

# РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И УХА

В статье отражены вопросы этиопатогенеза и классификации иммунодефицитных состояний. Рассмотрены аспекты назначения иммуотропной терапии. Особое внимание уделено группе препаратов, относящихся к иммуномодуляторам. В статье подробно рассматривается и анализируется клиническая эффективность иммуномодулятора Полиоксидоний®. Приводятся данные о его физико-химическом строении, особенностях применения в оториноларингологии на основании результатов лабораторных и клинических исследований. Сделаны выводы о том, что Полиоксидоний® можно и нужно рассматривать как современный и эффективный препарат для использования в оториноларингологической практике.

**Ключевые слова:** иммунодефицит, иммуномодулятор, Полиоксидоний®, ЛОР-патология.

**A.A. KRIVOPALOV**, PhD in medicine, Senior Scientific Worker, **K.Yu. SCHERBAN**, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia.

## THE ROLE OF MODERN IMMUNOMODULATORS IN TREATMENT AND PREVENTION OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND EAR DISEASES.

The article reflects the issues on etiopathogenesis and classification of immunodeficiency disorders. It also considered the aspects of administration of immunotropic therapy. Particular attention is paid to the immunomodulator group. The article examines in detail and reviews the clinical efficacy of Polyoxidonium® immunomodulator. It describes its physicochemical structure and provides details of its administration in otorhinolaryngology on the basis of laboratory and clinical studies. This brings us to the conclusion that Polyoxidonium® can and should be considered as a modern and effective drug to be used in otorhinolaryngological practice.

**Keywords:** immunodeficiency, immunomodulator, Polyoxidonium®, ENT-pathology.

Современные комплексные медикаментозные методы лечения острых и хронических воспалительных заболеваний в оториноларингологии включают в себя различные комбинации лекарственных препаратов. Не вызывает сомнений тот факт, что при назначении терапии необходимо учитывать состояние и функцию иммунной системы пациента, своевременное выявление нарушений которой служит залогом успешного лечения. В оториноларингологии показанием к назначению иммунотерапии и иммунопрофилактики служат хронические и рецидивирующие инфекции, которые протекают на фоне иммунной недостаточности (ИН) или аллергических заболеваний [1].

Под иммунодефицитным состоянием или ИН подразумевается неспособность иммунной системы распознавать, элиминировать и/или запоминать антигенную структуру чужеродных агентов (прежде всего инфекционных). ИН подразделяется на первичную (врожденную), основанную на генетических дефектах, и вторичную (приобретенную), формирующуюся постнатально под воздействием различных экзо- и эндогенных факторов (ненаследуемых индукторных факторов) и не детерминированную генетически [2].

Иммуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Лечебный эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного. Главной сферой их применения являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в частых рецидивирующих, тяжело поддающихся

лечению инфекционно-воспалительных заболеваниях различной этиологии и любой локализации. К иммуномодуляторам предъявляются следующие требования [3]:

- хорошая совместимость с другими лекарственными препаратами, которые применяются при воспалительных и инфекционных заболеваниях в рамках комплексной терапии либо в связи с сопутствующими заболеваниями;
- высокий профиль безопасности и эффективности;
- возможность использования у пациентов с аллергическими заболеваниями;
- возможность применения в любой возрастной группе;
- возможность применения при любой сопутствующей патологии любой степени тяжести у данного пациента;
- наличие разных лекарственных форм для наиболее быстрой доставки иммуномодулятора в область назначения.

К наиболее перспективным и эффективным иммуотропным средствам относятся иммуномодуляторы из группы химически чистых [4].

В настоящее время широко применяется в клинической практике отечественный препарат Полиоксидоний® (Азоксимера бромид, Azoximer bromide; ООО НПО «ПЕТРОВАКС ФАРМ»), обладающий выраженной, клинически подтвержденной активностью.

Полиоксидоний® – это физиологически активное соединение с молекулярной массой 100 кДа. По своей химической структуре он является сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбокситетил)-1,4-этиленпиперазиния бромидом с молекулярной массой 80 кДа [5].

Начиная с 1983 г., группой авторов под руководством Р.В. Петрова детально изучался механизм действия Полиоксидония® на все звенья иммунной системы [6]. Уже в 1996 г. он был разрешен к применению в России, а с 2004 г. – в ряде стран СНГ и Евросоюза. Согласно распоряжению Правительства РФ, с 2007 г., Полиоксидоний® включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [7].

Физико-химические свойства Полиоксидония®:

- водорастворимость;
- резкое увеличение полярности (дипольный момент 5А против 0,65А исходного полиамина);
- способность к деструкции на низкомолекулярные фракции и к выведению из организма;
- способность к связыванию и выведению из организма высокорекреационных веществ (яды, токсины, металлы, радикалы);
- универсальность в качестве носителя вакцинных антигенов и лекарственных средств.

Одним из главных биологических свойств Полиоксидония® является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Полиоксидоний® действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов.

Полиоксидоний® обладает способностью стимулировать как спонтанный, так и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: IL-1β, IL-6, TNFα, α- и γ-интерферона.

Развитие иммунного ответа начинается с антигенпредставляющих клеток, к которым относятся клетки моноцитарно-макрофагальной системы, и так как цитокины, продуцируемые этими клетками, обладают плейотропным эффектом, то усиление под влиянием Полиоксидония® их функциональной активности в условиях целостного организма, ведет к активации и клеточного и гуморального иммунитета. В условиях *in vivo* Полиоксидоний® обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. Он приводит в движение все факторы неспецифической и специфической защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы, и это движение распространяется естественным путем – при развитии иммунного ответа в организме [7].

Детоксицирующий эффект Полиоксидония® объясняется особенностями строения молекулы – большим количеством активных групп на его поверхности, которые интенсивно адсорбируют циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, снижая концентрацию токсических веществ в крови. Нормализация синтеза про- и противовоспалительных цитокинов под воздействием Полиоксидония® обеспечивает противовоспалительное действие препарата. Антиоксидантный эффект Полиоксидония® обусловлен [7]:

- способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала;
- уменьшением концентрации каталитически активного двухвалентного железа, приводящей к ингибции перекисного окисления липидов;
- подавлением спонтанной и индуцированной люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции, что так необходимо при гнойно-септических состояниях.

Целый ряд выполненных клинических исследований Полиоксидония® позволяет добавить к иммуномодулирующим, антиоксидантным, детоксицирующим, мембранопротекторным эффектам препарата еще и интерферониндуцирующие свойства [8, 9].

В оториноларингологической практике при инфекционно-воспалительных заболеваниях Полиоксидоний® применяют внутримышечно, интраназально, сублингвально, либо как составляющее звено комплексной терапии, либо в виде монотерапии. Препарат показан при острых и хронических вирусных,

бактериальных и грибковых инфекциях ЛОР-органов: риносинуситах, аденоидитах, гипертрофии глоточной миндалины [9, 10]. Включение в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов показано при патологии лимфоидного глоточного кольца, в первую очередь при хроническом тонзиллите, рассматриваемом как классический пример вторичного иммунодефицитного состояния. С точки зрения возможного применения Полиоксидония® при тонзиллярной патологии заслуживают внимания результаты исследований, показавших распространенность и характер иммунных нарушений у больных хроническим тонзиллитом: нарушение в системе естественных киллеров, снижение уровня секреторного иммуноглобулина А (S IgA) и лизоцима в ротоглоточном секрете, угнетение фагоцитарной активности [11–13]. Учитывая механизм иммуномодулирующего эффекта Полиоксидония®, предполагающего воздействие на факторы клеточного и гуморального иммунитета, исследования в данном направлении следует считать актуальными и перспективными.

Хорошо известна высокая клиническая эффективность применения препарата Полиоксидоний® в виде внутримышечных инъекций или ректальных свечей у пациентов с острыми и хроническими инфекциями, в т. ч. с патологией респираторного тракта. Препарат включен в лечебно-диагностический алгоритм при патологии ЛОР-органов, одобренный Департаментом здравоохранения Правительства Москвы.

На базе ЛОР-отделения ГКБ №70 при участии кафедры клинической иммунологии МГМСУ была проведена оценка клинической эффективности таблетированной формы иммуномодулятора Полиоксидоний® на фоне традиционной классической терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Цели исследования – изучение безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии больных воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, разработка оптимальной схемы применения препарата у больных данной категории и обоснование целесообразности использования Полиоксидония® в форме таблеток для рассасывания по 12 мг в комплексной терапии у пациентов с острыми заболеваниями ЛОР-органов.

Исследование проведено у 27 пациентов с острым течением процесса, которые получали Полиоксидоний® по определенным схемам.

Первая группа больных (12 человек) получала препарат по 12 мг/сут однократно сублингвально.

Вторая группа больных (15 человек) получала препарат по 12 мг 2 р/сут (утром и вечером) сублингвально. Обе группы больных получали адекватную заболеванию базисную терапию (по показаниям оперативное лечение, антибиотики, антигистаминные препараты, дезинтоксикационная терапия). В качестве группы сравнения были проанализированы результаты лечения аналогичных по клинике больных, получающих только базисную терапию (30 человек).

Всех больных лечили стационарно в отделении болезней уха, горла и носа ГКБ №70. Критериями диагностики были: клинические, рентгенологические, клинико-лабораторные исследования, которые проводили до начала терапии и через 1–2 дня после ее окончания.

Клинические критерии эффективности лечения:

- стойкое снижение температуры тела и отсутствие других признаков интоксикации;
- отсутствие или достоверное снижение интенсивности кашля, болей в горле, отсутствие или снижение болей и выделений из ушей;
- восстановление качественно-морфологических характеристик слизистой оболочки глотки и/или уха при визуальном осмотре;
- отсутствие гиперемии, отека, налетов и т. д. при визуальном осмотре уха, слизистой оболочки глотки и миндалин;
- нормализация лабораторных показателей.

Полученные результаты анализировали и сравнивали с результатами лечения в группе больных, получающих базисную терапию: операционное лечение, антибактериальную терапию, антигистаминные препараты, обезболивающую и дезинтоксикационную терапию.

Полиоксидоний® (таблетки 12 мг) у больных с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов не вызвал побочных эффектов ни в одном из случаев, переносимость препарата оценена как хорошая.

При оценке эффективности терапии учитывали выраженность клинической симптоматики и интоксикации, болевого синдрома при пальпации околоушной области, наличие и характер отделяемого из ушей, а также изменения показателей периферической крови.

Анализ полученных результатов позволил выявить явные преимущества применения Полиоксидония® у пациентов данной категории. Так, исчезновение болевых ощущений, локальных проявлений воспаления, нормализация температуры тела и формулы крови отмечалась у пациентов, лечившихся Полиоксидонием®, в сроки от 2 до 5 дней, в то время как при традиционной терапии эти сроки составляли 6–17 дней от начала лечения. Следует отметить, что в случае необходимого оперативного вмешательства время и качество заживления были значительно лучше в группе больных, получавших лечение Полиоксидонием®. Нормализация формулы крови особенно быстро происходила при использовании дозировки 12 мг 2 р/сут по сравнению с применением схемы 12 мг 1 р/сут. Оптимально применение Полиоксидония® в виде таблеток для рассасывания в течение 10 дней [14].

В ходе 10-дневного открытого контролируемого рандомизированного исследования, проведенного в рамках клинических испытаний оценки эффективности применения Полиоксидония® в профилактике ОРЗ и гриппа на базе кафедры эпидемиологии и тропических болезней с курсом социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ГОУ ВПО «ОрГМА», 360 часто болеющих ОРЗ пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет были разделены на 4 группы: 1 контрольная и 3 опытные.

Всем больным, включенным в исследование, проводилось клиническое обследование (физикальные и лабораторные исследования). Последующее наблюдение за больными и выявление у них случаев ОРЗ проводились в течение 5 мес.

У всех больных также диагностированы сопутствующие заболевания: хронический бронхит – у 154 (44%), хронический фарингит – у 26 (7%), лекарственная аллергия – у 24 (7%), бронхиальная астма – у 8 (2%), хронические синуситы – у 19 (5%), хронический тонзиллит – у 80 (22%), поллинозы – у 16 (4%), хронический пиелонефрит – у 18 (5%), хронический гепатит С – у 4 (1%), ревматоидный артрит – у 11 (3%).

В контрольную группу были включены 90 человек, получавших витаминотерапию.

В опытных группах Полиоксидоний® назначался на 10 дней в различной дозировке: в 1-й – 24 мг/сут, во 2-й – 36 мг/сут, в 3-й – 48 мг/сут.

Контрольная группа принимала поливитаминный комплекс в течение 10 дней. Оценка результатов исследования проводилась по следующим клиническим критериям: сравнивалось количество заболевших и не заболевших острыми респираторными заболеваниями за исследуемый период времени в каждой группе. Полученные результаты сравнивались с результатами контрольной группы. Анализ безопасности применения препарата проводился на основании оценки побочных реакций (аллергические реакции, зуд, жжение, недомогание, головная боль, отрицательная динамика гематологических и иммунологических параметров). Гематологические показатели оценивались по изменениям показателей клинического анализа крови до и после лечения. В ходе исследования выявлено, что ни в одном случае применения Полиоксидония® курсом до 40 таблеток не было отмечено ни местных, ни общих побочных реакций. Также не было

выявлено отрицательной динамики гематологических параметров. Пациенты после проведенного в течение 10 дней лечения находились под наблюдением 8–10 нед.

В контрольной группе больных, получавших поливитаминный комплекс, также не было отмечено ни местных, ни общих побочных реакций.

Профилактическая эффективность Полиоксидония® определялась в соответствии с количеством заболеваний в той или иной группе по сравнению с контрольной.

Использование Полиоксидония® в различных группах выявило различную эффективность его профилактического действия. Наибольшая эффективность была выявлена при использовании дозы 24 мг/сут (2-я группа). В данной группе индекс эффективности составил 4,11; показатель защищенности – 75,75%. У больных, получавших 36 мг/сут Полиоксидония®, индекс эффективности составил 2,24; показатель защищенности – 55,35%. При применении 48 мг Полиоксидония® в сутки индекс эффективности составил 2,31; показатель защищенности – 56,69%. Статистически значимых различий в эффективности Полиоксидония® во 2-й и 3-й группах не выявлено.

Средние величины показателей гемоглобина, лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, СОЭ в группах до лечения не были изменены по отношению к норме и не менялись в процессе лечения.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- применение Полиоксидония® в таблетированной форме у часто и длительно болеющих острыми респираторными инфекциями не сопровождается нежелательными реакциями или побочными явлениями;
- препарат хорошо переносится, не вызывая раздражающего или общетоксического действия, нарушения лабораторных показателей;
- прием Полиоксидония® (24, 36 и 48 мг/сут в течение 10 дней) позволил повысить эффективность профилактики ОРЗ у часто болеющих по сравнению с применением поливитаминного комплекса;
- выявлен максимальный индекс эффективности препарата при использовании 24 мг/сут в течение 10 дней;
- применение Полиоксидония® в качестве средства неспецифической профилактики острых респираторных заболеваний экономически оправданно и выгодно с позиций фармакоэкономической эффективности [15].

В отделе ЛОР-патологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы наблюдались 15 часто болеющих детей – 9 мальчиков и 6 девочек в возрасте от 3 до 8 лет с различной аллергической патологией (атопический дерматит, бронхиальная астма, сезонный и круглогодичный аллергический ринит). Дети наблюдались амбулаторно на базе КДО ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Причиной первичного обращения были различные острые воспалительные заболевания ЛОР-органов (риниты, отиты, аденоидиты, фарингиты). Все пациенты были из группы ЧБД. На фоне применения препарата Полиоксидоний® в составе комплексной терапии острого инфекционно-воспалительного заболевания и в качестве неспецифической иммунопрофилактики за 1,5 года были отмечены уменьшение количества эпизодов обострения аллергопатологии, снижение восприимчивости детей к острым респираторным инфекциям (уменьшилось число эпизодов ОРЗ), удлинение продолжительности ремиссии хронического инфекционного процесса (аденоидита и хронического тонзиллита) и снижение количества осложнений ОРВИ (евстахиитов, отитов, синуситов и т.д.), что в конечном итоге привело к значительному снижению уровня заболеваемости в наблюдаемой группе детей [16].

Исследование, проведенное в Тверском государственном медицинском университете, показало, что субингаляльное ежедневное применение препарата Полиоксидоний® в дозе 24 мг/сут приводит к существенному снижению заболеваемости гриппом и

ОРЗ у иммунокомпрометированных детей и подростков в возрасте 12–16 лет (у всех пациентов имелись в анамнезе заболевания ЛОР-органов, а частота ОРЗ составляла не менее 4 раз в год, причем заболевания отличались длительным течением с развитием осложнений). Через 8 мес. после проведенной иммунокорригирующей терапии по результатам исследований во всех опытных группах отмечалась четкая положительная динамика по частоте развития гриппа и ОРЗ. 79% детей и более выходили из статуса часто и длительно болеющих. Обнаружено, что применение препарата Полиоксидоний® ликвидирует состояние дисгаммаглобулинемии и несколько снижает повышенную функциональную активность лейкоцитов, что характерно для детей из группы длительно и часто болеющих [17].

В 2016 г. были проанализированы результаты исследований II и III фазы по оценке эффективности и безопасности сублингвального применения препарата Полиоксидоний® (таблетки 12 мг) в составе комплексной терапии при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет [19].

В этих двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях приняли участие 228 пациентов. Доказано, что включение препарата в комплексную терапию ОРЗ и гриппа у детей способствует сокращению лихорадочного периода (в среднем на 20 ч по сравнению с группой плацебо) и позволяет добиться положительной динамики в лечении в более сжатые сроки. Через 6 мес. после окончания лечения у детей в группе, принимавшей Полиоксидоний®, отмечалось сокращение в 2 раза частоты ОРЗ в сравнении с группой, принимавшей плацебо.

Высокая клиническая эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов, продемонстрированные в этих исследованиях, стали основанием для внесения изменений в инструкцию по применению таблетированной формы Полиоксидоний®. Теперь таблетки рекомендованы для профилактики и комплексного лечения ОРЗ и гриппа детям с 3-х лет [20].

ЛОР-клиника ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимир-

ского» имеет большой опыт применения Полиоксидоний® как в амбулаторных, так и в стационарных условиях при различной инфекционной патологии верхних отделов дыхательных путей и уха. Препарат применяется и в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух, среднего уха, носоглотки, в т. ч. и у детей при хроническом аденоидите, гиперплазии глоточной миндалины и при сочетании хронического аденоидита и хронического тонзиллита. Следует отметить, что у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу ЛОР-патологии, скорость заживления и его качество значительно выше, чем у больных, получавших стандартную терапию. По данным лабораторных методов исследования, у всех больных наблюдались снижение лейкоцитоза и уменьшение палочкоядерного сдвига после терапии по сравнению с исходным уровнем, а также увеличение процентного содержания моноцитов периферической крови и тенденция к увеличению уровня гемоглобина. Отмечалось повышение функциональной активности нейтрофилов. По данным клиники, использование Полиоксидоний® в лечении больных с различной инфекционной патологией верхних отделов дыхательных путей и уха сокращает количество осложнений, присоединение вторичной инфекции, рецидивы заболевания. Не менее важным является тот факт, что препарат синтетический, не содержит антигенов животного или растительного происхождения, поэтому может применяться даже у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом [18].

Таким образом, отечественный препарат Полиоксидоний® можно и нужно рассматривать как эффективное средство комплексного действия. Полиоксидоний® является уникальным иммуностимулирующим средством (активатором фагоцитоза, индуктором интерферона и выработки антител) с выраженным противовоспалительным и детоксицирующим действием. Наличие нескольких форм выпуска и возможность местного применения делают препарат незаменимым в оториноларингологической практике. Высокая эффективность и хороший профиль безопасности препарата позволяют рекомендовать Полиоксидоний® для широкого клинического применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Вторичные иммунодефицитные состояния – междисциплинарная проблема. Дискуссия продолжается. Медицинский форум. Эффективная фармакотерапия, 2016, 1: 78-90.
4. Иммунотерапия. Руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
5. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М., Петров Р.В. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Патент № 2073031.
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. Лусс Л.В. Полиоксидоний® – современный препарат для эффективной иммуностимулирующей терапии заболеваний, протекающих с дисфункциями иммунной системы. Эффективная фармакотерапия, 2015, 20: 16-22.
8. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний®: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление, 2004, 3(3): 41-47.
9. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А., Павленко С.А., Филиппова Т.В., Милькова Т.Ю., Августан Л.А. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний® в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. Иммунология, 2003, 24(1): 43-46.
10. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология, 2003, 4: 196-202.
11. Морозова С.В. Применение иммунокорригирующего препарата Полиоксидоний® при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов. РМЖ, 2010, 18(24): 1453-1456.
12. Кочетова С.В., Фисенко А.П., Богдашин И.В., Константинова Н.П. Изучение активности естественных киллеров у больных хроническим тонзиллитом и хронической пневмонией. Вестник оториноларингологии, 1987, 2: 33-36.
13. Мухомедзянова Л.В., Андриянова И.В., Вахрушев С.Г. Динамика функциональных показателей небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения. Российская оториноларингология, 2004, 4: 135-138.
14. Гришина Т.И., Соколова Л.Ф., Ларина В.Н. Клиническая эффективность новой пероральной лекарственной формы Полиоксидоний® в комплексной терапии больных воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Consilium Medicum, 2008, 10: 106-108.
15. Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидоний® для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. Врач, 2007, 12: 43-46.
16. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Кулагина М.И., Пакина В.Р., Яновский В.В., Мачулин А.И. Целесообразность применения иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей с аллергической патологией. Медицинский совет, 2015, 15: 30-33.
17. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидоний®. Иммунология, 2005, 4: 215-217.
18. Мустафаев Д.М., Егоров В.И. Иммуномодулирующая терапия в ЛОР-практике. Медицинский совет, 2016, 18: 94-100.
19. Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Consilium Medicum. Педиатрия, 2017, 2.
20. Инструкция по применению препарата Полиоксидоний® (азоксимера бромид), таблетки.