Вестник оториноларингологии
2019, Т. 84, №6, с. 118-131
https://doi.org/10.17116/otorino201984061118

Vestnik Otorinolaringologii
2019, vol. 84, №6, pp. 118-131
https://doi.org/10.17116/otorino201984061118

Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта

© А.В. БУРКИН[1], В.М. СВИСТУШКИН[2], Г.Н. НИКИФОРОВА[2], А.С. ДУХАНИН[3]

[1]ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Россия, 123182;
[2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия, 119991;
[3]ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, 117997

Резюме

Введение. В составе комплексной терапии заболеваний респираторного тракта применяются иммуномодуляторы. Большой научный и практический интерес представляет систематизация накопленных данных по использованию глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП).
Цель исследования — исследовать данные об эффективности и безопасности ГМДП в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта.
Материал и методы. Поиск публикаций выполнялся в научной электронной библиотеке (НЭБ), Google Scholar, ScienceDirect, библиотеке Кокрейновского сообщества, Pubmed/MEDLINE и в поисковых системах. Оценивался уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований.
Результаты. В результате скрининга было отобрано 17 полнотекстовых публикаций по результатам 13 проспективных клинических исследований с удовлетворительным методологическим качеством (включая одно слепое плацебо-контролируемое исследование). Продемонстрирована эффективность ГМДП при ОРВИ, гриппе, рецидивирующих инфекциях респираторного тракта, риносинусите и хроническом тонзиллите.
Обсуждение. Важным преимуществом является то, что значительная часть исследований выполнена с участием детской популяции. Поскольку использование ГМДП в комплексной терапии позволяет существенно снизить потребление антибиотиков (часто необоснованное), представляется оправданным оценить фармакоэкономику затрат на ведение взрослых пациентов с заболеваниями респираторного тракта. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят улучшить понимание места ГМДП в терапии различных нозологий.
Заключение. Применение ГМДП в комплексной терапии заболеваний респираторного тракта позволяет быстрее достичь клинического эффекта, уменьшить количество рецидивов, удлинить безрецидивный период, а также потенцировать действие антибактериальной терапии (если она необходима), снизив потребность в антибиотиках.

Ключевые слова: глюкозаминилмурамилдипептид, острые респираторные вирусные инфекции, тонзиллит, риносинусит, систематический обзор.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Буркин А.В. — e-mail: burkin.1959@mail.ru
Свистушкин В.М. — e-mail: vms@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7414-1293
Никифорова Г.Н. — e-mail: gn_nik_63.1959@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2892-6054
Духанин А.С. — e-mail: das03@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-2433-7727
Автор, ответственный за переписку: Буркин А.В. — e-mail: burkin.1959@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):118-131. https://doi.org/10.17116/otorino201984061118

Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of respiratory tract diseases

© A.V. BURKIN[1], V.M. SVISTUSHKIN[2], G.N. NIKIFOROVA[2], A.S. DUKHANIN[3]

[1]Federal State Budgetary Institution Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia, 123182;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, 119991;
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, 117997

Abstract

Introduction. Immunomodulators are used as part of a comprehensive therapy of respiratory tract diseases. The systematization of the accumulated data on the use of glucosaminylmuramyldipeptide (GMDP) has great scientific and practical interest.
Purpose. To study the data on the effectiveness and safety of GMDP in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract.
Materials and methods. Literature search was carried out in Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane library, Pubmed/MEDLINE and search engines. The level of evidence reliability and methodological quality of researches were assessed.
Results. 17 full-text publications were selected based on the results of 13 prospective clinical trials with acceptable methodological quality (including one blind placebo-controlled trial). The effectiveness of GMDP in acute respiratory viral infections, influenza, recurrent respiratory tract infections, rhinosinusitis and chronic tonsillitis was demonstrated.
Discussion. An important advantage is that a significant part of the studies was performed with the participation of the child population. Since the use of GMDP in multiple therapy significantly reduces antibiotic consumption (often unjustified). It seems rea-

sonable to estimate the pharmacoeconomic costs of managing adult patients with respiratory tract diseases. Further research can improve understanding of the role of GMDP in the treatment of various medical conditions.
Conclusion. The use of GMDP in the treatment of respiratory tract diseases makes it possible to faster achieve a clinical effect, reduce the number of relapses, lengthen the relapse-free period, as well as to potentiate the effect of antibacterial therapy (if necessary), reducing the need for antibiotics.

Keywords: glucosaminylmuramyldipeptide, GMDP, ORVI, tonsillitis, rhinosinusitis, systematic review.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Burkin A.V. — e-mail: burkin.1959@mail.ru
Svistushkin V.M. — e-mail: vms@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7414-1293
Nikiforova G.N. — e-mail: gn_nik_63.1959@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2892-6054
Dukhanin A.S. — e-mail: das03@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-2433-7727
Corresponding author: Burkin A.V. — e-mail: burkin.1959@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Burkin AV, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dukhanin AS. Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of respiratory tract diseases. *Vestnik Otorinolaringolii*. 2019;84(6):118-131. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino201984061118

Введение

К заболеваниям респираторного тракта относят бронхиальную астму, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), а также инфекционные заболевания респираторного тракта, которые являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями [1—4]. На фоне снижения смертности от астмы и ХОБЛ во взрослой популяции стран со средним и высоким уровнем доходов, что связано со снижением распространенности курения и внедрением клинических рекомендаций, в которых подчеркивается необходимость использования эффективных средств контроля, включая ингаляционные стероиды, на первый план выступают инфекционные заболевания респираторного тракта [5—7]. Они накладывают значительное экономическое бремя на здравоохранение, в частности являются основной причиной невыхода по болезни на работу или учебу [2, 5, 6]. Также они могут быть ассоциированы с обструктивным бронхитом и другими заболеваниями, снижающими качество жизни и имеющими серьезный прогноз [7, 8].

К основным разновидностям инфекционных заболеваний респираторного тракта относятся острые респираторные заболевания (ОРЗ), риносинусит и тонзиллит. Симптомы обычно включают повышение температуры тела, насморк, заложенность носа, кашель, чиханье, боль в горле, головную боль и общее недомогание [2]. ОРЗ в основном являются самоограничивающимися заболеваниями. Большинство этих инфекций являют собой острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), поскольку вызваны вирусами [2, 9].

Большой проблемой в ведении пациентов с ОРЗ является нерациональное применение антибиотиков [2, 10—12]. Между тем чрезмерное назначение антибиотиков является дорогостоящим, повышает риск развития побочных эффектов и является одним из основных факторов, способствующих возникновению антибиотикорезистентности [12, 13].

Другой проблемой является скептическое отношение части общества к вакцинации от гриппа. Массовая иммунизация населения против данного заболевания респираторного тракта обладает доказательной базой, проводится во многих странах и приводит к положительному эффекту, но все еще является недооцененной [14].

В этих условиях систематизация доказательной базы для лекарственных средств, применяемых для терапии инфекционных респираторных заболеваний, прежде всего для ОРВИ, риносинусита и тонзиллита, окажется полезной при совершенствовании стратегии лечения, которая в свою очередь позволит предотвратить потерю производительности труда и значительно снизить экономическое бремя респираторных заболеваний.

Эффективно контролировать острые инфекционные заболевания респираторного тракта позволяют противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Одним из таких препаратов является разработанный в 1989 г. в Институте биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова в результате совместной работы ученых и клиницистов России и Великобритании полусинтетический аналог мурамилдипептида — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Являясь активатором врожденного иммунитета, ГМДП активирует макрофагально-фагоцитарное звено, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, является специфическим лигандом NOD2-рецепторов. Путем активации регуляторного белка транскрипции NF-kB ГМДП способствует запуску синтеза провоспалительных цитокинов — медиаторов эффекторного противовоспалительного ответа. Фармакологическое действие ГМДП осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов Th1-клеточного иммунного ответа (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Также ГМДП способен повышать активность естественных киллерных лимфоцитов [15—17].

Цель исследования — систематизация данных об эффективности ГМДП в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта.

Материал и методы

Поиск первоисточников для обзора выполнялся в следующих международных научных базах данных (МНБД): научная электронная библиотека (НЭБ) elibrary.ru, Гугл Академия (англ. Google Scholar, США), ScienceDirect (Elsevier, Нидерланды), библиотека Кокрейновского сообщества (Cochrane, Великобритания), Pubmed/MEDLINE (NCBI, США) Также поиск осуществляли в поисковых системах Яндекс (Россия), Гугл (США). Ряд исследований, не имеющихся в открытом доступе, был предоставлен компани-

ей-производителем лекарственного препарата с действующим веществом ГМДП по соответствующему запросу.

Учитывались только публикации на русском, украинском и английском языках без ограничения по глубине поиска. Приемлемыми признавались отчеты о клинических исследованиях, полнотекстовые оригинальные и обзорные статьи в рецензируемых научных журналах, публикации в сборниках тезисов конференций, а также патенты. Статьи в нерецензируемых изданиях не учитывались.

На первом этапе идентифицировались работы российских и зарубежных авторов по поисковым словам «глюкозаминилмурамилдипептид», «Glucosaminylmuramyl dipeptide», «глюкозамин L'мурамил дипептид», «Glucosamine L'Muramyl dipeptide», «Н-ацетилглюкозаминил-Н-ацетилмурамилдипептид», «N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyldipeptide», «ГМДП», «GMDP», «Ликопид» (торговое наименование оригинального лекарственного препарата с активным действующим веществом ГМДП, поскольку не было идентифицировано ни одного генерического лекарственного препарата).

На втором этапе исключались дублирующие публикации (публикации одной и той же статьи, полученные из разных источников).

На третьем этапе (скрининг) отбирали публикации, соответствующие тематике обзора, а именно содержащие результаты клинических исследований ГМДП при ОРВИ, тонзиллите, риносинусите и других инфекционных заболеваниях респираторного тракта. Исключались первоисточники с результатами экспериментальных исследований, исследований на здоровых добровольцах, статьи с результатами эффективности и безопасности ГМДП при терапии заболеваний, принадлежащих к другим нозологическим группам, публикации с вторичными ссылками в разделах «обсуждение».

Также исключали публикации в изданиях, вызывающих сомнение, например, прекративших выпуск изданиях с неясным статусом научного рецензирования.

Два исследователя просматривали выдачу поисковых запросов независимо друг от друга в ручном режиме. При разногласиях относительно включения/невключения публикации в обзор привлекался третий исследователь, таким образом, решение принималось большинством голосов.

Уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований оценивалось в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.02.19 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации», принимая во внимание последние рекомендации регуляторных органов [18—22].

При систематизации данных учитывали дизайн, исследуемую нозологию, используемые критерии эффективности, назначенную терапию и результаты, включая эффективность и безопасность.

Результаты

Отбор исследований

Pubmed/MEDLINE по состоянию на 11.09.19 содержит 58 научных статей с упоминанием ГМДП (первая публикация датирована 1985 г., последняя — 2017 г.). Большую часть публикаций по ГМДП в этой МНБД составляют статьи с результатами экспериментальных исследований. Клинические исследования же в основном направлены на изучение ГМДП в составе комбинированной терапии эрадикации *Helicobacter Pylori* [23, 24], при герпесвирусных инфекциях, а также клинико-экономическому анализу применения для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей (ЧБД) раннего школьного возраста, в профилактике и терапии ОРВИ у взрослых и детей [25]. В базе ScienceDirect содержится 31 статья (первая публикация датирована 1989 г., последняя 2017 г.), включая публикации результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, а также обзорные публикации. В агрегаторе Гугл Академия найдено 284 научные публикации (первая датирована 1989 г. [26], последняя 2019 г. [17]). В Кокрейновской библиотеке идентифицировано одно рандомизированное контролируемое исследование пероральной терапии ГМДП у пациентов с онкологическими заболеваниями [27]. В базе НЭБ найдено 240 публикаций (первая датирована 1999 г. [28], последние восемь — 2019 г. [17, 29—35]. 16 публикаций было предоставлено по запросу компанией-производителем, еще 5 найдены с использованием ручного поиска в поисковых системах.

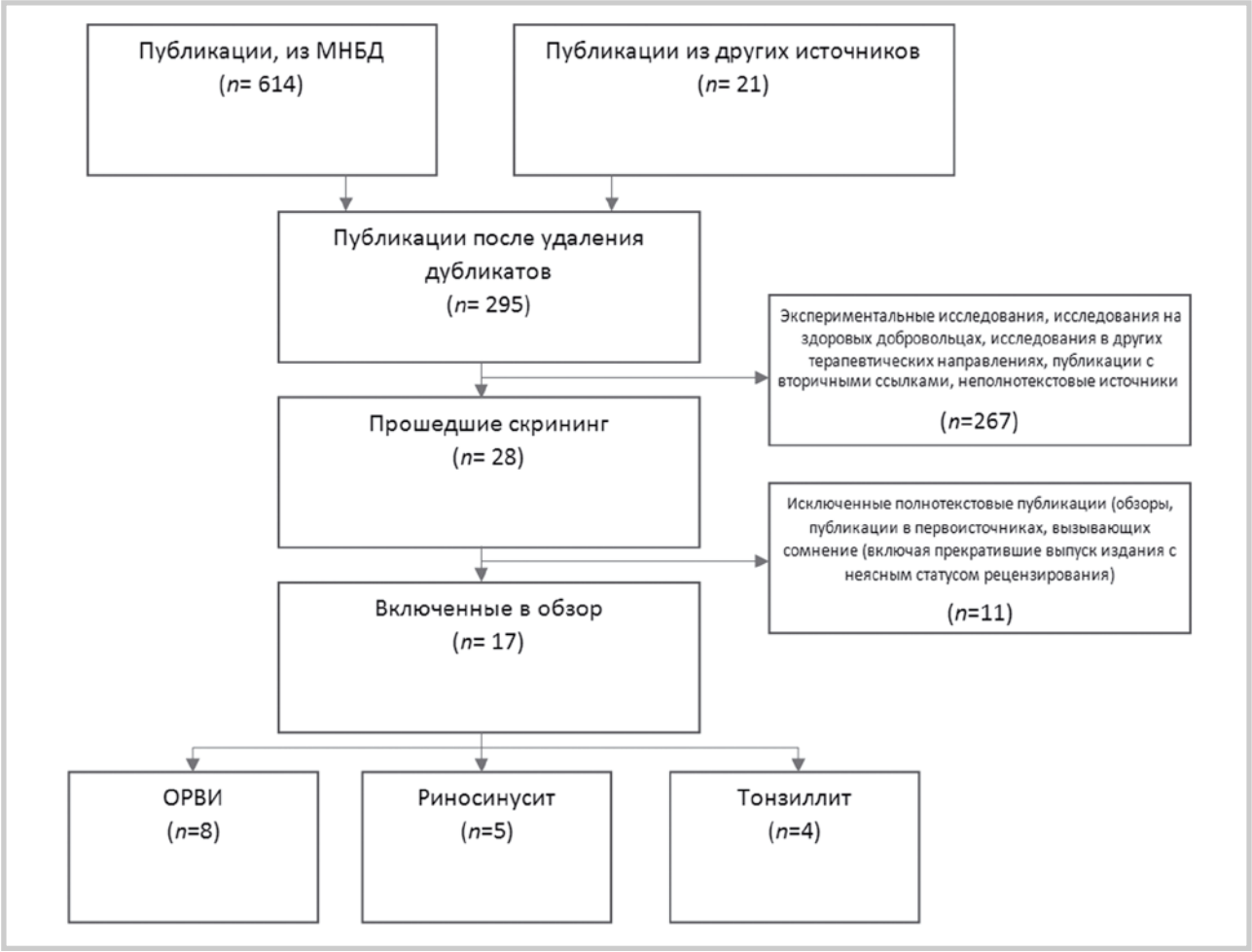
Всего идентифицировано 635 источников **(см. блок-схему отбора публикаций)**. После исключения дублирующих публикаций осталось 295 первоисточников. В ходе скрининга было отобрано 28 релевантных публикаций. После исключения обзорных статей, а также публикаций в изданиях с неясным статусом рецензирования, осталось 17 публикаций, которые и были включены в обзор.

В ходе анализа работ было установлено, что одно и то же исследование могло быть опубликовано в нескольких научных статьях [36—40]. В этом случае результаты объединялись, при этом ориентировались на первоисточник, в котором результаты исследования представлены наиболее подробно. В двух публикациях описаны результаты одного и того же исследования, содержащего две группы пациентов — с риносинуситом и хроническим тонзиллитом [41, 42]. Поэтому было принято согласованное решение распределить по одной публикации в каждую категорию. В число включенных в отбор вошли 2 диссертации, поскольку защита предполагает научное рецензирование, и группа, работающая над данным обзором, располагает полным текстом диссертаций [38, 43].

Таким образом, проанализированы 17 публикаций, представляющих собой изложение результатов 13 клинических исследований **(см. таблицу)**. 6 исследований выполнены на детской популяции [36—38, 43—47], еще 4 представляют собой исследования с участием как детей (как правило подросткового возраста, начиная с 15 лет), так и взрослых [41, 42, 48—50]. В остальные исследования вошли исключительно взрослые пациенты [39, 40, 51, 52].

Одно из исследований представляет собой слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [51], остальные работы — проспективные сравнительные открытые исследования. В трех исследованиях приводится информация о рандомизации без описания процедуры.

Все исследования предполагают в качестве критериев эффективности терапии снижение объективных и субъективных клинических проявлений, продолжительности заболевания, количества случаев заболеваний в течение года после курса лечения ГМДП, количества осложнений. С точки зрения методологии эти исходы признаны имеющими наибольшую значимость [17]. Также лабораторны-



Блок-схема отбора публикаций.
Block diagram of publications selection.

ми методами оценивали состояние клеточного и гуморального иммунитета. В целом методологическое качество всех перечисленных исследований было расценено как удовлетворительное.

Инфекционные респираторные заболевания

А.В. Кирюхин и соавт. (2001) оценивали целесообразность назначения ГМДП у часто и длительно болеющих детей (ОРВИ — 76,7%, хронический бронхит — 7,5%, тонзиллит — 6%) вне обострения [44]. Количество случаев заболевания оценивали до применения ГМДП и через 1 год после курса терапии. Примерно у 10% детей выборочно проводили иммунологическое обследование. При снижении общего количества случаев заболеваний, уменьшении числа детей, относящихся к ЧБД, выявлено достоверное изменение тяжести заболеваний за счет перехода средних форм в легкие. Через 1 год после иммунокоррекции ГМДП достоверно уменьшилась не только частота заболеваний, но и длительность течения. Авторы сделали вывод о том, что терапия ГМДП у детей, страдающих болезнями органов дыхания, имеет большое значение для здравоохранения и обеспечивает уменьшение частоты заболеваемости, снижение числа детей, относящихся к группе часто и длительно болеющих, облегчение тяжести течения и снижение длительности заболеваний. При этом только у одного ребенка с атопией (0,47%) появилась сыпь на 3-й день приема ГМДП, что потребовало прекращения терапии.

Р.В. Майоров и соавт. (2013) в рамках проспективного сравнительного контролируемого открытого исследования оценили влияние использования различных иммунокорригирующих препаратов на частоту респираторных инфекций и их осложнений у 548 ЧБД младшего школьного возраста [45]. К ЧБД относили детей, переносящих 4 и более инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей в год. ЧБД были разделены на шесть однородных групп: 1-я группа — без лечения; 2-я группа — получали комплекс поливитаминов и минералов (мультитабс-юниор по схеме 1 таблетка 1 раз в день — 30 дней; проведено 3 курса лечения с интервалом в 1 мес); 3-я группа — получали сок эхинацеи пурпурной 1,5 мл 3 раза в день на протяжении 30 дней, 2 курса с интервалом в 2 мес и 3 курса мультитабс-юниор; 4-я группа — получали лизаты бактерий 1 доза 2 раза в день на протяжении 14 дней, проведено 2 курса лечения с интервалом в 2 мес и 3 курса мультитабс-юниор; 5-я группа — дети получали ГМДП по схеме 1 мг 1 раз в день под язык на протяжении 10 дней, 2 курса с интервалом в 2 мес и 3 курса мультитабс-юниор; 6-я группа — получали интерферон альфа-2b (гель для местного применения) по схеме 2 раза в день на слизистую оболочку носа на протяжении 14 дней, 2 курса лечения с интерва-

Клинические исследования эффективности ГМДП в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта

Clinical studies on the effectiveness of GMDP in the treatment of respiratory tract infectious diseases

Исследование	Год	Количество пациентов, возраст	Дизайн	Исследуемая нозология	Критерий эффективности	Терапия	Результат
А.В. Кирюхин и соавт. [44]	2001	214 (1,5—12 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	ОРВИ, грипп, бронхит	Количество случаев заболевания в течение одного года до применения ГМДП, в течение года применения ГМДП. Уровень иммуноглобулинов; Т-лимфоцитов; фагоцитоз по поглощению стафилококка	ГМДП по 1 мг 1 р/д — 10 дней в фазе ремиссии (1,5—6 лет) ГМДП по 1 мг 2 р/д — 10 дней в фазе ремиссии (7—12 лет)	Количество случаев заболеваний снизилось в 2,34 раза. Доля среднетяжелых форм снизилась с 75,3 до 42,5%. Уровень IgA вырос в 2,4 раза; фагоцитарный индекс с 11 до 26
Р.В. Майоров и соавт. [25, 45]	2013	548 (7—11 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	Рецидивирующие инфекции респираторного тракта	Частота респираторных инфекций, количество осложнений, частота использования антибиотиков; показатели клеточного иммунитета CD3, CD4, CD8, CD16, CD19; концентрация IgM, IgG, IgA, интерферона-α (IFNα), интерферона-γ (IFNγ), фактора некроза опухоли α (TNFα)	1-я группа — без терапии; 2-я группа — поливитамины и минералы; 3-я группа — сок эхинацеи пурпурной; 4-я группа — лизаты бактерий; 5-я группа — ГМДП по 1 мг 1 р/д; 6-я группа — интерферон альфа-2b	3, 4, 5 и 6-я группы: статистически достоверное снижение числа эпизодов респираторных инфекций 4-я и 5-я группы: статистически достоверное снижение количества осложнений и частоты назначений антибиотиков. 4-я и 5-я группы: увеличение числа CD3, CD4, CD16 клеток и IFNγ, снижение уровня TNFα и IgG
И.В. Нестерова, О.Н. Шинкарева и соавт. [36—38]	2013	Ретроспективная часть: 7912 (1—18 лет). Проспективная часть: 47 (5—8 лет)	Сравнительное, рандомизированное, контролируемое, открытое	Рецидивирующие острые респираторные инфекции	Проспективная часть: клинические критерии; показатели иммунного статуса	1-я группа: интерферон альфа-2b (ректальные суппозитории, локальная терапия — гель); инозин пранобекс 50 мг/кг 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней. 2-я группа: то же плюс ГМДП 2 мг/сут 2 курса по 10 дней	Частота эпизодов ОРВИ снизилась в 1-й группе с 15,1±1,23 до 4,69±0,3 (p<0,001), во 2-й группе с 19,1±1,3 до 3,29±0,3 (p<0,001). Во 2-й группе количество активно фагоцитирующих НГ достигло контрольных величин
Г.Б. Матейко, И.И. Пилюк [46]	2014	60 детей	Проспективное, контролируемое, открытое	Рецидивирующие острые респираторные инфекции	Частота респираторных инфекций, количество осложнений, частота использования антибиотиков; IL-1, IL-4, β2-МГ	ГМДП по 1 мг 1 р/д — 10 дней (3 курса через каждые 2 мес); бронхомунал по 1 капс. 1 р/д — 3 мес; лактомун по 1 саше 1 р/д — курс 14 дней (2 курса через каждые 3 мес)	В основной группе частота ОРИ снизилась в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой (p<0,05); продолжительность ОРИ — в 1,5 раза (p<0,01). Уровень IL-1, IL-4, β2-МГ нормализовался

Продолжение табл. см. на след стр.

Клинические исследования эффективности ГМДП в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта *(продолжение)*

Clinical studies on the effectiveness of GMDP in the treatment of respiratory tract infectious diseases (continuation)

Исследование	Год	Количество пациентов, возраст	Дизайн	Исследуемая нозология	Критерий эффективности	Терапия	Результат
Е.В. Воронина [51]	2011	150 (старше 18 лет)	Проспективное, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое	Рецидивирующие острые респираторные инфекции, обострения хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (стадия ремиссии)	Основной критерий эффективности — частота эпизодов ОРИ и обострений хронических неспецифических заболеваний через 1 год после проведенной терапии Ликопидом и плацебо. Дополнительные критерии — динамика абсолютного числа лимфоцитов и их субпопуляций, иммуноглобулинов класса A, M, G и E, фагоцитарной активности	ГМДП или плацебо по 1 мг 3 р/д в течение 10 дней	Отсутствие эпизодов ОРИ в течение 1 года после терапии: у 63% основной группы и у 8% группы плацебо (различия статистически достоверны). Снижение числа заболеваний через 1 год после лечения по сравнению с первоначальными данными до лечения: у 94% группы ГМДП и у 36% группы плацебо (различия статистически достоверны). В группе ГМДП: нормализация уровня CD3+ и CD4+ лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня IgA
В.В. Чопяк, Г.А. Потемкина [48]	2013	90 (16—56 лет)	Проспективное, сравнительное, открытое	Рецидивирующие острые респираторные инфекции	Продолжительность заболевания, показатели иммунного статуса	1-я группа: ГМДП в дозе 1 мг/д, курс 14 дней 2-я группа: ГМДП 3 мг/д, курс 14 дней	Применение ГМДП в дозе 3 мг/сут способствует более быстрой регрессии клинических проявлений ОРИ, усилению поглотительной способности, метаболической и протеазной активности нейтрофильных фагоцитов за счет активизации миелопероксидазы и катионных белков
И.В. Стагниева и соавт. [47]	2017	76 (2,4±0,16 года)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	Рецидивирующий риносинусит	Клинические проявления (лихорадка, восстановление носового дыхания, уменьшение экссудата в полости носа, улучшение качества жизни пациента: сон, дневная активность)	Все дети получали системную антибактериальную терапию (Амоксициллин/Клавуланат), местную противовоспалительную терапию (Мометазона фуроат), деконгестант (Ксилометазолин) и ирригационную терапию изотоническими солевыми растворами. Основная группа также получала ГМДП 1 мг 1 р/д (курс 10 дней)	Клинические признаки в группе не получавших ГМДП сохранялись на 3—4 дня дольше
И.В. Стагниева, А.С. Симбирцев [49]	2015	148 (16—78 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	1-я группа: катаральный риносинусит (63 пациента) 2-я группа: гнойный риносинусит (85 пациентов)	Клинические признаки: улучшение самочувствия, восстановление носового дыхания, уменьшение экссудата в полости носа; болевое тестирование, иммунограмма, исследование цитокинов IL-1β, IL- 4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFNγ и субстанции P в сыворотке крови	Все пациенты 1-й и 2-й групп: мометазона фуроат, ксилометазолин, назальные души Все пациенты 2-й группы: Амоксициллин/Клавуланат перорально в дозе 2 г/сут в течение 5 дней Группа 1а: Реаферон-ЕС-липинт Группа 2а: ГМДП по 2 мг 3 р/д — 10 дней	Клинические признаки в группе не получавших ГМДП сохранялись на 3—4 дня дольше. Иммунный статус 2а и 2б подгрупп достоверно различался: на фоне применения ГМДП отмечено увеличение абсолютного и относительного числа лимфоцитов, увеличение функциональной активности фагоцитов, усилена дифференцировка CD4-, CD20- и CD16-клеток, повышен синтез специфических антител. В 2б подгруппе эти показатели достоверно меньше

Окончание табл. см. на след стр.

Клинические исследования эффективности ГМДП в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта *(окончание)*
Clinical studies on the effectiveness of GMDP in the treatment of respiratory tract infectious diseases (completion)

Исследование	Год	Количество пациентов, возраст	Дизайн	Исследуемая нозология	Критерий эффективности	Терапия	Результат
И.В. Стагниева [39, 40]	2017	107 (20—32 года)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	Рецидивирующий риносинусит (не менее 3 эпизодов в течение 1 года)	Клинические признаки: лихорадка, восстановление носового дыхания, уменьшение экссудата в полости носа, улучшение качества жизни (сон, дневная активность), иммунограмма, исследование цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFNγ и субстанции Р в сыворотке крови	Амоксициллин/Клавуланат, мометазона фуроат, ксилометазолин, назальные души, 30 пациентам с гнойным риносинуситом и уровнем SP<100 пг/мл — ГМДП по 2 мг 3 р/д — 10 дней	Клинические признаки в группе не получавших ГМДП сохранялись на 3—4 дня дольше
С.В. Филатова, Б.В. Пинегин и соавт. [41,42]	2001	60 (15—46 лет)	Проспективное, контролируемое, открытое	Хронический синусит (20 пациентов). Хронический тонзиллит (30 пациентов)	Клинические показатели: отечность, инфильтрация, гиперемия небных дужек, температура, общее самочувствие, дискомфорт и боли в горле, запах изо рта; частота простудных заболеваний. Данные иммунологического обследования	ГМДП по 4 мг/д — 10 дней; санация очага инфекции р-м диоксидина 0,5—1% (через 1 день в течение 3 нед)	Хронический синусит: у 10% больных — значительное улучшение, у 50% — улучшение, у 40% — без выраженного клинического эффекта. Хронический тонзиллит: у 31% больных — значительное улучшение, у 59% — улучшение и у 9% — без выраженного клинического эффекта. Положительная динамика иммунологических показателей (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, естественные киллеры, уровень сывороточного иммуноглобулина G, титры специфических антител и функциональная активность нейтрофилов)
Г.Б. Давронова [43]	2013	46 (4—14 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	Хронический тонзиллит	Субъективные и объективные клинические показатели; данные иммунологического обследования	Промывание лакун небных миндалин антисептиками; оросептики (основная и контрольная группы); инфракрасная лазерная терапия небных миндалин; ГМДП по 1 мг 1 р/д — 10 дней (основная группа)	Инволюция субъективных ощущений в группе не получавших ГМДП начиналась на 1—2 дня позже. Основная группа: 69,7% — хорошие, 26% — удовлетворительные, 4,3% — неудовлетворительные результаты. Контрольная группа: 52% — хорошие, 71,4% — удовлетворительные, 28,6% — неудовлетворительные результаты. Уровни IgA, IgM нормализовались в группе получавших ГМДП
С.В. Филатова и соавт. [50]	1999	28 (15—46 лет)	Проспективное, открытое	Хронический тонзиллит	Субъективные и объективные клинические показатели; данные иммунологического обследования	Промывание лакун миндалин 1% р-м диоксидина; ГМДП по 4 мг/д — 10 дней	Выраженный клинический эффект — у 89% больных (нормализация температуры, исчезновение симптомов интоксикации, уменьшение отечности миндалин). Повышение исходно сниженного уровня CD4*Т-л, CD8*Т-л, CD72*В-л, CD16*ЕК, уменьшение антигенной нагрузки
И.А. Кудзоева [52]	2017	98 (23—57 лет)	Проспективное, рандомизированное, сравнительное, открытое	Хронический тонзиллит	Субъективные и объективные клинические показатели; данные иммунологического обследования (определение CD3 (Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), CD8 (Т-цитотоксических), CD16 (NK), CD19 (В-лимфоцитов), иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке крови и sIgA в слюне; необходимость в антибиотикотерапии, противогрибковой терапии	1-я группа: стандартная терапия — промывание лакун растворами антисептиков, системная антибактериальная и противогрибковая терапия. 2-я группа: дополнительно к стандартной — азоксимера бромид по 12 мг 2 р/д — 10 дней 3-я группа: дополнительно к стандартной — ГМДП по 1 мг 2 р/д —10 дней	1-я группа: потребовался длительный прием флуконазола в течение 30 дней 2-я и 3-я группы: быстрая и стойкая элиминация патогенной флоры; флуконазол применялся 14,3±1,8 для (p<0,05). У 89,3% получавших ГМДП не отмечалось обострений в течение 6 мес после терапии

лом в 2 мес и 3 курса мультитабс-юниор. У детей 1-й и 2-й групп не зафиксировано статистически значимых различий в частоте инфекционных заболеваний дыхательных путей. В то же время у детей 3, 4, 5-й и 6-й групп выявлено статистически значимое снижение числа эпизодов респираторных инфекций за год. При этом у детей в 4-й и 5-й группах число инфекционных заболеваний дыхательных путей уменьшилось в наибольшей степени и сравнялось с верхней границей возрастной нормы. Применение ГМДП совместно с витаминно-минеральным комплексом привело к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций, их осложнений и частоты использования антибиотиков, а также к восстановлению нарушенных параметров иммунного статуса: увеличилось число CD3, CD4, CD16 клеток, снизились уровни TNFα и IgG. Авторы сделали вывод, что ГМДП предпочтителен для проведения профилактической иммунокоррекции у ЧБД младшего школьного возраста. В дальнейшем данный подход был защищен патентом [53]. Также данное исследование было позднее дополнено и клинико-экономическим анализом [25]. Наибольшая клинико-экономическая эффективность была выявлена в 4-й и 5-й группах, в которых после проведенной иммунокоррекции у ЧБД отмечалось снижение частоты респираторных инфекций у всех членов организованного детского коллектива, что привело к снижению общей суммы затрат на лечение респираторных инфекций на 37,9 и 42,2% соответственно — таким образом, ГМДП, используемый в 5-й группе, продемонстрировал самое большое экономическое преимущество в сравнении с другими методами.

Интересное исследование, состоящее из ретроспективной и проспективной частей, предприняли И.В. Нестерова и соавт. [36, 37]. На первом этапе был выполнен анализ амбулаторных карт детей с повторными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, включая оценку клинической эффективности реабилитации (7912 детей в возрасте 1—18 лет). На втором, проспективном этапе под наблюдением находились 27 детей (14 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 5 до 8 лет, страдающих повторными ОРВИ с высокой частотой, вне периода острых клинических проявлений. Контрольную группу составили 20 условно здоровых детей. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на неблагоприятный анамнез, в том числе и вакцинальный, $^1/_3$ детей была проведена иммунизация в соответствии с календарем профилактических прививок. Именно у этих детей (33%) отмечался неблагополучный поствакцинальный период: зарегистрированы поствакцинальные общие и местные реакции, отмечались ОРВИ с последующими их рецидивами. В 90% случаев у детей для лечения ОРВИ и их осложнений в первые же дни заболевания использовали агрессивную антибактериальную терапию от 3—12 и более раз в год, при этом 2—3 антибиотика назначали одновременно или необоснованно часто меняли (антибиотикотерапия проводилась как по назначению врача, так и по самовольному решению родителей). На 2-м этапе дети, вошедшие в проспективную часть, были рандомизированы на две группы. Пациенты 1-й группы получали базисную системную терапию рекомбинантным интерфероном-2α в комбинации с антиоксидантами, начиная с 1 млн МЕ с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ, и локальную терапию гелем интерферона-2α 5—7 раз в день в течение 2,5 мес; для элиминации герпесвирусных инфекций — противовирусную терапию инозином пранобексом из расчета 50 мг/кг массы тела — 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней. Пациенты 2-й группы получали аналогичную терапию плюс ГМДП 2 мг/сут двумя 10-дневными прерывистыми курсами, чередующимися с курсами инозина пранобекса. Частота эпизодов повторных ОРВИ снизилась в 3,2 раза в 1-й группе и в 5,8 раза во 2-й группе, при этом длительность клинически благополучного периода увеличилась в 1,4 раза в 1-й группе и в 1,6 раза в 2-й группе. Кроме того, выявлен положительный иммунологический эффект: отмечался модулирующий характер влияния на Т-звено и гуморальное звено, естественные киллерные клетки.

Весомые преимущества ГМДП продемонстрированы и в сравнительном исследовании Г.Б. Матейко и И.И. Пилюка (2014) с участием 40 ЧДБ с ОРЗ [46]. У пациентов, использующих ГМДП, достоверно (в 1,7 раза) снижалась частота рецидивов ОРЗ, а продолжительность уменьшалась в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

В проспективном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Е.В. Ворониной выполнена оценка безопасности и эффективности снижения сезонной заболеваемости острых респираторных инфекций (ОРИ) и обострений хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей при применении ГМДП у взрослых, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. В исследование были включены 150 человек, имеющих непрерывной стаж работы на вредном коксохимическом производстве более 5 лет, с частотой эпизодов ОРИ или обострений хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей 4 раза в год и более (в течение года, предшествующего исследованию). На момент начала терапии все участники исследования находились вне заболевания или в периоде ремиссии. Все пациенты получали идентичные по внешнему признаку препараты по схеме: сублингвально по 1 таблетке (содержащей 1 мг ГМДП — основная группа, 100 человек; или плацебо — контрольная группа, 50 человек) 3 раза в день в течение 10 дней. Препараты с действующим веществом и плацебо были изготовлены ЗАО «Пептек» (Москва, Россия) с учетом требований GMP («Надлежащей производственной практики»). В день 0 проводили осмотр, сбор анамнеза, оценку критериев включения и исключения, а также лабораторно-иммунологические исследования. День 1 считался первым днем назначения исследуемого препарата или плацебо. Лабораторно-иммунологические исследования после проведенного лечения проводились на 20—22-й день, т.е. через 10—12 дней после окончания терапии. Период наблюдения за пациентами составлял 1 год.

Безопасность лечения оценивали по наступлению нежелательных побочных реакций, отмеченных во время приема ГМДП или плацебо.

Основным критерием эффективности являлась частота эпизодов ОРИ и обострений хронических неспецифических заболеваний через 1 год после проведенной терапии. Дополнительным критерием являлась динамика абсолютного числа лимфоцитов и их субпопуляций, иммуноглобулинов класса А, М, G и Е, фагоцитарной активности.

Применение ГМДП приводило к достоверному снижению уровня респираторной заболеваемости в течение одного года после проведенного курса иммунотерапии. Так, у 63% пациентов отмечено отсутствие эпизодов ОРИ в течение последующего года, в то время как в группе плацебо отсутствие заболеваний отмечено лишь у 8% пациентов.

При суммарной оценке эффективности положительная динамика (снижение числа заболеваний через 1 год после лечения по сравнению с первоначальными данными до лечения) отмечена у 94% пациентов, принимавших ГМДП, и только у 36% в группе плацебо. Также была подтверждена высокая безопасность ГМДП: побочных нежелательных реакций выявлено не было. При оценке дополнительных критериев было выявлено достоверное улучшение ряда иммунологических показателей в группе использовавших ГМДП, в отличие от группы плацебо, исследуемые иммунологические показатели которых остались без изменений. Таким образом, плацебо-контролируемое исследование показало, что применение ГМДП в исследованной схеме (по 1 мг 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней) приводило к снижению более чем на 50% сезонной заболеваемости ОРИ и нормализации нарушенных параметров иммунного статуса у жителей, проживающих и работающих в условиях экологического неблагополучия [51].

В.В. Чопяк и Г.А. Потемкина [48] сравнивали эффективность лечения больных с часто рецидивирующими ОРИ при использовании двух схем применения — в дозе 1 мг/сут (30 больных) и 3 мг/сут (30 больных) в течение 14 дней. В ходе исследования установлено, что применение ГМДП в дозе 3 мг/сут способствует более быстрой регрессии клинических проявлений ОРЗ, усилению поглотительной способности, метаболической и протеазной активности нейтрофильных фагоцитов за счет активизации миелопероксидазы и катионных белков.

Риносинусит и тонзиллит

И.В. Стагниева и соавт. [47] в своем проспективном сравнительном контролируемом открытом исследовании с участием 76 детей раннего возраста (2,4±0,16 года) с рецидивирующим риносинуситом (не менее 3 эпизодов риносинусита в течение 1 года) продемонстрировали преимущество комплексной терапии с ГМДП по сравнению с традиционной терапией — системной антибактериальной терапией амоксициллином/клавуланатом, местной противовоспалительной терапией мометазона фуроатом и ирригационной терапией изотоническими солевыми растворами: клинические признаки в группе не получавших ГМДП сохранялись на 3—4 дня дольше. Таким образом, раннее назначение иммунотропной терапии ГМДП при рецидивирующем риносинусите способствует более легкому течению заболевания и позволяет сократить сроки лечения.

В своей более ранней работе с участием подростков и взрослых пациентов И.В. Стагниева и А.С. Симбирцев [49] показали похожие результаты на группе больных с гнойным риносинуситом. Преимущества применения ГМДП в составе комплексной терапии были продемонстрированы этой же группой ученых в исследовании 2017 г. и на взрослой популяции [39, 40]. Были обследованы 85 больных с гнойным рецидивирующим риносинуситом без болевого симптома. Всем больным проведено полное клиническое обследование, выполнены иммунограмма, определение уровня IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, INFγ и субстанции Р (SP) в сыворотке крови. Для коррекции иммунной недостаточности в стандартную схему лечения у части больных с уровнем SP<100 пг/мл (n=30) с первого дня включили ГМДП. Пациенты контрольной группы (n=24) пролечены по стандартной схеме — без иммуномодулятора. Включение в схему лечения ГМДП позволило сократить сроки лечения на 3—4 дня.

С.В. Филатова и соавт. (2001) изучили возможности монотерапии хронического синусита и хронического тонзиллита ГМДП в относительно повышенной дозировке (4 мг/сут). Всего были обследованы 50 больных: 20 с хроническим синуситом и 30 с хроническим тонзиллитом [41, 42]. Последним одновременно проводилось промывание лакун миндалин раствором диоксидина. В ходе исследования был продемонстрирован положительный клинический эффект монотерапии ГМДП на симптомы хронического синусита (у 10% больных — значительное улучшение, у 50% — улучшение и у 40% — без выраженного клинического эффекта), и в большей степени — на симптомы хронического тонзиллита (у 31% — значительное улучшение, у 59% — улучшение и у 9% — без выраженного клинического эффекта). Зарегистрирована также положительная динамика таких иммунологических показателей, как В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, естественные киллеры, уровень сывороточного иммуноглобулина G и титры специфических антител, функциональная активность нейтрофилов.

Дети с хроническим тонзиллитом были исследованы в двух работах — Г.Б. Давроновой (пациенты в возрасте 4—14 лет) и С.В. Филатовой и соавт. (пациенты в возрасте 15 лет и старше) [43, 50]. В работе Г.Б. Давроновой ГМДП использовался вместе с базовой терапией, такой как промывание лакун небных миндалин антисептиками; применение оросептиков, а также с инфракрасной лазерной терапией небных миндалин. При этом ГМДП использовали в дозировке по 1 мг 1 раз/день курсом 10 дней. Инволюция субъективных ощущений в группе не получавших ГМДП начиналась на 1—2 дня позже. В основной группе комбинированная терапия с ГМДП принесла хорошие результаты в 69,7% случаев; удовлетворительные — в 26% и неудовлетворительные — в 4,3% случаев. В контрольной группе (базовая терапия, без ГМДП и лазерной терапии) эти показатели составляли 52, 71,4 и 28,6% соответственно. При этом уровни IgA, IgM нормализовались в группе получавших ГМДП [43].

В работе С.В. Филатовой и соавт. ГМДП применялся в большей дозировке (по 4 мг/сут курсом 10 дней). Также применялось промывание лакун миндалин 1% раствором диоксидина. Такая терапия продемонстрировала выраженный клинический эффект у 89% больных (нормализация температуры, исчезновение симптомов интоксикации, уменьшение отечности миндалин). Кроме этого, наблюдалось повышение исходно сниженного уровня CD4*Т-л, CD8*Т-л, CD72*В-л, CD16*ЕК, уменьшение антигенной нагрузки [50].

Эффективность ГМДП на взрослой популяции с хроническим тонзиллитом также анализировалась в работе И.А. Кудзоевой [52]. В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании больные были рандомизированы на три группы. Пациенты 1-й группы (28 человек) получали стандартную терапию, включавшую промывание лакун растворами антисептиков, системную антибактериальную и противогрибковую терапию. Пациенты 2-й группы (35 человек) получали дополнительно иммуномодулятор азоксимера бромид (полиоксидоний) по 12 мг сублингвально 2 раза в день в течение 10 дней. Пациенты 3-й группы (35 человек) получали дополнительно ГМДП по 1 мг 2 раза в день до еды под язык в течение 10 дней. До лечения в иммунном статусе обследованных выявле-

но снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышение содержания IgG в крови, достоверное снижение уровня sIgA в слюне, нарушение кислородзависимого фагоцитоза. В группе больных, получавших стандартную терапию, потребовался длительный непрерывный в течение месяца прием флуконазола, при этом у 9 (9,2%) больных по истечении этого срока не удалось достичь полной элиминации дрожжевых грибов с небных миндалин, что потребовало замены противогрибкового препарата. В иммунном статусе существенных изменений после лечения не выявлено. Во 2-й и 3-й группах наблюдалась быстрая и стойкая элиминация патогенной флоры; флуконазол применялся 14,3±1,8 (p<0,05). У 89,3% получавших ГМДП не отмечалось обострений в течение 6 мес после терапии. Нормализовались иммунологические показатели: улучшилась функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, повысилось количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов, восстановился баланс иммуноглобулинов. Таким образом, включение ГМДП в комплексную терапию хронического тонзиллита, вызванного сочетанной бактериально-грибковой флорой, способствует достижению отчетливого клинического эффекта в достоверно более короткие сроки, при этом восстановление естественной резистентности и иммунной защиты организма позволяет достичь стойкой ремиссии и предупредить переход заболевания в декомпенсированную стадию.

Обсуждение

В 2019 г. в процессе разработки клинических рекомендаций (КР) в России произошли фундаментальные изменения. Минздрав России регламентировал порядок и сроки разработки/пересмотра КР; типовую форму КР; требования к структуре КР, составу и научной обоснованности включаемой в КР информации, а также закрепил право рассмотрения КР за научно-практическим советом [22]. Регламент включает единую методологию оценки с использованием шкал уровня достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР).

Согласно шкале УДД, первый уровень достоверности присваивается систематическим обзорам рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа. Второму уровню соответствуют отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа. Третьему уровню соответствуют нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования. Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай—контроль» и мнение экспертов относятся соответственно к четвертому и пятому УДД.

Шкала оценки уровней убедительности доказательств содержит 3 уровня: уровень «А» (сильная рекомендация) присваивают в тех случаях, когда все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными. Уровень «В» (условная рекомендация) присваивают тогда, когда не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными. Уровень «С» (слабая рекомендация) присваивают при отсутствии доказательств надлежащего качества, когда все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются повсеместно согласованными.

В ходе поиска были найдены рандомизированные клинические исследования с согласованными результатами эффективности терапии с использованием ГМДП при рецидивирующих острых респираторных инфекциях, хроническом тонзиллите, а также обострении хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (включая одно слепое плацебо-контролируемое исследование) [36—38, 51, 52]. В качестве критериев эффективности во всех рассмотренных исследованиях, помимо лабораторных показателей, рассматривались наиболее важные исходы, а именно положительная динамика клинических проявлений, сокращение частоты рецидивов, продолжительности заболевания. В ряде работ также рассматривались показатели улучшения качества жизни и снижения потребности в антибиотиках и противогрибковых препаратах.

На основании этого представляется возможным присвоить доказательствам эффективности применения ГМДП в терапии инфекционных респираторных заболеваний второй уровень по шкале УДД.

Согласованным выводом рассмотренных исследований является то, что применение ГМДП в комплексной терапии заболеваний респираторного тракта позволит быстрее достичь клинического эффекта, уменьшить количество рецидивов, удлинить безрецидивный период, а также потенцировать действие антибактериальной терапии (если она необходима), снизив потребность в антибиотиках.

Таким образом, рекомендацию по включению ГМДП в состав комбинированной терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта можно отнести к категории А (сильных рекомендаций) по шкале УУР.

Важным преимуществом является то, что значительная часть исследований выполнена с участием детской популяции, начиная от раннего детского возраста и заканчивая пубертатом. С другой стороны, ограничением является то, что в исследованиях использовались разные дозировки ГМДП (суточная доза варьировалась от 1 до 4 мг). В этом свете важно, что во всех исследованиях подтверждена высокая безопасность ГМДП: с увеличением дозы не происходило роста нежелательных явлений.

То, что использование ГМДП в комплексной терапии позволяет существенно уменьшить частоту рецидивов и снизить потребление антибиотиков (часто необоснованное), представляется оправданным рассмотреть и в сфере затрат на лечение взрослых пациентов с заболеваниями респираторного тракта. Поскольку антибиотики имеют Rx-статус, до начала их использования необходимо посетить врача и получить рецепт. Затраты на прием специалиста и выполнение необходимых для принятия решения о назначении антибиотикотерапии лабораторных исследований, даже являясь условно бесплатными для пациента, накладывают значительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Поэтому гипотезу о преимуществах тактики ведения больных с хроническими, рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта следует проверить и методами фармакоэкономического анализа [8, 54, 55].

Недавно были опубликованы результаты систематического обзора эффективности и безопасности ГМДП при терапии ВПЧ-инфекции [17]. За время, прошедшее с момента этой публикации, в открытых источниках увеличилось количество публикаций, посвященных ГМДП — за счет новых работ 2019 г., которые стали доступны в Гугл Академии и НЭБ. Это свидетельствует о растущем интересе со стороны исследователей к данному соединению и месту ГМДП в ведении пациентов с различными нозологиями [30, 31, 35]. Среди этих работ можно отметить результаты масштабного опроса врачей о безопасности применения ГМДП. Авторы опросили 2315 специалистов из 11 городов России. По результатам опроса все нежелательные реакции являлись несерьезными и предвиденными (т.е. были указаны в инструкции по медицинскому применению), при этом частота встречаемости реакций совпадала с заявленной при регистрации, за исключением миалгий и артралгий, которые на практике отмечались существенно реже. Это согласуется с данными исследований, обобщенных в данном обзоре. Также следует отметить, что исследований, направленных на изучение распространенности нежелательных реакций, в России проводится на порядок меньше, нежели в развитых странах, поэтому данное наблюдение обладает особой ценностью.

Заключение

Обзор результатов клинических исследований применения ГМДП в терапии заболеваний респираторного тракта подтвердил его эффективность и безопасность. ГМДП в составе комплексной терапии инфекционных респираторных заболеваний оказывает достоверное позитивное влияние на их исход: позволяет быстрее достичь клинического эффекта, уменьшить количество рецидивов, удлинить безрецидивный период.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, Kim JW, Nam GH, Hong SK, et al. Burden of respiratory disease in Korea: an observational study on allergic rhinitis, asthma, COPD, and rhinosinusitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2016;8 6):527-534. https://doi.org/10.4168/aair.2016.8.6.527
2. Wu Y, Yang C, Xi H, Zhang Y, Zhou Z, Hu Y, et al. Prescription of antibacterial agents for acute upper respiratory tract infections in Beijing, 2010—2012. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;72(3):359-364. Epub 2015 Dec 26. https://doi.org/10.1007/s00228-015-1997-6
3. Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Погудина Н.Л., Блинов Д.В., Бондаренко Н.Л., Караулов А.В. Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017;10(2):22-30.
Kosolapov EG, Kochenkov FS, Pogudina NL, Blinov DV, Bondarenko NL, Karaulov AV. Cost-minimization of vilanterol + umeclidinium versus olodaterol + tiotropium in the basic therapy of severe and very severe copd. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2017;10(2):22-30. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030
4. Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Погудина Н.Л., Блинов Д.В. Клинико-экономический анализ применения комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с монотерапией препаратом тиотропия бромид. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017;10(20):31-40.
Kosolapov EG, Kochenkov FS, Pogudina NL, Blinov DV. Cost-effectiveness of vilanerol + umeclidinium versus tiotropium in severe and very severe COPD. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2017;10(2):31-40. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.2.031-040
5. Wändell P, Carlsson AC,Wettermark B, Lord G, Cars T, Ljunggren G. Most common diseases diagnosed in primary care in Stockholm, Sweden, in 2011. *Fam Pract*. 2013;30:506-513. https://doi.org/10.1093/fampra/cmt033
6. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(1):10-20.
7. Погудина Н.Л., Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Караулов А.В., Бондаренко Н.Л., Блинов Д.В. Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017;10(2):12-21.
Pogudina NL, Kosolapov EG, Kochenkov FS, Karaulov AV, Bondarenko NL, Blinov DV. Comparative cost-minimization and budget-impact analysis of fixed-dose inhaled corticosteroid/long-acting betaagonist combinations in the treatment of asthma. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2017;10(2):12-21. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.2.012-021
8. Жукова О.В., Кононова С.В. Метод «затраты-эффективность» в оценке антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2016;3:30-37.
Zhukova OV, Kononova SV. Method «cost-effectiveness» in evaluetion of atibiotic treatment of acytr obstructive bronchitis in children in hospital. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2016;9(3):30-37. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.3.030-037
9. *Centre for Clinical Practice at NICE (UK) Respiratory tract infections — antibiotic prescribing: prescribing of antibiotics for self limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care*. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). London. 2008.
10. Kuehn BM. Excessive antibiotic prescribing for sore throat and acute bronchitis remains common. *JAMA*. 2013;310(20):2135-2136. https://doi.org/10.1001/jama.2013.281452
11. Tan T, Little P, Stokes T, Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a437. https://doi.org/10.1136/bmj.a437
12. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H, ESAC Project Group. European Surveil-

lance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:71-77. https://doi.org/10.1093/jac/dkr459

13. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365:579-587. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0
14. Жуков Д.А. Фармакоэкономическая эффективность вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции у работников ОАО «РЖД» с точки зрения работодателя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015;4:40-48.
Zhukov DA. Pharmacoeconomic evaluation of influenza and pneumococcal vaccination in employees of the joint stock company «Russian Railways» (JSCO «RZD») on investment for the employer. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2015;8(4):40-48. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2015.8.4.040-048
15. Шикунова И.А. Современный механизм иммуномодуляции. *Vetpharma.* 2012;1(2):1-4.
Shikunova IA. The modern mechanism of immunomodulation. *Vetpharma.* 2012;1(2):1-4 (in Russ.).
16. *Ликопид в оториноларингологии.* Сборник научных статей. М. 2018. *Likopid v otorinolaringologii.* Sbornik nauchnykh statey. M. 2018. (In Russ.).
17. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(2):132-154.
Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Vikulov GK, Gomberg MA, Khryanin AA. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(2):132-154. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154
18. Приказ Минздрава России от 28.02.19 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
Prikaz Minzdrava Rossii ot 28.02.19 №103n «Ob utverzhdenii poryadka i srokov razrabotki klinicheskikh rekomendatsiy, ikh peresmotra, tipovoy formy klinicheskikh rekomendatsiy i trebovaniy k ikh strukture, sostavu i nauchnoy obosnovannosti vklyuchayemoy v klinicheskiye rekomendatsii informatsii». (In Russ.).
19. Омельяновский В.В., Федяева В.К., Мусина Н.З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018;11(3):3-7.
Omelyanovsky VV, Fedyaeva VK, Musina NZ. The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2018;11(3):3-7. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007
20. Ватолин В.М., Сухоруких О.А., Галеева Ж.А., Лукъянцева Д.В., Бузуверова О.О., Кирсанова О.В., Муртазина Э.М., Илюхин Д.Г., Шубина Л.С. Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций». *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018;11(1):56-63.
Vatolin VM, Sukhorukikh OA, Galeeva ZhA, Lukyantseva DV, Buzuverova OO, Kirsanova OV, Murtazina EM, Ilyukhin DG, Shubina LS. Methods of clinical assessment from the «Clinical Recommendations» resource of the Ministry of Healthcare of Russia: a systematic review. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2017;10(4):56-63. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063
21. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(1):34-41.
Zhuravleva NI, Shubina LC, Sukhorukikh OA. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(1):34-41. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41
22. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(2):125-144.
Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, Kryukov EV, Korabelnikov DI. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(2):125-144. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
23. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2012;84(12):66-70.
Konorev MR. Use of the immunopotentiator N-acetyl-glucosamine-N-acetylmuramyl dipeptide during triple anti-Helicobacter pylori therapy. *Ter Arkh.* 2012;84(12):66-70. (In Russ.).
24. Конорев М.Р., Андронова Т.М., Матвеенко М.Е. Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):140-148.
Konorev MR, Andronova TM, Matveenko ME. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ter Arkh.* 2016;88(12):140-148. (In Russ.). https://doi.org/10.1716/terarkh20168812140-148
25. Майоров Р.В., Дербенев Д.П. Клинико-экономический анализ применения иммунокорригирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014;6:23-26.
Maiorov RV, Derbenov DP. The clinical economic analysis of application of immune correcting preparations to prevent respiratory infections and their complications in frequently ill children of early school age. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniiai Istor Med.* 2014;6:23-26. (In Russ.).
26. Balitsky KP, Umansky VY, Tarakhovsky AM, Andronova TM, Ivanov VT, et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide-induced changes in murine macrophage metabolism. *International Journal of Immunopharmacology.* 1989;11(5):429-434.
27. Bolton EJ, King J, Preketes AP, Clingan PR, Phadke K, Morris DL. A Randomised Controlled Trial of an Oral Muramyl Dipeptide (GMDP) for the Reduction of Leukopenia and Thrombocytopenia in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy. *Surgical Research Communications.* 1998;19 (2):117-128.
28. Климова С.В., Пинегин Б.В., Тотолян Н.А. Антитела к компоненту клеточной стенки бактерий глюкозаминилмурамил дипептиду (ГМДП) у неврологических больных *Медицинская иммунология.* 1999;1(3-4):65-66.
Klimova SV, Pinegin BV, Totolyan NA. Antibodies to the component of the bacterial cell wall glucosaminylmuramyl dipeptide (GM-

DP) in neurological patients. Me*dical Immunology.* 1999;1(3-4):65-66. (In Russ.).

29. Лусс Л.В., Ильина Н.И., Шульженко А.Е., Назарова Е.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И. Основные причины и факторы формирования иммунных дисфункций у человека и современные подходы к их коррекции. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(2):82-92.
Luss LV, Ilina NI, Shuljenko AE, Nazarova EK, Shartanova NV, Sidorovich OI. The main causes and factors of immune dysfunctions in humans and modern approaches to their correction. *Russian Journal of Allergy.* 2019;16(2):82-92. (In Russ.).

30. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Андронова Т.М., Гурьянова С.В., Шилова Н.В., Козлов И.Г. Безопасность применения препарата «Ликопид» по мнению врачей различных специальностей. *Пермский медицинский журнал.* 2019;36(2):81-92.
Krasheninnikov AE, Matveev AV, Andronova TM, Guryanova SV, Shilova NV, Kozlov IG. Safety of using the preparation «Licopid» in opinion of experts in various specialities. *Perm Medical Journal.* 2019;36(2):81-92. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/pmj36281-92

31. Коков Е.А., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Андронова Т.М. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении атопического дерматита у детей. *РМЖ.* 2019;3:11-14.
Kokov EA, Kolesnikova NV, Kokova LN, Andronova TM. Clinical efficacy of immunotherapy for atopic dermatitis in children. *RMJ.* 2019;3:11-14. (In Russ.).

32. Дорофеева С.Г., Шелухина А.Н., Конопля Е.Н., Максимова О.В. *Выявление эффективности лекарственного средства «Ликопид» у больных с хронической обструктивной болезнью легких.* Сборник научных трудов по материалам III Международной научно-практической конференции «Наука, образование, инновации». Анапа. 2019.
Dorofeeva SG, Shelukhina AN, Konoplya EN, Maksimova OV. *Vyyavleniye effektivnosti lekarstvennogo sredstva «Likopid» u bol'nykh s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh.* Sbornik nauchnykh trudov po materialam III Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Nauka, obrazovaniye, innovatsii». Anapa. 2019. (In Russ.).

33. Иванова О.Н., Софронеева О.Л. Лечение вирусного кератита. *Уральский медицинский журнал.* 2019;6(174):128-132.
Ivanov ON, Sofroneeva OL. Treatment of viral keratitis. *Ural Medical Journal.* 2019;6(174):128-132. (In Russ.).

34. Пинегин Б.В., Пащенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология.* 2019;3:65-71.
Pinegin BV, Paschenkov MV. Immunostimulators of muramilpeptide nature in the treatment and prevention of infectious and inflammatory processes. *Immunology.* 2019;3:65-71. (In Russ.).

35. Мащенко И.С., Гударьян А.А., Идашкина Н.Г. Исследование процессов апоптоза и клеточной пролиферации в слизистой оболочке десны на этапах хирургического лечения у больных генерализованным пародонтитом. *Sciences of Europe.* 2019;38-2(38):37-42.
Mashchenko IS, Gudaryan AA, Idashkina NG. Investigation of apoptosis and cell proliferation in the gingival mucosa at the stages of surgical treatment in patients with generalized periodontitis. *Sciences of Europe.* 2019;38-2(38):37-42. (In Russ.).

36. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н. Модифицированная программа комбинированной интерферono- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;27:26-32.
Nesterova IV, Kovaleva SV, Kleshchenko EI, Kolesnikova NV, Chudilova GA, Lomtatidze LV, Shinkareva ON. Modified program of combined interferon-and immunotherapy in associated respiratory and herpetic viral infections in immunocompromised children. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2013;27:26-32. (In Russ.).

37. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Новые подходы к проведению интерферono- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями. *Лечащий врач.* 2014;4:107-111.
Nesterova IV, Kovaleva SV, Kleshchenko EI, Kolesnikova NV, Chudilova GA, Lomtatidze LV, Shinkareva ON, Malinovskaya VV, Vyzhlova EN. New approaches to interferon — and immunomodulatory therapy in immunocompromised children with recurrent acute respiratory viral infections associated with herpesvirus infections. *Lechaschi Vrach.* 2014;4:107-111. (In Russ.).

38. Шинкарева О.Н. *Интерферono- и иммунотерапия в комплексном лечении иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными инфекциями:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2015.
Shinkareva ON. *Interferono- i immunoterapiya v kompleksnom lechenii immunokomprometirovannykh detey s povtornymi respiratornymi infektsiyami:* Dis. ... kand. med. nauk. M. 2015. (In Russ.).

39. Стагниева И.В. Иммунотропная терапия в лечении рецидивирующего риносинусита. *В мире научных открытий.* 2017;9(1):56-65.
Stagnieva IV. Immunotropic therapy in the treatment of recurrent rhinosinusitis. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy.* 2017;9(1):56-65. (In Russ.).

40. Стагниева И.В. *Использование иммунотропной терапии в лечении рецидивирующего риносинусита.* Материалы XVI Российского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». М. 2017.
Stagnieva IV. *Ispol'zovaniye immunotropnoy terapii v lechenii retsidiviruyushchego rinosinusita.* Materialy XVI Rossiyskogo kongressa otorinolaringologov «Nauka i praktika v otorinolaringologii». M. 2017. (In Russ.).

41. Филатова С.В., Пинегин Б.В., Симонова А.В., Артемьев М.Е., Голубева Н.М. Клинико-иммунологическая эффективность Ликопида при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом. *Вестник оториноларингологии.* 2001;5:26-28.
Filatova SV, Pinegin BV, Simonova AV, Artemyev ME, Golubeva NM. Clinical and immunological efficacy of Lycopid in the conservative treatment of patients with chronic tonsillitis and chronic sinusitis. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2001;5:26-28. (In Russ.).

42. Филатова С.В., Симонова А.В., Артемьев М.Е., Голубева Н.М. Особенности клинико-иммунологического действия Ликопида при некоторых хронических заболеваниях ЛОР-органов. *Иммунология.* 2001;2:37-42.
Filatova CV, Simonova AV, Artemyev ME, Golubeva NM. Features of clinical and immunological action of Lycopide in some chronic diseases of ENT organs. *Immunologiya.* 2001;2:37-42. (In Russ.).

43. Давронова Г.Б. *Оптимизация комплексного лечения хронического тонзиллита у детей и оценка его эффективности:* Дис. ... ак. ст. Самарканд. 2013.
Davronova GB. *Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya khronicheskogo tonzillita u detey i otsenka yego effektivnosti:* Dis. ... ak.s. Samarkand. 2013. (In Russ.).

44. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А., Шеногина Н.А., Львов А.В., Чумакова М.М., Андронова Т.М. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликопидом. *Российский педиатрический журнал.* 2001;5:27-29.
Kiryukhin AV, Parfenova NA, Maksimova TA, Shenogina NA, Lvov AV, Chumakova MM, Andronova TM. Optimization of treatment of frequently and long-term ill children: immunocorrection with lycopide. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal.* 2001;5:27-29. (In Russ.).

45. Майоров Р.В., Черешнева М.В., Верзилин С.Д., Черешнев В.А. Эффективность применения иммунокорригирующих препа-

ратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. *Медицинская иммунология*. 2013;15(3):255-262.
Maiorov RV, Chereshneva MV, Verzilin SD, Chereshnev VA. Efficiency of some immunomodulatory drugs for prevention of respiratory infections and their complications in young schoolchildren with recurrent respiratory infections. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2013;15(3):255-262. (In Russ.).

46. Матейко Г.Б., Пилюк І.І. Ефективність імунопрофілактики гострих респіраторних захворювань у часто хворіючих дітей. *Інфекційні хвороби*. 2014;3:43-47.
Mateyko HB, Pyliuk II. The efficiency of immunoprophylaxis acute respiratory diseases in sickly children. *Infektsiyni Khvoroby*. 2014;3:43-47. (In Ukr.).

47. Стагниева И.В., Сависько А.А., Власова Т.М. *Иммунотропная терапия в лечении рецидивирующего риносинусита у иммуносупрессированных детей*. Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии» (29—30 июня 2017 г., Благовещенск). 2017;191-194.
Stagnieva IV, Savisko AA, Vlasova TM. *Immunotropnaya terapiya v lechenii retsidiviruyushchego rinosinusita u immunosupressirovannykh detey*. Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego Vostoka s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye voprosy otorinolaringologii» (June 29—30, 2017, Blagoveshchensk). 2017;191-194. (In Russ.).

48. Чопяк В.В., Потемкина Г.А. Сравнительная характеристика эффективности лечения больных с часто рецидивирующими острыми респираторными инфекциями на фоне иммунодефицитных нарушений с использованием препарата Ликопид. *Врачебное дело*. 2013;2:106-117.
Chopyak VV, Potemkina GA. Comparative characteristic of the treatment efficacy in patients with often recurrent acute respiratory infections on the base of immunodeficiency treated with drug Licopid. *Vrachebnoye Delo*. 2013;2:106-117. (In Ukr.).

49. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):423-430.
Stagnieva IV, Simbirtsev AS. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Medical Immunology*. 2015;17(5):423-430. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-423-430

50. Филатова С.В., Пинегин Б.В., Симонова А.В., Голубева Н.М., Артемьев М.Е. Применение Ликопида для консервативного лечения хронического тонзиллита. *Медицинская иммунология*. 1999;1(3-4):139.
Filatova SV, Pinegin BV, Simonova AV, Golubeva NM, Artemyev ME. application of Lycopide for conservative treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskaya Immunologiya*. 1999;1(3-4):139. (In Russ.).

51. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования). *Практическая медицина*. 2011;3(51):2-4. Ссылка активна на 18.08.19.
Voronina EV. GMDP (Lycopid) in reducing seasonal incidence in adults (data from a blind placebo-controlled study). *Practical Medicine*. 2011;3(51):2-4. Accessed: 18.08.19. (in Russ.). http://www.licopid.ru/sites/default/files/voroninae.v.gmdp_likopid_v_snizhenii_sezonnoy_zabolevaemosti_u_vzroslyh_dannye_slepogo_placebo-kontroliruemogo_issledovaniya.pdf

52. Кудзоева И.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии больных хроническим тонзиллитом бактериально-грибковой этиологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;1:39-41.
Kudzoeva IA. Immunomodulators in complex therapy of chronic tonzillit caused by mixed bacterial and fungal microflora. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy*. 2017;1:39-41. (In Russ.).

53. Майоров Р.В., Дербенев Д.П., Озерова И.В. *Способ персонализированного выбора иммунокорригирующей терапии для профилактики частых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста*. Описание изобретения к патенту. Заявка: 2014115890/15, 22.04.2014.
Mayorov RV, Derbenev DP, Ozerova IV. *Sposob personalizirovannogo vybora immunokorregiruyushchey terapii dlya profilaktiki chastykh respiratornykh infektsiy u detey mladshego shkol'nogo vozrasta*. Opisaniye izobreteniya k patentu. Zayavka: 2014115890/15, 22.04.2014. (In Russ.).

54. Гомон Ю.М., Арепьева М.А., Балыкина Ю.Е., Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А., Сидоренко С.В. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):27-36.
Gomon YuM, Arepyeva MA, Balykina YuE, Kolbin AS, Kurylev AA, Proskurin MA, Sidorenko SV. Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(1):27-36. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036

55. Тепцова Т.С., Безденежных Т.П., Федяева В.К., Мусина Н.З., Хачатрян Г.Р., Тарасов В.В. Возможные методики определения порога готовности платить для принятия решений о финансировании технологий здравоохранения за счет бюджетных средств. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(3):13-22.
Teptsova TS, Bezdenezhnyh TP, Fedyaeva VK, Musina NZ, Hachatryan GR, Tarasov VV. Determination of a willingness-to-pay threshold and decision-making in financing the healthcare technologies. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(3):13-22. (In Russ.).
https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022

Поступила 30.10.19
Received 30.10.19
Принята в печать 09.11.19
Accepted 09.11.19