G.N. Nekotorye obshchepatologicheskie i biologicheskie kategorii: zdorov'e, bolezni, gomeostaz, sanogenez, adaptatsiya, immunitet. Novye podkhody i opredeleniya. Patol. fiziologiya i eksperim. terapiya. 2004; 3: 3–7. [in Russian]
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? Clin Microbiol Rev 2013; 26 (2): 185–230.
- Masihi K, Noel. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. Inter Immunopharm 2000; 22 (12): 1083–91.
- Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевт. арх. 2013; 85 (11): 100–8. / Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunoterapiya infektsionnykh bolezney: problemy i perspektivy. Terapevt. arkh. 2013; 85 (11): 100–8. [in Russian]
- National Research Council. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics. Washington: DC: The National Academies Press, 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>
- Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. Иммунология. 2000; 5: 34–8. / Luss L.V., Nekrasov A.V., Puchkova N.G. i dr. Rol' immunomoduliruyushchey terapii v obshcheklinicheskoy praktike. Immunologiya. 2000; 5: 34–8. [in Russian]
- Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Клименко С.М. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. 2004; 4 (34): 3–4. / Semenov B.F., Zverev V.V., Klimenko S.M. Gipoteza o svyazi tak nazyvayemykh neinfektsionnykh zabolovaniy s infektsionnymi vzbuditel'yami. Novosti vaksinoprofilaktiki. Vaksinatziya. 2004; 4 (34): 3–4. [in Russian]
- Waldmann TA. Immunotherapy; past, present and future. Nat Med 2003; 9 (3): 269–77.
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: классификация, механизм действия. Рос. аллергол. журн. 2005; 4: 30–43. / Khaitov R.M., Pinegin B.V. Sovremennyye immunomodulyatory: klassifikatsiya, mekhanizm deystviya. Ros. allergol. zhurn. 2005; 4: 30–43. [in Russian]
- Юшков В.В. Качественная информация рациональному использованию иммунокорректоров. Вестн. УМАН. 2011; 2–2 (35): 76–7. / Yushkov V.V. Kachestvennaya informatsiya ratsional'nomu ispol'zovaniyu immunokorrektofov. Vestn. UMAN. 2011; 2–2 (35): 76–7. [in Russian]
- Караулов А.В., Сокурено С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. Лечащий врач. 2000; 1: 44–5. / Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Barmotin G.V. Printsipy immunoterapii i immunoreabilitatsii retsidiviruyushchikh respiratornykh zabolovaniy. Lechashchiy vrach. 2000; 1: 44–5. [in Russian]
- Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И.Атауллаханова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 669. / Immunoterapiya: rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. R.M.Khaitova, R.I.Ataullakhanova. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 669. [in Russian]
- Полиоксидоний в клинической практике. Под ред. А.В.Караулова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 135. / Polioksidoniy v klinicheskoy praktike. Pod red. A.V.Karaulova. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 135. [in Russian]
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерпия детей с аллергическими болезнями. Педиатр. фармакология. 2006; 3 (5): 22–9. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I. Immunofarmakoterpiya detey s allergicheskimi boleznyami. Pediatr. farmakologiya. 2006; 3 (5): 22–9. [in Russian]
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г.Чучалина, В.В.Яснецова. Библиотека Российского национального конгресса Человек и лекарство. Вып. XVII. Изд. 17-е, перераб. и доп. М: Видокс, 2016; с. 1045. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Pod red. A.G.Chuchalina, V.V.Yasnetsova. Biblioteka Rossiyskogo natsional'nogo kongressa Chelovek i lekarstvo. Vyp. XVII. Izd. 17-e, pererab. i dop. M.: Vidoks, 2016; s. 1045 [in Russian]
- Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема XXI века. Терапевт. арх. 2016; 88 (3): 4–12. / Chuchalin A.G. Pnevmonii: aktual'naya problema XXI veka. Terapevt. arkh. 2016; 88 (3): 4–12. [in Russian]
- Покровский В.И., Брико Н.И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации. Вестн. РАМН. 2010; 11: 6–11. / Pokrovskiy V.I., Briko N.I. Infektsionnye bolezni v epokhu globalizatsii. Vestn. RAMN. 2010; 11: 6–11. [in Russian]
- Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. BMJ 2010; 341: 4978.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Значение вирусной инфекции при аллергических болезнях у детей и подростков. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2006; с. 106–15. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. Znachenie virusnoy infektsii pri allergicheskikh boleznyakh u detey i podrostkov. V kn.: Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. M., 2006; s. 106–15. [in Russian]
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. Достижения и проблемы иммунопрофилактики. Вестн. РАМН. 2011; 6: 21–6. / Baranov A.A., Tatochenko V.K., Namazova-Baranova L.S. Dostizheniya i problemy immunoprofilaktiki. Vestn. RAMN. 2011; 6: 21–6. [in Russian]
- Bulgakova V, Balabolkin I. The role of influenza vaccination for the control of bronchial asthma in children. European Journal of Pediatrics 2016; 175: 354–5.
- Костинов М.П., Чучалин А.Г., Коровкина Е.С. Инновационная вакцина против пневмококковой инфекции в профилактике обострений хронических заболеваний у взрослых. Здравоохранение РФ. 2015; 59 (5): 49–53. / Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Korovkina E.S. Innovatsionnaya vaksina protiv pnevmokokkovoy infektsii v profilaktike obostreniy khronicheskikh zabolovaniy u vzroslykh. Zdravookhraneniye RF. 2015; 59 (5): 49–53. [in Russian]
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. и др. Применение топических иммунотропных препаратов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией. Педиатр. фармакология. 2006; 3 (4): 56–62. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. i dr. Primeneniye topicheskikh immunotropnykh preparatov pri interkurrentnykh infektsiyakh u detey s allergicheskoy patologiyey. Pediatr. farmakologiya. 2006; 3 (4): 56–62. [in Russian]
- Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. Иммунология. 2005; 4: 214–7. / Mikhaylenko A.A., Makarenko O.S., Samoshin O.A., Szyakova R.I. Profilaktika grippa i ORZ s pomoshch'yu sublingval'nogo primeneniya Polioksidoniya. Immunologiya. 2005; 4: 214–7. [in Russian]
- Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. Врач. 2007; 12: 43–6. / Skachkov M.V. Bezopasnost' i effektivnost' Polioksidoniya dlya profilaktiki ORZ u dlitel'no i chasto boleyushchikh patsientov. Vrach. 2007; 12: 43–6. [in Russian]
- Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины. Педиатр. фармакология. 2007; 4 (3): 26–34. / Kolbin A.S., Kharchev A.V. Primeneniye immunostimulyatorov pri ostrykh infektsiyakh dykhatel'nykh putey u detey. Zarubezhnyy opyt – vzglyad s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny. Pediatr. farmakologiya. 2007; 4 (3): 26–34. [in Russian]
- Джалилов Х.М.Н., Царуева Т.В., Саидов М.С. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии больных пожилого и старческого возраста с хроническим бактериальным простатитом. Клини. геронтология. 2014; 20 (3–4): 26–9. / Dzhaliilov Kh.M.N., Tsarueva T.V., Saidov M.S. i dr. Polioksidoniy v kompleksnoy terapii bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s khronicheskim bakterial'nym prostatitom. Klin. gerontologiya. 2014; 20 (3–4): 26–9. [in Russian]
- Вавилова В.П., Чернюк О.С., Караулова Т.А., Тарасов Н.И. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца. Лечащий врач. 2011; 6: 99–102. / Vavilova V.P., Chernyuk O.S., Karaul'nova T.A., Tarasov N.I. Novyye puti vliyaniya na mestnyye faktory zashchity u detey s patologiyey limfoglotochnogo kol'tsa. Lechashchiy vrach. 2011; 6: 99–102. [in Russian]
- Караулов А.В., Самойлова Н.М., Кокушкова Д.В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония. Иммунология 2007; 2: 93–5. / Karaulov A.V., Samoylova N.M., Kokushkova D.V. Issledovanie izmeneniy apoptoza limfotsitov i granulotsitov perifericheskoy krovi u patsientov s khronicheskim obstruktivnym bronkhitom na фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония. Иммунология 2007; 2: 93–5. / Karaulov A.V., Samoylova N.M., Kokushkova D.V. Issledovanie izmeneniy apoptoza limfotsitov i granulotsitov perifericheskoy krovi u patsientov s khronicheskim obstruktivnym bronkhitom na фоне

- kompleksnoy terapii s vklucheniem Polioksidoniya. *Immunologiya* 2007; 2: 93–5. [in Russian]
31. Моисеева Е.Л., Соловьев К.И., Грищенко Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. *Signatura*, 2006; 1: 3–13. / Moiseeva E.L., Solov'ev K.I., Grishenkov G.V. Opyt klinicheskogo primeneniya Polioksidoniya v kompleksnoy terapii zabolevaniy organov dykhaniya. *Signatura*, 2006; 1: 3–13. [in Russian]
  32. Лопатина В.А., Ширшев С.В. Использование Полиоксидония для коррекции иммунной системы при бронхообструктивном синдроме у детей. *Иммунология*. 2006; 27 (4): 241–5. / Lopatina V.A., Shirshov S.V. Ispol'zovanie Polioksidoniya dlya korrektsii immunnoy sistemy pri bronkhooobstruktivnom sindrome u detey. *Immunologiya*. 2006; 27 (4): 241–5. [in Russian]
  33. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. и др. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Мед. совет*. 2015; 16: 68–73. / Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. i dr. Ratsional'naya immunokorreksiya v kompleksnoy terapii vnebol'nichnoy pnevmonii. *Med. sovet*. 2015; 16: 68–73. [in Russian]
  34. Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромид. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (12): 92–7. / Bulgakova V.A. Immunomodulatory dlya profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy; effektivnost' azoksimera bromida. *Terapevt. arkh.* 2014; 86 (12): 92–7. [in Russian]
  35. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Роль азоксимера бромид в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления. *Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения РАМН*. 2012; 3–2 (85): 312–5. / Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Роль азоксимера бромид в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления. *Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения РАМН*. 2012; 3–2 (85): 312–5. [in Russian]
  36. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ларькова И.А., Седова М.С. Комбинированная иммунотерапия у детей с атопической бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2008; 7 (3): 123–4. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Lar'kova I.A., Sedova M.S. Kombinirovannaya immunoterapiya u detey s atopicheskoy bronkhial'noy astmoy i chastymi ostryimi respiratornymi infektsiyami. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2008; 7 (3): 123–4. [in Russian]
  37. Сафина А.И. Использование препарата Полиоксидоний в комплексной терапии пиелонефрита у детей. *Нефрология и диализ*. 2005; 7 (4): 468–73. / Safina A.I. Ispol'zovanie preparata Polioksidoniy v kompleksnoy terapii pielonefrita u detey. *Nefrologiya i dializ*. 2005; 7 (4): 468–73. [in Russian]
  38. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 13: 12–21. / Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Kuz'menko L.V. i dr. Opyt primeneniya immunomodulyatora Polioksidoniy dlya lecheniya ORI u detey. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 13: 12–21. [in Russian]
  39. Морозова С.В. Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов. *РМЖ* 2010; 18 (24): 1453–6. / Morozova S.V. Primenenie immunokorrigiruyushchego preparata Polioksidoniy pri ostroy infektsionno-vospalitel'noy patologii LOR-organov. *RMZh* 2010; 18 (24): 1453–6. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Булгакова Виля Ахтямовна** – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд. прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ НЦЗД. E-mail: bulgakova@nczd.ru

**Балаболкин Иван Иванович** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, глав. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии ФГАУ НЦЗД

**Игнатова Анна Сергеевна** – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и аллергологии ФГАУ НЦЗД