

Коррекция местного иммунитета в лечении хронических воспалительных заболеваний глотки

Профессор Н.Л. Кунельская, Ю.В. Лучшева,
Е.С. Янюшкина, П.Л. Чумаков

ГБУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии» ДЗМ, Москва

Эпителиальный покров верхних дыхательных путей осуществляет задержку микробов и вирусов от проникновения их внутрь. В условиях нормально функционирующей иммунной защиты при наличии зрелых факторов воспаления патологические изменения в эпителиальной выстилке завершаются восстановлением структурной целостности эпителия или формированием иммунной реакции с продукцией антител. При различных отклонениях в системе иммунного гомеостаза происходит формирование различных вариантов затяжного и хронического воспаления, при котором меняется структурная организация самого органа.

Важнейшим фактором неспецифической защиты в системе местного иммунитета является нормальная выработка слизи, которая механически затрудняет доступ микробов к клеткам эпителия небных миндалин и задней стенки глотки. Ряд соединений, секретирующихся в составе слизи, например полисахариды, могут блокировать микробные рецепторы, ответственные за адгезию. Как известно, без адгезии микроба к эпителиальной клетке не может начаться инфекционный процесс. К неспецифическим факторам естественной резистентности относится выработка серозными железами таких бактерицидных веществ, как лактоферрин, лизоцим, способных лизировать клеточные стенки микробов. В осуществлении мукоцилиарного транспорта слизи определенную роль играют клетки фагоцитарного ряда, осуществляющие фагоцитарное и контактное разрушение патогена.

Неспецифические факторы составляют первый «эшелон», который далее кооперируется со специфическими факторами защиты, а именно с антигенспецифическими реакциями лимфоидной ткани небных миндалин и лимфоидных образований на задней стенке глотки, что является отражением функционирования местного иммунитета. Важную роль в обеспечении неспецифической защиты играет также воспалительная реакция в месте внедрения возбудителя, сопровождающаяся миграцией воспалительных клеток в патологический очаг и образованием различных воспалительных медиаторов [6].

Ведущим звеном в реализации местного иммунитета являются секреторные антитела, т.е. специфические иммуноглобулины классов А и М, сцепленные с секреторным компонентом – гликопротеином, который секретируют клетки респираторного эпителия. Доказано, что секреторные иммуноглобулины классов А и М имеют местное происхождение и являются совокупным продуктом клеток, входящих в состав слизистой оболочки, а именно местных эпителиальных клеток,

бокаловидных клеток респираторного эпителия и плазматических клеток собственной пластинки, которые играют роль местных иммунопродуцентов.

Секреторный иммуноглобулин класса А отличается от циркулирующих в крови иммуноглобулинов того же класса присутствием секреторного компонента (SC) и j-пептида. Основная функция j-пептида заключается в связывании мономерных молекул IgA в димеры и полимеры. Кроме того, SC-пептид защищает молекулу иммуноглобулина А от протеолитической дегградации, т.е. от литического действия местной микробной флоры.

Секреторные антитела – sIgA и sIgM – образуют первую линию иммунологической защиты слизистой оболочки небных миндалин [10]. Их биологическая функция заключается в инактивировании, связывании антигенов путем блокады соответствующих поверхностных рецепторов бактерий. Другим предполагаемым механизмом, связанным с sIgA независимо от комплемента, является его способность ускорять фагоцитоз.

Экологическая ниша, какой является слизистая оболочка, покрывающая полость ротоглотки и, в частности, небные миндалины, имеет специфические особенности. Микроорганизмы могут проникать сюда беспрепятственно, поэтому здесь имеются сложные ассоциации сожительствующих микробов. Установлено, что первичное проникновение бактерий в ротовую полость происходит при прохождении плода по родовым путям. Первоначальная микрофлора представлена лактобациллами, энтеробактериями, коринебактериями, стафилококками и микрококками, но уже через 2–7 сут. она практически полностью замещается на бактерии, обитающие в ротовой полости матери и персонала родильного отделения [16].

Среди бактериальной флоры, постоянно вегетирующей в небных миндалинах, возбудителями тонзиллита могут быть стрептококки, стафилококки и их ассоциации, а также пневмококки, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

На протяжении многих десятилетий проблема хронического тонзиллита не теряет своей актуальности. Давно доказана огромная роль небных миндалин в формировании мукозального иммунитета у ребенка. У взрослого человека после периода полового созревания в норме происходит процесс инволюции лимфоидной ткани глоточного кольца Вальдейра–Пирогова.

На поверхности миндалин микрофлора полиморфна, в лакунах обнаруживается преимущественно монофлора при хроническом тонзиллите токсико-аллергической формы (ТАФ) II и несомненном преобладании ассоциации патогенных и условно-патогенных микро-

организмов у пациентов с хроническим тонзиллитом ТАФ I. В том же исследовании, проведенном у взрослых пациентов, отмечено явное преобладание *S. viridans*, *S. aureus*, *S. epidermidis* при обеих формах хронического тонзиллита. В 11% случаев получен *S. pyogenes* [8].

Небные миндалины являются идеальным местом для размножения микроорганизмов: наличие глубоких, узких и густо ветвящихся лакун, многократно пронизывающих всю толщу миндалин у детей и взрослых, способствует нарушению опорожнения лакун от патологического содержимого, что является одним из важнейших факторов в патогенезе хронического тонзиллита. Затруднение оттока содержимого крипт часто сопровождается образованием внутрилакунарных спаек, сужением лакун в результате выпячивания их стенок гипертрофированным лимфоидным фолликулом. Сужение, а иногда и полная облитерация устья приводит к колбообразному расширению лакун. Слущивающийся плоский эпителий вместе с лейкоцитами накапливается в лакунах миндалин, превращается в гнойный или казеозный детрит с неприятным запахом, заполняющий лакуны в виде пробок. В пробках миндалин содержится большое количество микроорганизмов.

Характерным клиническим симптомом проявления хронического тонзиллита являются симптомы, обусловленные гнойными или казеозно-гнойными массами, накапливающимися в лакунах миндалин. Эти массы, или «пробки миндалин» – продукт жизнедеятельности патогенной микрофлоры, слущивающегося эпителия лакун, лейкоцитов.

В зависимости от клинической формы хронического тонзиллита применяют консервативное или хирургическое лечение. Консервативное лечение показано при простой форме хронического тонзиллита и ТАФ I степени. Лишь при неэффективности повторных (2–3), тщательно проведенных курсов лечения, следует назначать тонзиллэктомию.

Консервативное лечение хронического тонзиллита должно быть комплексным и этапным, направленным на санацию небных миндалин, осуществляться патогенетически обоснованным применением медикаментозных (противовоспалительные, десенсибилизирующие, иммуностимулирующие, витаминные препараты), физиотерапевтических и других средств, воздействующих на весь комплекс факторов, лежащих в его основе. Курс консервативной терапии проводят 2 раза в год, но при частых рецидивах ангин число курсов может быть доведено до 3–4.

Хронический фарингит является одним из самых распространенных заболеваний ЛОР-органов, по обращаемости больных к ЛОР-врачу занимает одно из первых мест. Заболеваемость им составляет 78% и неуклонно возрастает в различных возрастных и профессиональных группах [2,5,9,12,13,17]. Это полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется наличием воспалительных и дистрофических изменений слизистой оболочки глотки. Часто является не самостоятельным, а сопутствующим другим заболеваниям, в т.ч. хроническому тонзиллиту.

В многочисленных работах отмечено, что причиной фарингита могут быть острые воспалительные заболе-

вания как микробного, так и вирусного происхождения. При изучении микробного пейзажа слизистой оболочки задней стенки глотки известно, что флора представлена следующими видами: зеленеющий стрептококк, нейссерии, золотистый стафилококк, пневмококк, β-гемолитический стрептококк группы А, эпидермальный стафилококк, клебсиеллы и грамотрицательные палочки. В 90% случаев бактериальная флора задней стенки глотки представлена ассоциациями из 2–3 видов микробов [25].

Имеются работы, посвященные изучению влияния вирусов на развитие хронического фарингита [28,29]. В них отмечается, что в патологии глотки большое значение имеют аденовирусы, что объясняется целым рядом своеобразных свойств: длительным персистированием в лимфоидной ткани, распространением аденовирусных инфекций и спорадических заболеваний. Также авторы отмечают, что вирусы, являясь внутриклеточными паразитами, создают благоприятные условия для изменения реактивности организма и вызывают патологию эпителия слизистой оболочки.

В многочисленных работах подчеркивается, что нередко патогенетическим фактором в развитии хронического фарингита является хронический тонзиллит [18]. Авторы отмечают, что при хроническом тонзиллите ТАФ I и II хронический фарингит обнаруживается чаще. Эти факты согласуются с известным представлением о роли небных миндалин в осуществлении местного иммунитета глотки: глубокие морфологические изменения небных миндалин приводят к ослаблению их функциональной активности и, в результате этого, к снижению защитных свойств слизистой оболочки глотки. Последнее играет решающую роль в развитии хронического фарингита [25].

В многочисленных работах отмечается, что при хроническом фарингите происходит нарушение функционального состояния эпителиального слоя слизистой оболочки глотки, что проявляется усилением процесса слущивания эпителиальных клеток и дистрофическими изменениями. При этом на фоне выраженной воспалительной реакции отмечено угнетение различных факторов, характеризующих состояние местного иммунитета слизистой оболочки глотки [21].

В этой связи одним из направлений в лечении хронических воспалительных заболеваний глотки является стимуляция механизмов местного иммунитета, в частности использование современных **иммуномодуляторов**. При лечении ЛОР-болезней наиболее целесообразным является местное – сублингвальное применение иммуномодулятора.

Одним из таких препаратов является **Полиоксидоний®**. Полиоксидоний® создан в Государственном научном центре Института иммунологии МЗ РФ Р.В. Петровым, Р.М. Хаитовым, А.В. Некрасовым, Р.И. Атауллахановым, Н.Г. Пучковой и А.С. Ивановой. Патент на препарат выдан в 1997 г. [14]. Цепочка полимера-поликатиона, которым является Полиоксидоний®, способна собирать молекулы мембранных белков в кластер, изменяя ионную проницаемость мембраны иммунокомпетентной клетки. Предполагают, что это приводит к активации иммунцитов. Препарат суще-

ственно усиливает миграцию стволовых клеток из костного мозга. Помимо иммуномодулирующего эффекта Полиоксидоний® обладает детоксицирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, обусловленными его полимерной природой и рядом особенностей его химической структуры [1,20,23].

Полиоксидоний® обладает выраженной иммуномодулирующей активностью и, прежде всего, действует на систему врожденного иммунитета (факторы неспецифической защиты организма, доиммунные факторы резистентности к инфекциям): клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях (включая усиление цитотоксичности естественных киллеров). При его воздействии регистрируется усиление продукции провоспалительных цитокинов, то есть цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α – ФНО α и интерферонов).

Препарат активирует синтез указанных цитокинов только при исходно низких или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных уровнях не оказывает влияния или даже несколько снижает продукцию цитокинов. Наряду с активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров происходит усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета.

В конечном итоге **под действием Полиоксидония® активируется вся иммунная система организма**. Данная активация аналогична формированию иммунной реакции в ответ на антигенный (патогенный) фактор [3]. Полиоксидоний® оказывает активирующее действие на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет, действует на все звенья иммунного ответа. Препарат повышает функцию естественных клеток-киллеров только в том случае, если она была исходно понижена. На нормальные уровни цитотоксичности лимфоцитов он влияния не оказывает [15,22].

Одним из главных биологических свойств препарата является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Полиоксидоний® в 1,5–2 раза усиливает способность фагоцитов периферической крови нормальных доноров убивать *S. aureus*, и это усиление носит дозозависимый характер. Препарат обладает способностью активировать кислородозависимые механизмы бактерицидности лейкоцитов [15].

Полиоксидоний® подавляет образование внеклеточных, но стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, от которых зависит гибель бактерии в клетке. Ингибирование образования внеклеточных активных форм кислорода лейкоцитами можно рассматривать как положительный эффект этого иммуномодулятора, так как их избыточное образование лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы.

Полиоксидоний® в определенных дозах обладает способностью стимулировать как спонтанный, так и ин-

дуцированный синтез провоспалительных цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами [15]. Известно, что цитокины являются одними из главных активаторов функциональной активности фагоцитарных клеток [15,19,22,27]. При этом он ведет себя как истинный иммуномодулирующий препарат, то есть усиливает образование ФНО только у лиц с исходно пониженным или средним уровнем синтеза цитокина и не оказывает влияния или даже несколько понижает продукцию у лиц с исходно повышенным его синтезом. Вероятно, способность Полиоксидония® индуцировать образование и провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α) и противовоспали-

Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ: ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛОР	ГИНЕКОЛОГИЯ УРОЛОГИЯ	ПЕДИАТРИЯ
ИММУНОЛОГИЯ	ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ	АЛЛЕРГОЛОГИЯ
ХИРУРГИЯ	ДЕРМАТОЛОГИЯ	ТЕРАПИЯ

Применение Полиоксидония® способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов;
- купированию болевого синдрома;
- сокращению сроков лечения;
- ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований;
- нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей;
- увеличению длительности ремиссии.



Реклама

Полиоксидоний®
Включен в перечень ЖНВЛС
(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)
*Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства

Группа Компаний
ПЕТРОВАКС
Препараты будущего – сегодня

тельных цитокинов лежит в основе его иммуномодулирующего эффекта.

Антиоксидантные свойства Полиоксидония[®], возможно, предотвращают повреждение ДНК лимфоцитов и гранулоцитов, вызванное различными токсикантами [7].

Исследования показывают, что Полиоксидоний[®] можно назначать как после, так и перед приемом антибиотиков или противовирусных препаратов, но наиболее эффективно его назначение одновременно с этиотропными препаратами. В этом случае по возбудителю наносится «двойной» удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма [26].

Полиоксидоний[®] выпускается в трех лекарственных формах: лиофилизированный порошок во флаконах или ампулах, содержащих 3 мг или 6 мг Полиоксидония[®], для приготовления раствора для инъекций или интраназального и сублингвального введения, таблетки 12 мг для сублингвального применения и суппозитории 0,006 г и 0,012 г.

Препарат хорошо переносится, не обладает местнораздражающим действием, побочными эффектами, митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает алергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

В.П. Вавилова с соавт. (2002) предложили интраназальную терапию Полиоксидонием[®] детей, часто болеющих ОРВИ на фоне хронического аденоидита (40 детей в возрасте 3–6 лет) с учетом характера поражения лимфоглочного кольца (нейтрофильно-макрофагальный вариант). У детей, страдающих хроническим аденоидитом с гнойным экссудатом, Полиоксидоний[®] применялся местно эндоназально в течение 10 дней. Проспективное наблюдение в течение 3,5 мес. подтвердило эффективность иммуномодулятора в плане становления местного иммунитета респираторного тракта, нормализации микробного пейзажа носоглотки и улучшения клинической картины с уменьшением размеров гипертрофированной глоточной миндалины.

Оказалось, что при применении Полиоксидония[®] местно происходит снижение провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) при повышении содержания ИЛ-4 и sIgA в секрете слизистых оболочек. Представленные данные показывают перспективность создания новой лекарственной формы Полиоксидония для лечения заболеваний ЛОР-органов и стимуляции местного иммунитета верхних дыхательных путей [20].

В связи с этой тенденцией в 2008 году в ГБУЗ МНПЦО ДЗМ проведено исследование эффективности и безопасности применения Полиоксидония[®] в лечении хронического тонзиллита. Полиоксидоний[®] применялся в таблетках 12 мг сублингвально в дозе 24 мг/сут за 30 мин. до еды по 1 таблетке 2 раза в сутки ежедневно в течение 10 дней. Время наблюдения 3 месяца. В исследовании участвовало 56 пациентов с диагнозом хронический тонзиллит, простая форма и хронический тонзиллит ТАФ I. Руководствуясь критериями включения в

исследование, пациенты произвольно распределялись на клиническую (37 пациентов) и контрольную (19 пациентов) группу. В клинической группе проводилось лечение методом промывания антисептиками (мирамистин, хлоргексидин) лакун небных миндалин насадкой на ЛОР-комбайн с вакуумной экстракцией содержимого лакун с курсом в 10 процедур в сочетании с местным применением Полиоксидония[®] таблеток 12 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней. В контрольной группе пациенты получали только курс промывания лакун небных миндалин тем же аппаратом.

За время лечения и наблюдения ни у одного пациента не возникло побочных эффектов, связанных с приемом Полиоксидония[®]. На протяжении всего периода лечения – 10 дней и последующего наблюдения в течение 3-х месяцев не отмечено отрицательной динамики показателей крови и мочи.

Наиболее значимыми и динамичными показателями оказались жалобы на неприятный запах изо рта, наличие гнойных пробок в лакунах небных миндалин. Неприятный запах изо рта беспокоил 21 пациента из 26 пациентов клинической группы, по 4-балльной шкале средний балл составил 1,96, на 10 день лечения – уже только 7 больных, на 3 месяц наблюдения – 3-х пациентов (средний балл 0,15). Изменения претерпели и жалобы на боль в горле (от 1,65 на 1-й день лечения до 0 на 3 месяц наблюдения) и боль в горле при глотании (от 1,69 до 0,04). Жалобы на першение в горле не была значимой (от 0,9 до 0,1).

Основной признак обострения тонзиллита – наличие гнойных пробок в лакунах небных миндалин – беспокоил всех пациентов на момент обращения (2,54 балла), сразу по окончании курса лечения гнойные пробки зафиксированы у 2 пациентов (0,15 средний балл), и через 3 месяца наличие пробок зафиксировано также у двух пациентов, причем у одного из них это было расценено как повторное обострение процесса (на 10 день лечения миндалины были санированы), а у второго пациента, как неэффективность лечения, т.к. и на 10 день терапии пробки в лакунах также имелись.

Наименее значимыми оказались признаки сопутствующего фарингита: гиперемия задней стенки глотки в 1 день лечения имела у 15 больных (0,85) и через 3 месяца у 1 пациента (0,04), гипертрофия гранул и боковых валиков на задней стенке глотки зарегистрирована у 11 пациентов в 1 день (0,58) и у 7 больных через 3 месяца (0,27), наличие отделяемого, стекающего по задней стенке глотки имелось у 5 больных на 1 день (0,27) и отсутствовало у всех пациентов через 3 месяца.

Положительная динамика отмечена со стороны регионарных лимфатических узлов: на 1 день увеличение подчелюстных лимфатических узлов имелось у 18 пациентов, в т.ч. у одного больного до 3 баллов (0,92), на 3 месяц наблюдения у 7 больных отмечалось увеличение подчелюстных лимфатических узлов до 1 балла (0,27).

По мнению пациентов клинической группы, значительное улучшение отметили 15 больных, улучшение состояния – 9 больных, не отметил эффекта от лечения 1 пациент, и ухудшение состояния отметил 1 пациент. По мнению исследователей, значительное улучшение отмечено у 15 больных, улучшение состояния – у 9 боль-

ных, не отмечено эффекта от лечения у 1 пациента, и ухудшение состояния отмечено у 1 пациента.

В лабораторных исследованиях у большинства пациентов (25) клинической группы изменений не зафиксировано. Только у 1 пациента отмечено улучшение показателей лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови. При иммунологическом исследовании слюны, по мнению исследователей, отмечено 1 значительное улучшение показателей, 7 улучшений показателей, 14 без эффекта, 3 анализа с отрицательной динамикой.

У больных контрольной группы в 82% случаев удалось добиться стойкой клинической ремиссии к 10 дню терапии. К этому времени исчезали жалобы, удавалось достичь купирования основных клинических симптомов заболевания. В 8% случаев на 10 сутки терапии еще наблюдалось наличие незначительных клинических проявлений воспалительного характера, выражающихся в умеренной инфильтрации и гиперемии свободного конца передних небных дужек. Однако при этом патологический секрет в лакунах небных миндалин отсутствовал. Необходимо отметить, что в 64% случаев на фоне консервативной терапии хронического тонзиллита значительное облегчение общего состояния, а также купирование основных симптомов заболевания у пациентов данной группы, отмечалось к 7 дню терапии.

Таким образом, можно утверждать, что **местное применение Полиоксидония® при лечении больных хроническим тонзиллитом является эффективным и безопасным.**

Постоянно ведется работа над увеличением биодоступности, а соответственно, и расширением показаний к применению Полиоксидония®. Поэтому создан препарат лонгидаза, который представляет собой комбинацию Полиоксидония® с гиалуронидазой (лидаза). Исследование эффективности применения лонгидазы при экссудативном среднем отите успешно проведено в 2007 г. в ГБУЗ МНПЦО ДЗМ [11].

В целом Полиоксидоний® является уникальным иммуномодулирующим препаратом, сочетающим в себе множество положительных качеств. Полиоксидоний® занял достойное место в арсенале отечественных лекарственных средств и среди иммуномодуляторов, бесспорно, является препаратом первого выбора. Без сомнения, по мере широкого медицинского применения этого препарата клинические показания для его использования будут расширяться, уточняться схемы и дозы его назначения. Но уже сегодня можно с уверенностью сказать, что применение Полиоксидония® позволило существенно повысить эффективность лечения и профилактики ряда заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы [23].

Литература

- Аршинова С.С., Пинегин Б.В., Стаханов В.А., Симонова А.В., Мазуров Д.В., Голубева Н.М., Перевезенцева Е.О. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом легких. // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 35–40.
- Графская Н.А. Лечение хронических фарингитов с учетом микробиоценоза глотки и кишечника. // Дисс. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2000. – 148 с.
- Дьяконова В.А., Дамбаева С.В. и др. Изучение механизма действия иммуномодулятора Полиоксидоний на клеточном и молекулярном уровнях на клетках периферической крови человека в условиях *in vitro* // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т. 8. – №

- С. 32–36.
- Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. – Саратов: СВИБХБ, 2007. – 420 с.
- Зарицкая И.С., Чемеркин А.С. Эффективность препарата Декатилен при лечении лиц с воспалительными заболеваниями глотки. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – № 6. – С. 61–63.
- Каманин Е.И., Панова Н.В. Клинико-иммунологический эффект криохирургического лечения больных хроническим гипертрофическим фарингитом. // Вестн. оториноларингологии. – 2003. – № 4. – С. 58–61.
- Караулов А.В., Ликов В.Ф., Евстигнеева И.В., Кокушков Д.В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 136–137.
- Крюков А.И., Лучшева Ю.В., Баландин А.В., Димова А.Д. Рациональная антибиотикотерапия при ангине и хроническом тонзиллите. // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 4. С. 297–300.
- Крюков А.И., Магомедов М.М., Узденников А.А., Подмазов А.В., Сединкин А.А., Максименко Б.Я. Стрепсилс плюс в лечении воспалительных заболеваний глотки. // Вестн. оториноларингологии. – 1999. – № 1. – С. 51–52.
- Кологривова Е.Н., Руф Е.К., Бобкова Н.В., Лебедев М.П. Клеточный состав осадка смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках. // Цитология. – 2000. – № 5. – С. 441–443.
- Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Янюшкина Е.С. Лонгидаза в местном лечении больных экссудативным средним отитом // Вестник оториноларингологии. Приложение. – 2008. – № 5. – С. 316–317.
- Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки. // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – № 3. – С. 62–64.
- Лучихин Л.А., Полякова Т.С., Гуров А.В. Возможности использования препарата ИРС–19 в оториноларингологии. // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – № 3. – С. 65–67.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли–1,4–этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Пат. РФ № 2073031, 1997.
- Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41–47.
- Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – М. – 1999. – 1184 с.
- Полякова Т.С., Магомедов М.М., Артемьев М.Е., Суриков Е.В., Пальчун В.Т. Новый подход к лечению хронических заболеваний глотки. // Лечащий врач. – 2002. – № 4. – С. 64–65.
- Расулова А.К. Влияние тонзиллэктомии на атрофические и субатрофические фарингиты у больных хроническим тонзиллитом. // Медицинский журнал Узбекистана. – 1968. – № 10. – С. 71–73.
- Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 582 с.
- Романова А.В., Латышева Т.В. Применение полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. // Иммунология. – 2002. – № 6. – С. 372–376.
- Слабая Е.В. Иммунобиологические свойства и клиническая эффективность ФГА– и лазер–индуцированных цитокинов у больных с вторичной иммунной недостаточностью. // Дисс. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1999. – 138 с.
- Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 536 с.
- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Полиоксидоний: новые аспекты применения. // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 36–41.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология. – 2005. – Т. 26. – № 4. – С. 197.
- Цыганов А.И., Фейгин Н.П., Поволоцкий Я.Л., Гуменюк П.В., Тарасюк М.В. Ультразвук и фонофорез в лечении хронических фарингитов. // Вестн. оториноларингологии. – 1979. – № 5. – С. 32–34.
- Шульженко А.Е., Бельченко Л.В., Мановицкая А.В. Применение Полиоксидония у пациентов с эндогенным гипертоническим синдромом // Полиоксидоний в комплексной терапии онкологических заболеваний (в помощь практическому врачу). – СПб., 2004. – С. 21–24.
- Dyakonova V.A., Dambaeva V.A., Dambaeva S.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells // Int. Immunopharmacol. – 2004. – Vol. 15, № 13. – P. 1615–1623.
- Gerber M.A., Randolph M.F., Chanatry J. et al. Once–daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. // J Pediatr 1986; 109: 31–37.
- Gerber M.A. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. // Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 820–4.