

Целесообразно ли использование иммуномодулятора Полиоксидоний® в комплексном лечении больных хирургического профиля?

Т.В.Латышева

ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва;

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

В настоящее время уже не вызывает сомнений то, что иммунные нарушения сопутствуют большому числу заболеваний разнообразной природы, в одних случаях они являются причиной развития патологического процесса, в других – способствуют более тяжелому течению заболевания. В последние годы накопилось большое количество новых сведений об устройстве и функционировании иммунной системы человека, раскрыта роль иммунных механизмов в физиологических и патологических процессах, что послужило основанием поиска препаратов, влияющих целенаправленно на регуляцию иммунных реакций. Иммуномодулирующая терапия стала активно внедряться в практику не только врачей-иммунологов, но и других специальностей, появилось большое количество новых иммуномодулирующих препаратов, а также увеличилось число нозологических форм, в лечении которых применяются эти препараты. В настоящей статье будут проанализированы данные по целесообразности и эффективности использования отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний® в хирургической практике.

Известно, что защита организма от инфекции осуществляется с помощью 4 основных компонентов иммунитета: фагоцитоза, комплемента, Т- и В-систем иммунитета [1]. Нарушения в каждом из этих компонентов ведет к развитию иммунодефицита (ИД), клинически наиболее часто проявляющегося в виде повышенной инфекционной заболеваемости. ИД – это понижение функциональной активности основных компонентов иммунной системы, ведущее в первую очередь к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся в повышении частоты инфицирования. ИД-состояния принято делить на первичные, генетически детерминированные, и вторичные, появляющиеся в позднем постнатальном периоде [2].

Вторичный иммунодефицит

В отличие от первичных ИД при вторичных ИД (ВИД) совершенно нормальная при рождении иммунная система в результате воздействия разных причин начинает неполноценно функционировать. Выявляемые изменения в иммунном статусе зависят от характера инфекционного агента, вызывающего воспаление, остроты воспаления и его продолжительности. При этом нужно подчеркнуть, что иммунный ответ на одинаковые инфекции у разных пациентов может отличаться, так как особенности функционирования иммунной системы строго индивидуальны.

По предложенной в 1999 г. классификации Р.М.Хайтова и Б.В.Пинегина выделяют 3 формы ВИД: приобретенную, индуцированную и спонтанную [3]. Наиболее часто в популяции встречается индуцированная

форма ИД, причины которой разнообразны: соматическое заболевание (гематологические заболевания, онкопатология, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет – СД, тяжелые бактериальные и вирусные инфекции, нарушение питания и др.), иммуносупрессивная терапия (цитостатики, системные глюкокортикостероиды и др.), лучевое воздействие, хирургическое вмешательство, травма. Наиболее типичной приобретенной формой ВИД является синдром приобретенного ИД человека, развивающийся в результате поражения вирусом лимфоидной ткани человека. При спонтанной форме ВИД современный уровень развития клинической иммунологии, как правило, не позволяет однозначно установить причину, вызвавшую нарушение иммунной реактивности. В ряде случаев это обусловлено недостаточностью диагностических возможностей. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что вторичная иммунная недостаточность не является самостоятельным заболеванием, не выделяется в отдельную нозологическую форму и может развиваться на фоне любой патологии человека. Следует заметить, что вторичная иммунная недостаточность представляет чисто клиническое понятие, важнейшим признаком которого является повышенная инфекционная заболеваемость разной этиологии и локализации, при отсутствии достаточного клинического эффекта после назначения стандартной терапии (СТ) по поводу имеющейся у пациента болезни [4].

В настоящее время мы все чаще встречаемся с ситуацией, когда антибиотики, противовирусные и противогрибковые средства мало эффективны. Одной из причин является снижение функциональной активности иммунной системы больного. Учитывая, что элиминация любого инфекционного возбудителя зависит от результатов взаимодействия между защитными силами макроорганизма и правильно подобранной этиопатогенетической антибактериальной терапии, не принимать во внимание эти нарушения нельзя. В связи с чем в комплексной терапии тяжелых инфекционных процессов стали все чаще использоваться разные иммуностимулирующие препараты, в том числе иммуномодуляторы. Их использование в комплексной терапии существенно повысило эффективность антимикробной терапии, за счет нормализации функциональной активности иммунной системы, от которой в итоге и зависит элиминация возбудителя из макроорганизма [5].

Механизм действия Полиоксидония

Основной мишенью большинства иммуномодуляторов в организме являются клетки макрофагально-моноцитарного ряда, которые усиливают поглощение и киллинг микроорганизмов за счет активации лизосо-

мальных ферментов и образования активных форм кислорода; киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных); экспрессию HLA-DR-антигенов, за счет усиления презентации антигенов клеткам иммунной системы; усиление синтеза цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α , колониестимулирующие факторы) и др.

Одним из иммуномодуляторов, который широко используется в клинической практике, является Полиоксидоний®, полимерное физиологически активное соединение, обладающее выраженной иммуностимулирующей способностью. По химической структуре это сополимер N-оксида-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокситил)-1,4-этиленпиперазина бромид с молекулярной массой 80 kD [6]. Препарат создан в ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России коллективом авторов. Уникальность его заключается в том, что он обладает сложным и многогранным воздействием на макроорганизм, а именно иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами [6].

В опытах *in vitro* было продемонстрировано, что мишенями для Полиоксидония являются клетки фагоцитарной системы: моноциты и нейтрофилы, у которых он в зависимости от их исходного состояния нормализует их функциональную активность. Способность нормализовать ответ является очень важной, поскольку как и повышение функциональной активности, так и ее снижение может неблагоприятно влиять на организм [7]. Например, при изучении эффекта Полиоксидония на синтез цитокинов оказалось, что этот иммуномодулятор при пониженной способности повышает, а при повышенной – понижает продукцию моноцитами периферической крови человека фактора некроза опухоли α . Это очень важно, так как данный провоспалительный цитокин играет важную роль в защите организма от инфекции, он существенно усиливает функциональную активность как факторов врожденного, так и приобретенного иммунитета, но его избыточное образование является вредным для макроорганизма, так как может вести к развитию такого грозного осложнения как септический шок. Именно поэтому особенность Полиоксидония нормализовывать ответ как повышенный, так и пониженный является уникальной и наиболее необходимой для организма [7].

Полиоксидоний® обладает способностью повышать функциональную активность нейтрофилов, поглощать и убивать поглощенный *Staphylococcus aureus*, его введение приводит к повышению естественной резистентности организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям; усилению антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения.

Полиоксидоний® усиливает цитотоксическую активность NK-клеток, особенно при их исходно пониженных уровнях; активизирует резидентные макрофаги ретикуло-эндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных частиц.

Способность Полиоксидония к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала; уменьшению концентрации каталитически активного двухвалентного железа, приводящей к ингибции перекисного окисления липидов; подавлению спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилуминесценции, определяют антиоксидантные свойства препарата, что так необходимо у больных с септическими состояниями.

Поскольку развитие любого иммунного ответа начинается с клеток моноцитарно-макрофагальной системы, продуцирующих цитокины, которые обладают плейотропным эффектом, то нормализация под влия-

нием Полиоксидония их функциональной активности ведет и к нормализации клеточного и гуморального ответа на патоген. Так, в частности, при введении Полиоксидония совместно с низкими дозами антигена происходит усиление синтеза антител к этому антигену в 5–10 раз по сравнению с контролем. Важно отметить, что такое усиление можно наблюдать у животных с генетически детерминированным слабым ответом на данный антиген [6]. Таким образом, Полиоксидоний® обладает способностью приводить в движение все факторы защиты организма от инфекционных агентов, данное движение распространяется естественным путем так, как это происходит при развитии иммунного ответа в организме, и его интенсивность существенно зависит от исходного функционального состояния иммунной системы человека [6].

Основной нишей его использования являются ВИД [1].

Наиболее сложная ситуация складывается в хирургии. Она связана с тем, что хирургический стресс является причиной индукции ВИД, но часто в хирургию уже попадают больные иммунокомпрометированные как за счет основного заболевания, так и за счет фармакотерапии, которую они получают по поводу своих заболеваний. Состояние иммунной системы имеет большое значение для защиты организма от инфекций. Главная задача противoinфекционной системы защиты – элиминировать инфекционные агенты, сохранив о них память для более быстрого и эффективного реагирования в случае повторного заражения.

Доказательная база

М.И.Карсонова и соавт. продемонстрировали его эффективность в предоперационное применение, что позволило существенно снизить развитие гнойно-септических осложнений, особенно при операциях на толстом кишечнике, где велик риск их развития [8].

Наибольшее количество неблагоприятных исходов, связанных с инфицированием и развитием гнойно-септических осложнений, отмечается у больных СД. Оно одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в мире. Осложнением этого заболевания является развитие патологии сосудов нижних конечностей, приводящее к ампутации. Эпидемиологические исследования показали, что примерно 6–30% больных СД после первой ампутации подвергаются ампутации второй конечности в течение 1–3 лет. Ко времени ампутации смерть наступает уже в 10% случаев. В течение 5 лет после ампутации уровень смертности возрастает: 30% пациентов умирают в течение года, 50% – в течение 3 лет и 70% – в течение 5 лет после ампутации. Одной из основных причин неблагоприятного течения послеоперационного периода у больных СД является развитие инфекционных осложнений. Повышенная восприимчивость больных СД к инфекциям обусловлена двумя группами факторов: снижением противoinфекционной защиты, связанной как с патогенезом самого заболевания, так и с развитием вторичного снижения иммунологической реактивности, а также и местными причинами снижения противoinфекционной защиты. Уменьшение иммунологической реактивности связано с угнетением функций полиморфноядерных лейкоцитов: нарушение миграции, фагоцитоза, внутриклеточного киллинга, хемотаксиса, а также с нарушением функций макрофагов и лимфоцитов [9]. Снижение местной противoinфекционной защиты часто обусловлено макро- и микрососудистыми осложнениями, развитием автономной невропатии, а также отсутствием адекватного контроля гликемии [10].

Т.И.Гришина и соавт. продемонстрировали в своей работе, что предоперационное применение Полиоксидония в комплексной терапии почти в 3 раза снижает частоту ампутаций стопы у больных СД с ее язвенно-некротическими поражениями. А.Т.А.Зеленина,

А.Б.Земляной и соавт. показали, что включение в послеоперационном периоде препарата Полиоксидоний® в терапию пациентов с синдромом диабетической стопы с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей способствует уменьшению воспалительной реакции в области послеоперационных ран, переходу раневого процесса во вторую фазу, что определяет выраженное сокращение площади раневой поверхности. Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе уменьшения раневой поверхности, является его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Включение Полиоксидония в комплексную терапию развившихся хирургических инфекций способствует более быстрому очищению раны от гнойно-некротических масс, ускоряет ее эпителизацию и заживление. Все это ведет к существенному снижению количества потребляемых антибиотиков и сокращению числа койко-дней. В силу наличия детоксицирующих и антиоксидантных свойств Полиоксидоний® особенно эффективен при токсико-септических состояниях, где его целесообразно назначать капельно, внутривенно, ежедневно в течение первых 2–3 дней и далее через сутки [11].

Учитывая, что Полиоксидоний® обладает не только иммуномодулирующим действием, но и детоксицирующими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими эффектами, его использовали в комплексной терапии ожоговых больных и пациентов с острым панкреонекрозом [12, 13].

Особенности строения молекулы Полиоксидония, характеризующиеся высоким молекулярным весом и наличием на его поверхности большого количества разных активных групп, активно адсорбирующих циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, определяют антиоксидантные свойства препарата, проявляющиеся снижением концентрации токсических веществ в крови.

Именно этим фармакологическим эффектом объясняется выраженный антиоксидантный эффект Полиоксидония у больных с ожогами. Ожоговая токсемия обусловлена действием циркулирующих в крови токсических веществ разного происхождения. При токсемии отмечается повышение в крови как бактериальных токсинов, так и продуктов перекисного окисления, трансаминаз, белков острой фазы, циркулирующих иммунных комплексов. На фоне использования Полиоксидония в комплексной терапии острой фазы ожоговой болезни в сравнение с контрольной группой отмечено достоверное уменьшение этих показателей, что сопровождалось снижением лихорадки, улучшением общего состояния пациентов, уменьшением гнойно-септических осложнений и совершенствованием репаративных процессов в ране [12].

Несмотря на применение современных технологий, в диагностике и лечении панкреатита летальность остается неизменно высокой (4,3–5,5%), достигая при деструктивных формах 28–80%. Острый панкреатит (ОП) сопровождается крайне тяжелым эндо-

токсикозом, развитием полиорганной недостаточности и гнойно-некротических осложнений на соответствующих стадиях процесса. Прогноз при панкреонекрозе зависит как от объема поражения поджелудочной железы, распространенности гнойно-некротического процесса в самом органе и окружающих тканях, так и от степени иммунных нарушений у пациента. Благодаря проведенным научным исследованиям были получены сведения о патогенетических механизмах развития ОП. Было показано, что при ОП основную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Увеличение количества продуктов ПОЛ приводит к развитию необратимых изменений, являющихся основой фрагментации и разрушения мембран, гибели клеток. Развивающиеся нарушения иммунной системы у пациентов с ОП значительно усугубляют течение заболевания и ухудшают его прогноз. В.Л.Аверкиев и соавт. в своей работе изучил механизмы и эффективность использования Полиоксидония в комплексной терапии ОП. Он сравнил СТ, СТ в сочетании с плазмаферезом и СТ в сочетании с Полиоксидонием. Он продемонстрировал, что в 100% случаев при остром панкреонекрозе в 1-е сутки заболевания отмечаются лабораторные признаки иммуносупрессии: лимфопения (25%), снижение CD3+, CD4+, CD8+,

ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ

Полиоксидоний®

Азоксимера бромид



ЗДОРОВЫЙ
ИММУНИТЕТ-
СКАЖИ
БОЛЕЗНЯМ
НЕТ!

**ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ,
ОСОБЕННО У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ПАЦИЕНТОВ***

- Высокий профиль безопасности и результаты, подтверждающие эффективность препарата с точки зрения доказательной медицины
- Возможность применения при разных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести, в том числе у пациентов с аутоиммунной, аллерго- и онкопатологией
- Хорошая совместимость с другими лекарственными препаратами
- Побочное действие не выявлено
- Широкая линейка форм выпуска



НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ
Препараты будущего – сегодня

www.polyoxidonium.ru
Телефон горячей линии:
8 (495) 410-66-34



Реклама

* В.А. Булгаков, ФГБУН ИЦБД

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

Эффективность Полиоксидония в комплексном лечении пациентов с панкреонекрозом (В.Л.Аверкиев и соавт., 2002)			
Показатель	СТ	СТ + Полиоксидоний®	СТ + плазмаферез
Летальность, %	52	23,1	42,8
Количество койко-дней	48,4	37,8	45,3
Гнойно-септические осложнения, %	92	43,9	75

CD19+ более 50%; уровня сывороточных иммуноглобулинов (Ig) на 25%, отмечается увеличение малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в 2,5 раза, молекул средней массы (МСМ) в 1,5 раза, С-реактивного белка (СРБ) в 12 раз, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в 8 раз. На фоне только базисной терапии на протяжении всего послеоперационного периода сохраняются высокий уровень маркеров эндотоксикоза и явления иммуносупрессии. Включение в комплекс терапии плазмафереза уменьшает признаки эндотоксикоза: отмечается снижение маркеров эндотоксикоза на 3–5-е сутки, но наряду с этим сохраняются признаки иммуносупрессии, и отмечается снижение сывороточных Ig на 28%. А при использовании в комплексе терапии Полиоксидония происходит не только снижение маркеров эндотоксикоза: МДА, ДК, МСМ на 30%, СРБ в 6 раз, ЛИИ в 2,5 раза, но и нормализуется иммунологическая супрессия: увеличение абсолютного количества лимфоцитов на 7-е сутки в 1,5 раза; нормализация уровня CD3+, CD4+ на 7–14-е сутки и увеличение CD19+ к 14-м суткам на 20%, уровня IgA, IgM, IgG на 20–80%. Результаты сравнения эффективности СТ, СТ в сочетании с Полиоксидонием или плазмаферезом представлены в таблице.

Назначение Полиоксидония в комплексное лечение пациентов с панкреонекрозом позволяет значительно снизить – в 2 раза летальность и процент гнойно-септических осложнений, сократить пребывание больного в стационаре, что обусловлено выраженными иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами препарата [13, 14].

Аналогичные результаты по использованию Полиоксидония в комплексной терапии хирургических больных получили и другие исследователи. Его применение в комплексной терапии сепсиса, гнойно-септических процессов разной локализации, перитонита, тяжелых гнойно-раневых инфекций и т.п. позволяет снизить летальность более чем в 2 раза, уменьшить частоту гнойно-септических осложнений и сократить длительность госпитализации, восстановить нарушенные функции иммунной системы у этих пациентов [15–17].

В нашем отделении более 20 лет иммуномодулятор Полиоксидоний® используется в комплексном лечении больных с хроническим рецидивирующим фурункулезом, как в стадию обострения, так и в стадию ремиссии. У 71,1% пациентов с фурункулезом имеются нарушения фагоцитарного звена иммунитета, что выражается в снижении внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов, дефектах образования активных форм кислорода. Нарушения внутриклеточных бактерицидных механизмов фагоцитов могут быть обусловлены разными причинами (дефекты НАДФН-оксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, миелопероксидазы и пр.). Результатом дефектов этого типа является незавершенный фагоцитоз и как следствие – рецидивирующие бактериальные инфекции, в том числе и хронический рецидивирующий фурункулез.

Для процессов, обусловленных бактериальными возбудителями, характерны изменения в фагоцитарном и гуморальном звеньях иммунной системы. При этом адекватный ответ иммунной системы на острое воспаление, обусловленное бактериальным агентом, заключается в повышении показателей, характеризующих поглотительную и переваривающую способность фагоцитов, а также в увеличении уровней IgA, IgM и IgG. В

противоположность этому при вторичной иммунной недостаточности отмечаются снижение показателей фагоцитоза и гипогаммаглобулинемия. При этом количественное соотношение иммунокомпетентных клеток может сильно варьировать, и одним из показателей для назначения иммуномодуляторов может служить выраженное снижение количества зрелых Т-клеток. При хроническом течении инфекционно-воспалительного процесса изменения в иммунном статусе могут отсутствовать, либо выявляется истощение макрофагально-моноцитарного звена и антителообразования, что, как и в случае острого бактериального воспаления, сопровождается снижением показателей фагоцитоза и гипогаммаглобулинемией. Как правило, после применения Полиоксидония у таких больных происходило восстановление их функциональной активности. Также совершалось восстановление иммунорегуляторного индекса при его исходном нарушении. При применении Полиоксидония у больных в стадию обострения фурункулеза наблюдались уменьшение признаков интоксикации, инфильтрации фурункулов, более быстрая их регрессия. Наблюдение в течение 2 лет выявило стойкую ремиссию заболевания у 44,6% больных [18].

Многочисленные клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность применения Полиоксидония с учетом его многогранности фармакологического действия у больных с аутоиммунными заболеваниями [19–21]. Показанием для применения Полиоксидония при аутоиммунных заболеваниях являются не аутоиммунный процесс, а развитие инфекционных процессов на фоне иммуносупрессивной терапии, осложняющих течение основного заболевания. При аутоиммунном тиреоидите использование Полиоксидония не предотвращает риск развития гипотиреоза и не влияет на синтез аутоантител, что подтверждает его безопасность использования при наличии патологии аутоиммунного генеза [19].

Многолетний опыт использования Полиоксидония у больных со снижением противомикробной защиты, будь то острые или хронические ситуации, свидетельствует о его безопасности и высокой эффективности. Это скорее всего связано с тем, что данный иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток: нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, от которых зависит элиминация возбудителя.

Усиление их функциональной активности дает положительный эффект при многих этиологически неродственных заболеваниях, сопровождающихся снижением противомикробной защиты: туберкулез, СД, хронический фурункулез, гнойно-септические осложнения в хирургической практике, ожоги, онкопатология и др. [7, 22].

Сказанное демонстрирует и подтверждает целесообразность использования иммуномодулятора Полиоксидония в комплексной терапии больных хирургического профиля, так как многолетний опыт доказал высокую клиническую эффективность для профилактики и лечения хирургических инфекций.

Литература

- Хаитов РМ, Пинегин БВ. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология. 2000; 1: 61–4.
- Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. РМ.Хаитова, НИ.Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия. *Лечащий врач*. 1999; 2: 63–9.
4. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Междисциплинарные аспекты применения иммуномодулирующей терапии в клинической практике. *Иммунотерапия: руководство*. Под ред. Р.М.Хаитова, Р.И.Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000; 1: 9–16.
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 1999; 3: 3–6.
7. Пинегин Б.В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000; 1: 27–8.
8. Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунопрофилактика и иммунотерапия хирургических инфекций. *Практикующий врач*. 1998; 12: 9–12.
9. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26 (3, 4): 259–65.
10. Зеленина Т.А., Земляной А.Б., Глазанова Т.В. Применение препарата Полиоксидоний R в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. *Хирургия*. 2014; 10.
11. Гришина Т.Ю., Станулис А.И., Жданов А.В., Хаев А.В. Лечение гнойно-септических осложнений у больных диабетом. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000; 1: 47–8.
12. Гординская Н.А. и др. Влияние полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. *Иммунология*. 2002; 6: 363–5.
13. Тарасенко В.С., Латышева Т.В., Проскуряков В.Е., Аверкиева Л.В. Применение полиоксидония при панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2002; 7 (1): 181–336.
14. Аверкиева В.Л. Эффективность Полиоксидония в комплексной терапии панкреонекроза. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
15. Бутаков А.А., Потютко М.Ю. Применение Полиоксидония при генерализованных формах хирургических инфекций. Применение иммуномодулятора Полиоксидония в хирургической практике (в помощь практическому врачу). СПб., 2004; с. 7–8.
16. Козлов Ю.А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний. *Terra Medica Nova* 2005; 1: 38–41.
17. Потютко М.Ю. Клинико-иммунологическая оценка применения нового иммуномодулятора Полиоксидоний в комплексной терапии гнойно-септических осложнений у хирургических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 1996; с. 28.
18. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Эффективность полиоксидония при некоторых формах первичных иммунодефицитов (ОВИН) и вторичных иммунодефицитных состояниях. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000; 1: 41–3.
19. Мановицкая А.В., Латышева Т.В. Существует ли возможность коррекции аутоиммунного тиреоидита иммуномодуляторами, в частности полиоксидонием? *Рос. аллергол. журн*. 2007; 6.
20. Гришина Т.И. Лечение гнойно-септических осложнений у больных диабетом. Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний. М., 2003; с. 46–7.
21. Гришина Т.И., Ларина В.Н. и др. Применение полиоксидония в комплексной терапии ревматоидного артрита. *Иммунология*. 2002; 6: 365–70.
22. Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000; 1: 21–41.

* —————