

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМУНОФАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М.,
Бикметова Н.Р.

Башкирский государственный медицинский университет, клиничко-диагностическая лаборатория, г. Уфа

Резюме. Проведенное обследование 105 больных внебольничной пневмонией с тяжелым и средне-тяжелым течением заболевания показало, что включение имунофана и полиоксидония в комплексную терапию оказывает выраженное положительное воздействие на клиническое течение заболевания и нормализацию иммунного статуса. Под влиянием иммунокорректирующей терапии имунофаном и полиоксидонием у больных внебольничной пневмонией нормализуются показатели клеточного иммунитета и неспецифической резистентности, что является обоснованием клинической и иммунологической эффективности иммуномодуляторов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, имунофан, полиоксидоний.

Mukhamadieva L.R., Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Bikhmetova N.R.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF IMUNOFAN AND POLYOXIDONIUM IN COMBINED THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Abstract. A study was carried out in hundred-five patients with severe or mid-severe clinical course of community-acquired pneumonia. Clinical observations showed that introduction of Imunofan and Polyoxidonium within combined therapeutic regimen administered to the patients, exerts a pronounced positive effect upon clinical course of disease and normalization of immune characteristics. Due to immunocorrective treatment with Imunofan and Polyoxidonium, the patients with community-acquired pneumonia, exhibited a distinct trend to earlier normalization of both cellular and humoral immunity indexes. This result provides further proofs for efficient treatment with immunomodulatory drugs, e.c., by means of Imunofan and Polyoxidonium. (*Med. Immunol., vol. 11, N 1, pp 57-62*)

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из актуальных проблем современной медицины в связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью [6, 9, 11]. Ежегодно в России ВП заболевают около 1,5 млн человек, что свидетельствует о большом медицинском и социально-экономическом значении данной патологии [9].

В патогенезе ВП ведущую роль играют массивная и вирулентная инфекция, воздействие

токсинов микробов, снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободно-радикального окисления [1, 7], следовательно, лечение ВП должно быть комплексным, затрагивающим все звенья патогенеза, в том числе иммунологическое. В этой связи представляет интерес клиничко-иммунологическая оценка эффективности препаратов с доказанной иммуномодулирующей активностью, таких как полиоксидоний и имунофан в лечении тяжелых форм внебольничной пневмонии.

На сегодня имеется положительный опыт использования полиоксидония и имунофана в комплексном лечении ряда тяжелых хронических инфекционно-воспалительных процессов (туберкулеза, хронического лимфолейкоза, гепатитов, псориаза, ВИЧ-инфекции) [5, 8].

Адрес для переписки:

*Мухамадиева Ляйсан Рамилевна
Республика Башкортостан,
450022, г. Уфа, ул. Акназарова, 24, кв. 53.
E-mail: leisyanae@mail.ru*

Однако данные об эффективном применении этих препаратов в лечении острых инфекций нижних дыхательных путей у взрослых отсутствуют, имеются лишь единичные сведения об их назначении при пневмонии у детей раннего возраста [3, 10].

Если учесть роль перекисного окисления в патогенезе воспаления, то положительным односторонним эффектом указанных иммуномодуляторов является антиоксидантная активность, что позволяет применить их в комплексной терапии ВП [6].

В то же время имеются и некоторые особенности влияния препаратов на различные звенья иммунологической защиты – более выраженный антиоксидантный эффект полиоксидония [4], опосредованная активация НК клеток иммунофаном [4].

Исходя из вышеизложенного, целью данной работы явилось клинико-иммунологическое обоснование использования и оценка эффективности иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами внебольничной пневмонии.

Материалы и методы

Проведено обследование 105 больных ВП в возрасте от 17 до 60 лет, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 5 г. Уфы. Диагноз пневмонии и степень ее тяжести определялись в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмонологов [2]. При госпитализации всем обследованным согласно стандартам международного общества пульмонологов назначалась антибактериальная терапия, включающая аминопенициллины, цефалоспорины II-IV поколения, макролиды, альтернативные группы антибиотиков (фторхинолоны).

Обследование больных проводили в соответствии с республиканскими медико-экономическими стандартами. Верификация возбудителей ВП осуществлялась микроскопическими и бактериологическими методами.

Иммунологическое обследование проводилось дважды – в день поступления в стационар и в динамике через 10 дней после начала лечения.

В зависимости от иммунотропной терапии больные ВП со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания (105 пациентов) были распределены на 3 группы:

I группа – 25 больных, получавших в комплексном лечении иммуномодулятор иммунофан с 3-4 дня пребывания в стационаре, в дозе по 50 мкг/мл внутримышечно, один раз в сутки, через день, в течение 10 дней;

II группа – 35 пациентов, которым в комплексной терапии назначался полиоксидоний

с 3-4 дня пребывания в стационаре, в дозе 6 мг, внутримышечно, один раз в сутки, через день, в течение 10 дней;

для оценки клинико-иммунологической эффективности указанных иммуномодуляторов была выделена III группа (контроль) – 45 пациентов с ВП, получавших стандартную терапию (без применения иммунокоррекции), – сопоставимая с основными группами по полу, возрасту и степени тяжести.

Для сравнительной оценки иммунологических показателей в исследовании использовались результаты обследования 20 здоровых доноров.

В процессе иммунологического мониторинга использовали комплекс исследований:

I. Оценку фагоцитарной активности проводили в тесте с латексом с подсчетом фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [Меньшиков В.В., 1987]. Для анализа кислородозависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов использовался тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) спонтанный и индуцированный частицами латекса с вычислением индекса активации [Нагоев Б.С., 1983; Лебедев К.А. и др., 1990].

Содержание С-реактивного протеина (СРБ), С3, С4 компонентов комплемента определяли методом иммунотурбидиметрии (наборы реагентов «Tina-quant», Roche Diagnostics Corporation, USA) на биохимическом анализаторе Hitachi-902.

II. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе Epics XL фирмы «Coulter» [Сибиряк С.В. и др., 1997; Хайдуков С.В., 1998; Байрамгулов Ф.А. и др., 2001], при этом определялись основные маркеры иммунокомпетентных клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺).

III. Гуморальные факторы иммунитета оценивали по концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G на биохимическом анализаторе Hitachi-902, методом иммунотурбидиметрии (наборы реагентов «Tina-quant», Roche Diagnostics Corporation, USA). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля (мол. м. 6000 Da) [Гудина Р.В., 1988].

IV. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-6; TNF α определялся иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем (ООО «Протеиновый Контур-Тест», Санкт-Петербург).

Статистическая обработка цифровых данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 6» StatSoft, USA. Определяли среднюю арифметическую (M), стандартную

ошибку средней арифметической (m). Оценку значимости различий средних арифметических проводили с использованием критерия Стьюдента (t) и уровня значимости (P). Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируя клинические проявления ВП, мы выделили синдромы, наиболее часто встречающиеся у наших пациентов: синдром интоксикации и общевоспалительных изменений у 101 (95,8%) человека, поражения легочной ткани у 105 (100%) больных, симптомы бронхита у 103 (98,3%) пациентов.

У всех больных ВП со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, находившихся под нашим наблюдением в стационаре, выявлены изменения показателей неспецифической резистентности, клеточного и гуморального звеньев иммунитета (табл. 1).

Как видно из таблицы, у больных до проведения иммунокорректирующей терапии выявлены определенные иммунологические отклонения: так, со стороны неспецифической резистентности это подтверждалось достоверным снижением

фагоцитарной активности нейтрофилов: фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса ($p < 0,05$), на фоне статистически значимого повышения показателей НСТ ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, свидетельствует о недостаточной поглотительной активности фагоцитов и высоком уровне выработки активных форм кислорода.

Угнетение клеточного иммунитета проявилось в снижении зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов-индукторов ($CD4^+$), цитотоксических клеток ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$), натуральных киллерных клеток ($CD16^+$), иммунорегуляторного индекса (ИРИ), наиболее выраженным у пациентов с тяжелым течением.

При анализе показателей гуморального звена иммунитета отмечалось достоверное повышение уровня ЦИК, умеренное снижение концентрации IgG, IgM, повышение IgA.

Выраженные изменения цитокинового статуса были выявлены у наших пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. Так, уровень провоспалительных цитокинов IL-6, TNF α был повышен в 10 и 30 раз соответственно.

Таким образом, результаты первичного иммунологического исследования больных выявили дисбаланс иммунного ответа в начальные сроки

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВП ДО ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОКОРРЕКТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Показатели	До лечения (n = 105)	Здоровые (n = 20)
CD3 ⁺ , %	57,47±3,09*	71,23±1,18
CD3 ⁺ x 10 ⁹ /л	1,21±0,28	0,93±0,02
CD4 ⁺ , %	41,74±2,94	45,52±0,61
CD4 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,8±0,09	0,93±0,02
CD8 ⁺ , %	23,6±2,31	24,23±0,55
CD8 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,55±0,09	0,54±0,02
CD4/CD8,	1,41±0,17*	2,03±0,1
CD19 ⁺ , %	10,98±2,13	12,55±0,36
CD19 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,2±0,06	0,26±0,01
CD16 ⁺ , %	7,8±0,12*	11,24±0,53
CD16 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,11±0,06	0,26±0,01
IgG, г/л	10,8±1,09	12,5±0,68
IgM, г/л	1,75±0,41	1,85±0,88
IgA, г/л	3,54±0,45	2,88±0,31
ФИ, %	25,35±5,27***	50,8±1,85
ФЧ	3,21±0,44*	5,85±0,43
НСТ, спонт., у.е.	0,3±0,01*	0,1±0,01
НСТ, стим., у.е.	0,32±0,01*	0,15±0,01
Индекс стимуляции	1,2±0,01	1,5±0,01
IL-4, пг/мл	136,4±14,7***	30,6±6,18
IL-6, пг/мл	52,35±13,55***	5,5±2,3
TNF α , пг/мл	46±8,7**	1,5±0,35
ЦИК, у.е.	97,4±15,43**	31,8±3,3
СРБ, мг/дл	10,54±3,94***	0,5±0,01
С3, г/л	1,62±0,12	1,35±0,1
С4, г/л	0,24±0,02	0,25±0,03

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

заболевания, то есть угнетение способности адекватно реагировать на антигенную стимуляцию, более выраженное у больных с тяжелой формой ВП, маркерами которой являются высокие уровни СРБ, IL-4, IL-6, TNF α . Указанные нарушения явились основанием для проведения иммунокоррекции в комплексной терапии пациентов.

Иммунологический мониторинг в группе с применением иммунофана и III контрольной группе больных с ВП (через 10 дней лечения) выявил однонаправленную положительную динамику показателей естественной резистентности (натуральные киллеры), гуморального и клеточного иммунитета в обеих группах (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что на фоне проведенной пациентам I группы терапии иммунофаном отмечалось достоверное снижение ЦИК, СРБ, имелась тенденция к повышению CD3⁺, CD4⁺CD8⁺, ФИ, иммунорегуляторного индекса, концентрации IgG, IgM. При этом указанные изменения были более выражены, чем в контрольной группе (без иммунокоррекции).

Значения сывороточных цитокинов на фоне лечения достоверно снижались в обеих группах больных пневмонией, в то же время на фоне применения иммунофана через 10 дней снижение по-

казателей воспалительных интерлейкинов шло значительно активнее ($p < 0,01$), чем в контрольной группе.

Анализ иммунологических показателей пациентов II группы, получавшей полиоксидоний, в динамике (через 10 дней лечения), выявил достоверное ($p < 0,05$) повышение относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов, увеличился ФИ, иммунорегуляторный индекс, отмечался значимый рост ($p < 0,05$) CD16⁺ NK-клеток, наблюдалась тенденция к повышению IgM, IgG, более выраженная по сравнению с показателями III группы (стандартная терапия).

Иммунологический мониторинг показателей сывороточных цитокинов в III группе показал достоверное снижение IL-6, TNF α , IL-4 по сравнению с исходными значениями, хотя уровни их оставались выше показателей здоровых лиц. Однако, как и в случае применения иммунофана, при назначении полиоксидония, динамика снижения провоспалительных цитокинов была более выраженной у пациентов, получавших иммуномодулятор, в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), получавшей традиционную терапию (табл. 3).

При сравнении эффективности иммунофана и полиоксидония последний проявил большую

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИМУНОФАНОМ

Показатели	До лечения (n = 70)	После лечения иммунофаном (n = 25)	После традиционной терапии (n = 45)	Здоровые (n = 20)
CD3 ⁺ , %	57,47±3,09	70,23±1,3	65,2±2,03	71,23±1,18
CD3 ⁺ x 10 ⁹ /л	1,21±0,28	0,93±0,02	0,86±0,09	0,93±0,02
CD8 ⁺ , %	22,44±2,85	27,03±0,92	30,95±2,35	24,21±0,55
CD8 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,55±0,09	0,47±0,02	0,54±0,02	0,54±0,02
CD4 ⁺ , %	42,29±2,82	44,56±1,3	43,2±2,03	45,52±0,61
CD4 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,8±0,09	0,87±0,02	0,8±0,09	0,93±0,02
CD4/CD8	1,41±0,17	1,89±0,24	1,57±0,16	2,03±0,01
CD19 ⁺ , %	10,98±2,13	11,55±2,16	9,54±1,09	12,55±0,36
CD19 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,2±0,06	0,22±0,03	0,18±0,02	0,26±0,01
CD16 ⁺ , %	7,8±0,12	13,5±2,7	13,47±2,64	11,24±0,53
CD16 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,11±0,06	0,19±0,07	0,23±0,04	0,26±0,01
НСТ-тест, спонт., у.е.	0,3±0,01	0,12±0,001	0,13±0,001	0,1±0,01
НСТ-тест, стим., у.е.	0,32±0,01	0,15±0,01	0,16±0,001	0,15±0,01
Индекс стимуляции	1,217±0,03	1,13±0,031	0,913±0,01	1,5±0,01
ЦИК, у.е.	97,4±15,43	64,09±6,03	76,23±10,95	31,8±3,3
ФЧ	3,21±0,44	3,75±0,29	3,6±0,25	5,85±0,43
ФИ, %	25,35±5,27	37,33±5,88	27,85±0,03	50,8±1,85
IgG, г/л	10,8±1,09	12,58±1,6	11,22±1,35	12,5±0,68
IgA, г/л	3,54±0,45	2,74±0,43	2,86±0,43	2,88±0,31
IgM, г/л	1,75±0,41	1,95±0,36	1,61±0,21	1,85±0,88
IL-4, пг/мл	136,4±14,7	78,5±22,7*	106±32,7	30,6±6,6
IL-6, пг/мл	52,35±13,55	8,4±3,8**	59,16±3,08	5,5±2,3
TNF α , пг/мл	46±8,7	42,18±15,6	46,09±8,6	1,5±0,35
СРБ, мг/дл	10,54±3,94	1,127±0,01*	3,12±0,67	0,5±0,01
С3, г/л	1,62±0,12	1,54±0,1	1,41±0,1	1,35±0,1
С4, г/л	0,24±0,02	0,22±0,03	0,19±0,03	0,25±0,03

Примечание. Статистическая значимость различий I и III групп: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

иммунологическую направленность в отношении CD16⁺ NK-клеток (рис. 1).

Таким образом, на основании иммунологического обследования больных с ВП при средне-тяжелом и тяжелом течении заболевания выявлена недостаточная активность факторов естественной резистентности, дисбаланс клеточных и гуморальных механизмов защиты на фоне выраженной активации провоспалительных механизмов межклеточного взаимодействия (цитокинов).

При проведении иммунологического мониторинга не выявлено достоверного роста большинства показателей клеточного и гуморального иммунитета, хотя закономерное течение воспалительного процесса логически требовало роста как минимум значения иммуноглобулинов и маркеров Т- и В-лимфоцитов. Данный факт в сочетании с выявленными в результате обследования данными, характеризующими сохраняющуюся на фоне лечения значительную активацию факторов межклеточного взаимодействия (цитокинов, белков острой фазы воспаления), наличие высокого уровня ЦИК, свидетельствует о развитии у пациентов с ВП определенных дефектов иммунного ответа, обусловленных как действием этиологического фактора, так и некоторой исходной иммунокомпрометированностью, что особенно ярко проявлялось при тяжелом течении заболевания.

Выявленная нами положительная динамика показателей естественной резистентности, клеточного иммунитета на фоне применения имунофана и полиоксидония согласуется с литературными данными, посвященными эффективности действия данных препаратов при других заболеваниях [4, 5]. Более выраженная иммунологическая активность полиоксидония в отношении CD16⁺ NK-клеток, может быть обусловлена фармакологическими особенностями препарата, заявленными производителем (прямое воздействие на естественные киллеры) [8].

Ранее проведенные нами исследования показали, что в крови больных ВП имеет место длительное сохранение высоких значений IL-6, TNF α , пропорциональные степени тяжести заболевания. Выявленная нами тенденция к снижению уровня воспалительных цитокинов в крови на фоне лечения имунофаном и полиоксидонием подтверждает иммуномодулирующее влияние указанных препаратов на течение ВП, свидетельствует об их клинико-иммунологической эффективности.

Клиническое наблюдение показало, что у больных с ВП, получавших в комплексной терапии как имунофан, так и полиоксидоний, уже после 2-3 инъекций констатировалось значительное улучшение общего состояния, нормализация температуры, уменьшение, а затем исчезновение

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЕМ

Показатели	До лечения (n = 80)	После лечения полиоксидонием (n = 35)	После традиционной терапии (n = 45)	Здоровые (n = 20)
CD3 ⁺ , %	57,47±3,09	73,16±2,43*	65,2±2,03	71,23±1,18
CD3 ⁺ x 10 ⁹ /л	1,21±0,28	1,41±0,14	0,86±0,09	1,54±0,04
CD4/CD8	1,41±0,17	1,8±0,13	1,59±0,18	2,03±0,01
CD8 ⁺ , %	22,44±2,85	25,03±0,92	30,95±2,35	24,21±0,55
CD8 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,55±0,09	0,57±0,02	0,54±0,02	0,54±0,02
CD4 ⁺ , %	42,29±2,82	45,56±1,3	43,2±2,03	45,52±0,61
CD4 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,8±0,09	0,93±0,02	0,86±0,09	0,93±0,02
CD16 ⁺ , %	7,8±0,12*	18,91±5,3*	13,47±2,64	11,24±0,53
CD16 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,11±0,06	0,27±0,07	0,23±0,04	0,26±0,01
CD19 ⁺ , %	10,98±2,13	11,87±2,16	9,54±1,09	12,55±0,36
CD19 ⁺ x 10 ⁹ /л	0,2±0,06	0,23±0,03	0,18±0,02	2,03±0,01
ЦИК, у.е.	97,4±15,43	56,09±6,03	76,23±10,95	31,8±3,3
ФЧ	3,21±0,44	4,05±0,29	3,6±0,25	5,85±0,43
ФИ, %	25,35±5,27	35,35±5,27	27,85±0,03	50,8±1,85
IgG, г/л	10,8±1,09	13,0±1,3	11,22±1,35	12,5±0,68
IgA, г/л	3,54±0,45	3,88±0,5	2,86±0,43	2,88±0,31
IgM, г/л	1,75±0,41	1,88±0,3	1,61±0,21	1,85±0,88
IL-4, пг/мл	136,4±14,7	64,2±31,09*	106±32,7	30,6±6,6
IL-6, пг/мл	52,35±13,55	36,71±11,2*	59,16±3,08	5,5±2,3
TNF α , пг/мл	46±8,7	38,4±5,76*	46,09±8,6	1,5±0,35
СРБ, мг/дл	10,54±3,94	0,93±0,06*	3,12±0,67	0,5±0,01
С3, г/л	1,62±0,12	1,53±0,06	1,41±0,1	1,35±0,1
С4, г/л	0,24±0,02	0,23±0,03	0,19±0,03	0,25±0,03

Примечание. Статистическая значимость различий I и III групп: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

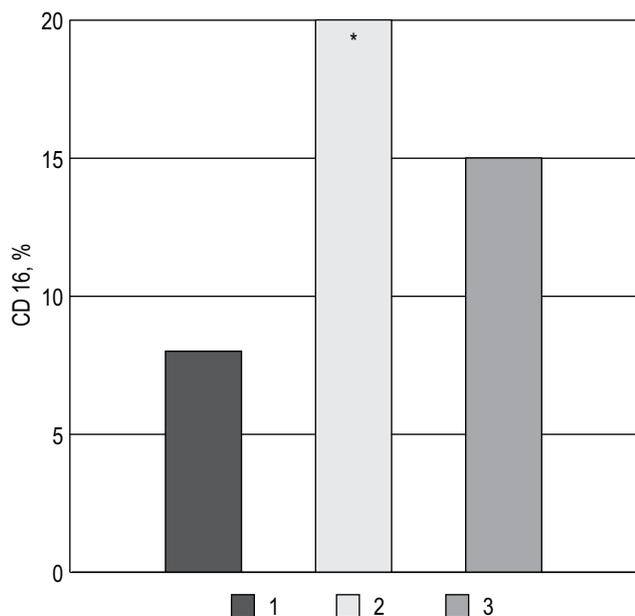


Рисунок 1. Сравнительная эффективность имунофана и полиоксидония в комплексной терапии ВП

Примечание: 1 – до лечения; 2 – после лечения полиоксидонием; 3 – после лечения имунофаном.

Статистическая значимость различий I и II групп: * – $p < 0,05$.

одышки, кашля, хрипов в легких, тахикардии и других симптомов болезни, тогда как у группы больных ВП, получавших только традиционное лечение, заметное улучшение общего состояния и обратное развитие клинических симптомов болезни наступало на 3-5 суток позже.

Выводы

1. У больных с тяжелыми формами внебольничной пневмонии имеет место неадекватность иммунных механизмов защиты, следовательно, включение иммуномодуляторов в состав комплексной терапии ВП клинически и иммунологически обосновано.

2. Использование препаратов имунофана и полиоксидония в комплексной терапии ВП повышает эффективность антибактериальной терапии, приводит к нормализации факторов неспецифической резистентности, показателей клеточного звена иммунитета, сопровождается положительной клинической динамикой и может быть рекомендовано в комплексной терапии ВП.

3. Препарат полиоксидоний при назначении его в комплексной терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами ВП показал большую иммуномодулирующую активность в отношении клеточных механизмов иммунитета.

Список литературы

1. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология: Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 321 с.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практич. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Сост. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Страчунский Л.С. – М., 2003. – 53 с.
3. Галанина А.В. Терапевтический и иммуномодулирующий эффекты полиоксидония при пневмонии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2002. – 19 с.
4. Гришина Т.И., Полякова И.Н., Рвачева А.В., Ларина В.Н., Летынская Е.В., Петрович Е.А. Проблемы иммуотропной терапии: новые перспективы // Фарматека. – 2000. – № 4. – С. 19-22.
5. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / Под ред. В.И. Покровского – М.: ПРАМИНКО, 1998. – 120 с.
6. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний // Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. – М.: Экономика и информатика, 2002. – С. 67-93.
7. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2007. – 376 с.
8. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 23-38.
9. Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 233-238.
10. Усенко Д.В. Клинико-иммунологические особенности, эндокринные нарушения и эффективность имунофана при острой пневмонии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 12 с.
11. British Thoracic Society guidelines for the management of communiti-acquired pneumonia in adults // Thorax. – 2001. – Vol. 56, Suppl. 4. – P. 1-64.

поступила в редакцию 18.06.2008

отправлена на доработку 06.07.2008

принята к печати 12.01.2009