

Возможности применения иммуномодуляторов мультинаправленного действия при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей

С.В. Морозова✉, ORCID: 0000-0003-0686-5614, doctormorozova@mail.ru

Л.В. Селезнева, ORCID: 0000-0002-5296-0463, lily.selezneva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Во многих странах с целью профилактики острых респираторных заболеваний у детей и взрослых было внедрено применение различных видов биологически активных веществ природного и синтетического происхождения, называемых иммуностимуляторами различного механизма действия. Цель данной статьи заключается в обзоре роли основных доступных иммуностимуляторов и потенциала полезности их применения при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, в том числе и новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В статье рассмотрены аспекты клинического применения иммуномодулирующих препаратов при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. Кратко изложены механизмы воздействия иммуномодуляторов на иммунную систему. На примере препарата Имунорикс приведена доказательная база возможных механизмов коррекции иммунной системы при респираторных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей, а также анализ данных клинической эффективности препарата. Применение данного иммуностимулятора способствует повышению уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+). Также использование препарата показало свою полезность в снижении потребности в назначении антибактериальных препаратов в лечении инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей.

В данной статье также представлен обзор последних клинических исследований препарата. Исследователи из различных стран попытались лучше прояснить и определить механизмы действия иммуностимулятора как *in vitro*, так и *in vivo*. Безусловно, улучшение за последние 20 лет методологии исследований и приобретенные знания в различных областях клинической иммунологии должны стать отправной точкой для дальнейшего изучения препарата. Рандомизированные контрольные исследования необходимы для установления реальной эффективности препарата в профилактике ОРВИ.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, дыхательные пути, острые респираторные вирусные инфекции, коронавирусная инфекция, лечение, профилактика

Для цитирования: Морозова С.В., Селезнева Л.В. Возможности применения иммуномодуляторов мультинаправленного действия при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2021;(4):89–95. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-89-95.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using multidirectional immunomodulators for acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Svetlana V. Morozova✉, ORCID: 0000-0003-0686-5614, doctormorozova@mail.ru

Liliya V. Selezneva, ORCID: 0000-0002-5296-0463, lily.selezneva@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

In many countries, with the prevention of acute respiratory diseases in children and adults, the use of various types of biologically active substances of natural and synthetic origin, called immunostimulants of various mechanisms of action, has been introduced. The purpose of this article is to provide a useful overview of main roles of available immunostimulants and their potential for use in inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The article discusses aspects of the clinical use of immunomodulatory drugs in acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract (SARS-CoV-2 included). The mechanisms of action of immunomodulators on the immune system are briefly outlined. On the drug Imunorix the evidence base of mechanisms

of correction of the immune system in respiratory diseases of the upper respiratory tract is given, as well as the analysis of the clinical efficacy of drug. The use of immunostimulator to increase the level of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) and subpopulations of T-lymphocytes (CD3 +, CD4 +). Also, the use of the drug has shown its usefulness in the appointment of antibacterial drugs in the treatment of upper respiratory tract infectious diseases.

This article also provides an overview of recent clinical studies of drug. Researchers from various countries have tried to better clarify and define the mechanisms of action of immunostimulator both in vitro and in vivo. Of course, the improvement in research methodology over the past 20 years, and the acquired knowledge in various areas of clinical immunology, should become the starting point for further research on the drug. Randomized controlled trials of the trial use of the drug in the prevention of acute respiratory infections.

Keywords: immunomodulators, respiratory tract, acute respiratory viral infections, coronavirus infection, treatment and prevention.

For citation: Morozova S.V., Selezneva L.V. Possibilities of using multidirectional immunomodulators for acute and recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):89–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-89-95.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое использование антибактериальных препаратов и вакцин, частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей (ВДП) в наши дни по-прежнему высока и составляет до 60% случаев [1].

Острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) ВДП страдает широкий круг пациентов, в том числе дети и люди пожилого и старческого возраста [2–6]. Особенности течения заболевания в этих возрастных группах можно обосновать вторичными нарушениями работы иммунной системы: незрелостью в первом случае, иммуносупрессией – во втором. Известно, что в детском возрасте отсутствие иммунологической памяти предыдущих контактов с самыми различными патогенами обуславливает высокую восприимчивость к любым инфекциям, в том числе и к возбудителям гриппа и ОРВИ [6–11].

Физиологические нарушения иммунной системы могут проявляться различными вариантами временного иммунодефицита:

- количественным и функциональным дефицитом Т-лимфоцитов,
- дефицитом цитокинов,
- временным дефицитом иммуноглобулинов классов А, М и G [12].

Как у взрослых, так и у детей осложнениями ОРВИ нередко становятся синуситы с вовлечением в процесс верхнечелюстных и лобных пазух и клеток решетчатого лабиринта, а также инфекции нижних отделов дыхательных путей. Нередко течение ОРВИ у детей может осложняться острым стенозирующим ларинготрахеитом (ложным крупом) и ларингитом, у взрослых и пожилых пациентов – бронхитами и пневмониями [9, 11, 13]. Такая патология развивается на фоне дисфункции иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных и сердечно-сосудистых осложнений [14].

МЕТОДЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В современной медицине традиционное этиотропное лечение инфекционных заболеваний ВДП все чаще усложняется развитием резистентности патогенов к противомикробным терапевтическим средствам. В связи с этим все более широкое применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [15–17].

Выделяют специфические и неспецифические методы регуляции иммунной системы. Специфические методы позволяют регулировать иммунный ответ только в отношении определенного антигена или конкретных групп антигенов. К таким методам относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов Ig и сывороток. Для неспецифической регуляции иммунных реакций наиболее часто проводят терапию с использованием иммуномодуляторов [18].

Основной целью использования иммуномодуляторов в клинической практике является повышение эффективности противoinфекционной защиты у пациентов с клиническими признаками сниженных функций иммунитета. В данном случае они одновременно и оправданно назначаются с этиотропными препаратами больным как с выявленными, так и невыявленными нарушениями в иммунном статусе с первого дня лечения [19].

Учитывая вышеперечисленные факты, а также растущую резистентность к антибиотикам, представляется рациональным рассмотреть возможности назначения иммуностимулирующей терапии.

Наиболее частой причиной развития воспалительных заболеваний ВДП является вирусная флора, особенно риновирусы человека (РВ), аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), энтеровирус, метапневмовирус человека и коронавируса (в т. ч. SARS-CoV-2) в дополнение к вирусам гриппа [20, 21]. Вирусы, как правило, вызывают прямую инвазию эпителиальных клеток в дыхательных путях, наиболее распространенным примером этого является РВ, который использует молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) для получения доступа к клеткам чело-

века [22] с последующей стимуляцией выработки провоспалительных цитокинов, включая IL-8, IL-6, MCP-1 (хемокин, вырабатывающий моноциты), что приводит к возникновению воспалительной реакции, некрозу инфицированных клеток хозяина [23, 24], нарушению работы мукоцилиарного клиренса и увеличению секреции слизи. В результате эти предпосылки вызывают обструкцию дыхательных путей и надвигающийся отток секрета [24].

Нарушение работы мукоцилиарного клиренса способствует размножению бактерий (в частности *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*) и вторичному инфицированию, что приводит к затяжному течению воспалительных заболеваний ВДП и увеличивает частоту смертности и развития таких осложнений, как пневмония [23–25].

Иммунная система хозяина имеет тенденцию контролировать вирусные инфекции посредством индукции апоптоза инфицированных клеток с использованием различных механизмов, включая увеличение секреции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), стимуляцию естественных киллеров к секреции перфорина (создание пор в инфицированных клетках) [20].

В настоящее время иммуномодулятор пидотимод нашел место в комплексном лечении ОРВИ и ее осложнений как у детей, так и у взрослых.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПИДОТИМОДА

Пидотимод (3-L-пироглутамил-L-тиазиолидин-4-карбоновая кислота) представляет собой синтетическую дипептидную молекулу с иммуномодулирующими свойствами. Это высокоочищенная молекула с высокой воспроизводимостью между партиями [23].

В ходе проведенных исследований было показано, что пидотимод индуцирует созревание дендритных клеток, повышает экспрессию коstimуляторных молекул CD83 и CD86, стимулирует дендритные клетки высвобождать провоспалительные молекулы, стимулируя пролиферацию и дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1, усиливает функции естественных клеток-киллеров, подавляет апоптоз тимоцитов и способствует фагоцитозу [26–28].

ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO

В литературе представлено исследование *in vitro*, направленное на оценку влияния пидотимода на иммунную систему. Его результаты показали, что препарат способен

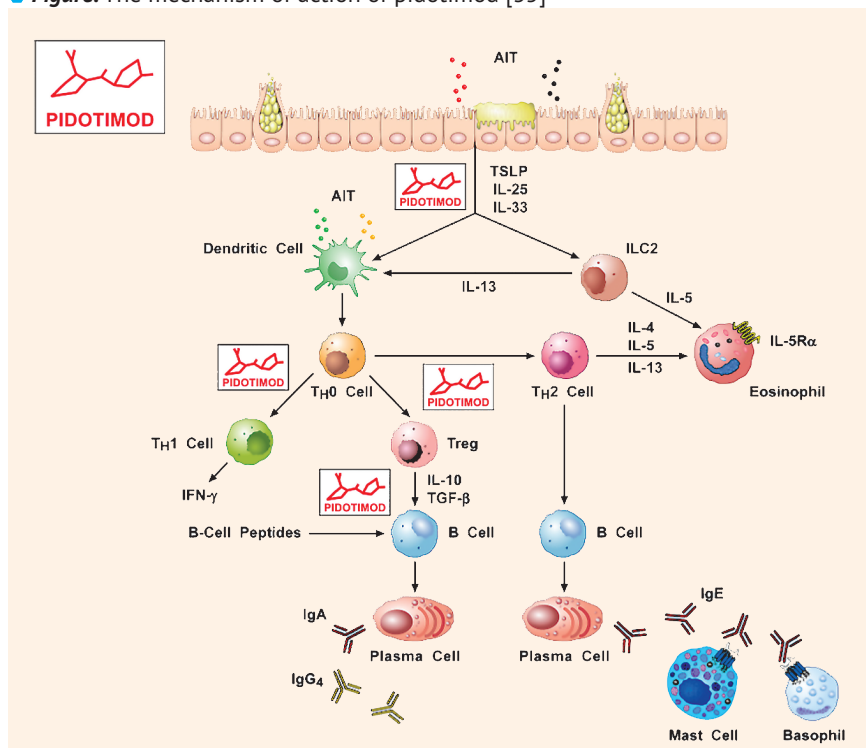
подавлять моноцитарный хемотаксический белок-1, который является главным регулятором воспалительной реакции, связанной с тяжелым рецидивирующим вирусным бронхолитом у детей [29]. Более того, он способен активировать NLRP12 (цитозольный белок), который является защитной молекулой против аномальной воспалительной реакции, вызванной вирусами [30].

Исследования *in vitro* как на животных, так и на людях показали, что пидотимод обладает иммуномодулирующей активностью в отношении как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов [27, 31–33].

Группа исследователей из Италии (S. Carta et al.) показали, что пидотимод индуцировал клеточные изменения *in vitro*, которые потенциально полезны для повышения способности хозяина бороться с респираторными инфекциями. Посредством различных воздействий на киназу пидотимод увеличивает экспрессию белков toll-подобного рецептора-2 (поверхностные молекулы, участвующие в инициации врожденного ответа на инфекционные агенты). Отсутствие эффекта на экспрессию молекулы межклеточной адгезии, рецептора риновируса, и на высвобождение интерлейкина IL-8, мощного хемотаксического фактора нейтрофилов (обычно присутствующих в местах инфекции), может представлять защитные функции от инфекции (*рис.*). Авторы пришли к выводу, что пидотимод, вероятно, модулирует функции эпителиальных клеток дыхательных путей, участвующих во взаимодействиях хозяина и вируса, возможно, посредством активации ядерного фактора NF- κ B [34].

● **Рисунок.** Механизм действия пидотимода [35]

● **Figure.** The mechanism of action of pidotimod [35]



ИССЛЕДОВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

D. Trabattoni et al. наблюдали 16 пациентов с пневмонией, которые были рандомизированы на две группы: первой назначался прием пидотимода (800 мг два раза в день) в сочетании с стандартным антибиотиком (левофлоксацин 500 мг два раза в день) ($n = 9$), а пациенты второй получали только стандартный антибиотик ($n = 7$). Иммунологические оценки, проведенные на 5-й день лечения, показали, что добавление пидотимода к стандартной схеме лечения потенцировало работу антимикробных и иммуномодулирующих белков. Наблюдалось увеличение процента клеток, экспрессирующих такие молекулы, как TLR2 и TLR4, а также CD80 и CD86. Кроме того, было замечено стойкое снижение количества клеток, продуцирующих TNF α . По клиническим параметрам достоверных различий не было. Эти результаты указывают на то, что пидотимод потенциально модулировал врожденный иммунитет против различных инфекций [36].

Еще одна группа исследователей из Италии включила в наблюдение, проведенное в марте – апреле 2020 г., пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) с лихорадкой и кашлем без острой дыхательной недостаточности или признаков пневмонии. Двадцать пациентов с SARS-CoV-2, распределенных в соотношении 1: 1, были включены в исследование и разделены на две группы: группу А, где пациенты получали пидотимод в дозе 800 мг два раза в день перорально в течение 10 дней и контрольную группу В, в которой использовались симптоматические схемы лечения. Все пациенты были зарегистрированы и опрошены через 7 и 14 дней после поступления в стационар. Средний возраст составил $45,90 \pm 10,60$ лет. Средний временной период до появления симптомов – $8,80 \pm 4,27$ дня. Повышенная утомляемость и миалгии были наиболее распространенными нереспираторными симптомами ($n = 11, 55\%$), за которыми следовали головная боль ($n = 4, 20\%$) и дисгевзия ($n = 4, 20\%$). Ни у одного пациента не было зарегистрировано рентгенологических признаков пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки. В данном когортном исследовании не было обнаружено различий в отношении степени тяжести симптомов, лабораторных и клинических показателей, что подтверждает отсутствие какой-либо систематической ошибки отбора. Что касается исходов пациентов, то в группе, где применялся пидотимод, клиническое улучшение было более ранним, чем в контрольной группе ($4,10 \pm 2,18$ против $7,50 \pm 2,63$ дней; 95% ДИ: 1,13–5,67, стандартное отклонение 1,08; $p = 0,006$). Не сообщалось о побочных эффектах, вызванных лекарственными средствами, или о прогрессировании заболевания в группе пидотимода. В представленном исследовании прием пидотимода привел к значительному уменьшению клинических симптомов заболевания, в частности лихорадки [37].

В литературе также представлено исследование, в котором препарат назначали в виде монотерапии для профилактики обострений хронического бронхита (ХБ). Пидотимод или плацебо назначали 181 пациенту с ХБ в дозе 800 мг в сутки в течение 60 дней, что соответствовало периоду наблюдения за пациентами. В результатах исследования

было показано, что в период терапии и контрольного наблюдения достоверно и прогрессивно снижалась частота обострений ХБ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что пидотимод повышает функциональный ответ Т-лимфоцитов, которые при определенных состояниях действуют как координаторы специфического иммунитета. Препарат также стимулирует образование Т- и В-лимфоцитов, улучшая соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, увеличивает продукцию цитокинов (в частности интерлейкина IL-2), активизирует выработку гамма-интерферона – естественного противовирусного агента организма [38].

Схожие результаты были получены в результате проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовали 137 пациентов с ХБ. Итальянские авторы показали, что применение пидотимода в течение 7 дней в сочетании с антибиотиком, а затем 8 дней в виде монотерапии в дозе 800 мг два раза в сутки достоверно способствовало сокращению длительности обострения ХБ [39].

ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

В метаанализе, оценивающем эффективность и безопасность пидотимода, представлены 29 рандомизированных контролируемых испытаний, в которые были включены 4 344 педиатрических пациента. Авторы исследований, включенных в представленный метаанализ, сделали следующие ключевые выводы:

- Применение пидотимода значительно сократило продолжительность таких симптомов, как кашель и лихорадка.
- Использование препарата увеличило уровень сыровоточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) в крови.
- Лечение пидотимодом привело к значительному снижению случаев рецидивов респираторных инфекций ($p < 0,00001$) по сравнению с традиционными методами лечения [40].

Согласно имеющимся данным, назначение пидотимода следует рассматривать при лечении острых респираторных заболеваний у детей, а также при обострении ХБ и хронической обструктивной легочной болезни у взрослых. Помимо снижения частоты рецидивов, пидотимод приводит к быстрому выздоровлению, снижает потребность в назначении антибактериальной терапии и других симптоматических схем лечения. Иммуностимуляция пидотимодом также открыла путь для его использования при пневмонии и остром бронхите [41].

ОСОБЕННОСТИ ПРИЕМА И ДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТА

Имунорикс (пидотимод) – единственный системный иммуномодулятор, который включен в классификацию ВОЗ для использования в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций.

Показаниями применения препарата Имунорикс является иммунокоррекция при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях верхних и нижних отделов дыха-

тельных путей. Среди побочных действий описан один случай синдрома Шенлейна – Геноха на 1 млн пациентов, получавших пидотимод. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном использовании: пик его концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема, биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы, но абсорбция сильно зависит от сопутствующего приема пищи, при этом пероральная биодоступность снижается примерно до 50%. Поэтому препарат следует принимать за 2 ч до или через 2 ч после еды. Взрослым Имунорикс назначается по 800 мг 2 р/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Детям старше 3 лет по 400 мг 2 р/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Максимальная доза для взрослых составляет 1,6 г/сут, для детей – 800 мг/сут. Противопоказаниями к применению являются детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к пидотимоду. Не рекомендуется применять при беременности и в период лактации¹.

Вышеуказанные характеристики позволяют считать препарат Имунорикс иммуномодулятором, воздействующим одновременно на несколько звеньев иммунного ответа с возможностью его применения как в острой фазе заболе-

вания, так и в качестве профилактики частых респираторных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре показано, что иммунная дисрегуляция, связанная с врожденными и адаптивными иммунными ответами, была идентифицирована при различных заболеваниях дыхательных путей. Клинический опыт применения пидотимода показал, что препарат способен положительно влиять на иммунные ответы у пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями (в т.ч. с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2). Проведенные исследования убедительно доказывают доминирующую роль пидотимода в качестве адъювантного лечения затяжных респираторных заболеваний у взрослых. Среди доступных в настоящее время в России иммуномодуляторов Имунорикс потенциально может стать одним из наиболее эффективных препаратов для лечения и профилактики инфекций дыхательных путей на амбулаторном этапе лечения.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021

Принята в печать / Accepted 15.02.2021

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Имунорикс (регистрационный номер пер. №: ЛСР-005105/07 от 24.12.07).

Список литературы

- Ferrario B.E., Garuti S., Braido F., Canonica G.W. Pidotimod: the State of Art. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):8. doi: 10.1186/s12948-015-0012-1.
- Caramia G., Clemente E., Solli R., Mei V., Cera R., Carnelli V. et al. Efficacy and Safety of Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Children. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1480–1484.
- Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1511–1516.
- Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvaerner K.J. Respiratory Infections in Schoolchildren: Co-Morbidity and Risk Factors. *Arch Dis Child*. 2006;91(5):391–395. doi: 10.1136/adc.2005.083881.
- Forsell G., Håkansson A., Månsson N.O. Risk Factors for Respiratory Tract Infections in Children Aged 2–5 Years. *Scand J Prim Health Care*. 2001;19(2):122–125. doi: 10.1080/028134301750235376.
- De Martino M., Ballotti S. The Child with Recurrent Respiratory Infections: Normal or Not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(Suppl 18):13–18. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
- Van de Pol A.C., van der Gugten A.C., van der Ent C.K., Schilder A.G., Benthem E.M., Smit H.A. et al. Referrals for Recurrent Respiratory Tract Infections Including Otitis Media in Young Children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):906–910. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.03.003.
- Коровина Н.А., Заплатникова Л.В., Шамрай Л.М. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп у детей: современные возможности профилактики и лечения. *ПМЖ*. 2009;19:1230–1233. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_i_gripp_u_detey_sovremennye_vozmoghnosti_profilaktiki_i_lecheniya/.
- Савенкова М.С., Абрамова Н.А., Абрамов А.Д. Особенности течения и лечения респираторных инфекций у детей с аллергией. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(5):80–85. doi: 10.15690/vsp.v13i5.1154.
- Masihi K.N. Immunomodulators in Infectious Diseases: Panoply of Possibilities. *Int J Immunopharmacol*. 2000;22(12):1083–1091. doi: 10.1016/S0192-0561(00)00074-6.
- Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100–108. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>.
- Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в общеклинической практике. Когда, кому, зачем? *Доктор.Ру. Аллергология. Дерматология*. 2015;7(7):5–10. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/allergologiya/mesto-immunomodulyatorov-v-obshcheklinicheskoy-praktike-kogda-komu-zachem/>.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
- De Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N. et al. Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) Is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203–1207. doi: 10.1038/nm1477.
- Othumpangat S., Regier M., Piedimonte G. Nerve Growth Factor Modulates Human Rhinovirus Infection in Airway Epithelial Cells by Controlling ICAM-1 Expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(10):L1057–1066. doi: 10.1152/ajplung.00365.2011.
- Kobasa D., Jones S.M., Shinya K., Kash J.C., Copps J., Ebihara H. et al. Aberrant Innate Immune Response in Lethal Infection of Macaques with the 1918 Influenza Virus. *Nature*. 2007;445(7125):319–323. doi: 10.1038/nature05495.
- Heikkinen T., Järvinen A. The Common Cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
- Smith A.M., McCullers J.A. Secondary Bacterial Infections in Influenza Virus Infection Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;385:327–356. doi: 10.1007/82_2014_394.
- Topham N.J., Hewitt E.W. Natural Killer Cell Cytotoxicity: How Do They Pull the Trigger? *Immunology*. 2009;128(1):7–15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x.
- Kash J.C., Xiao Y., Davis A.S., Walters K.A., Chertow D.S., Easterbrook J.D. et al. Treatment with the Reactive Oxygen Species Scavenger EUK-207 Reduces Lung Damage and Increases Survival during 1918 Influenza Virus Infection in Mice. *Free Radic Biol Med*. 2014;67:235–247. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.014.
- Kash J.C., Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol*. 2015;185(6):1528–1536. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
- Welliver R.C., Garofalo R.P., Ogra P.L. Beta-Chemokines, But Neither T Helper Type 1 Nor T Helper Type 2 Cytokines, Correlate with Severity of Illness During Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(5):457–461. doi: 10.1097/00006454-200205000-00033.
- Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
- Fogli M., Caccuri F., Iaria M.L., Giagulli C., Corbellini S., Campilongo F. et al. The Immunomodulatory Molecule Pidotimod Induces the Expression of the NOD-Like Receptor NLRP12 and Attenuates TLR-Induced Inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(4):753–766. Available at: https://www.researchgate.net/publication/271331182_The_immunomodulatory_molecule_pidotimod_induces_the_expression_of_the_NOD-like_receptor_NLRP12_and_attenuates_TLR-induced_inflammation.

26. Auteri A., Pasqui A.L., Bruni F., Saletti M., Di Renzo M., Bova G. Effect of Pidotimod, A New Immunostimulating Agent, on Some Aspects of Immune Response. In Vitro Study. *Pharmacol Res.* 1992;26(Suppl 2):196–197. doi: 10.1016/1043-6618(92)90662-u.
27. Zuccotti G.V., Mameli C., Trabattini D., Beretta S., Biasin M., Guazzarotti L., Clerici M. Immunomodulating Activity of Pidotimod in Children with Down Syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):253–258. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236045723_Immunomodulating_activity_of_Pidotimod_in_children_with_Down_Syndrome.
28. Migliorati G., D'Adamio L., Coppi G., Nicoletti I., Riccardi C. Pidotimod Stimulates Natural Killer Cell Activity and Inhibits Thymocyte Cell Death. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992;14(4):737–748. doi: 10.3109/08923799209009231.
29. D'Angelo L., De Ponti F., Crema F., Caravaggi M., Crema A. Effect of Food on the Bioavailability of Pidotimod in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1473–1475.
30. Riboldi P., Gerosa M., Meroni P.L. Pidotimod: A Reappraisal. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):255–262. doi: 10.1177/039463200902200201.
31. De la Torre González C., Pacheco Ríos A., Escalante Domínguez A.J., del Río Navarro B.E. Metaanálisis Comparativo de los Inmunostimulantes Utilizados en Pediatría en México = Comparative Meta-Analysis of Immunostimulant Agents Used in Pediatric Patients in Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2005;52(1):25–38. Available at: <https://europepmc.org/article/med/15957470>.
32. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective Effects of Pidotimod against Experimental Bacterial Infections in Mice. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1417–1421.
33. Santamaria F., Montella S., Stocchero M., Pirillo P., Bozzetto S., Giordano G. et al. Effects of Pidotimod and Bifidobacteria Mixture on Clinical Symptoms and Urinary Metabolomic Profile of Children with Recurrent Respiratory Infections: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101818. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101818.
34. Carta S., Silvestri M., Rossi G.A. Modulation of Airway Epithelial Cell Functions by Pidotimod: NF- κ B Cytoplasmic Expression and Its Nuclear Translocation Are Associated with an Increased TLR-2 Expression. *Ital J Pediatr.* 2013;39:29. doi: 10.1186/1824-7288-39-29.
35. Puggioni F., Alves-Correia M., Mohamed M.F., Stomeo N., Mager R., Marinoni M. et al. Immunostimulants in Respiratory Diseases: Focus on Pidotimod. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:31. doi: 10.1186/s40248-019-0195-2.
36. Trabattini D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory Effects of Pidotimod in Adults with Community-Acquired Pneumonia Undergoing Standard Antibiotic Therapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;44:24–29. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.005.
37. Ucciferri C., Barone M., Vecchiet J., Falasca K. Pidotimod in Paucisymptomatic SARS-CoV2 Infected Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020048. doi: 10.4084/MJHID.2020.048.
38. Bisetti A., Ciappi G., Bariffi F., Catena E., Rocco V., Vaccaro A. et al. Evaluation of the Efficacy of Pidotimod in the Exacerbations in Patients Affected with Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1499–1502.
39. Pozzi E., Dolcetti A., Orlandi O., Cirianni C., Moreo G., Piacenza G. et al. Pidotimod in the Treatment of Patients Affected by Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1495–1498.
40. Niu H., Wang R., Jia Y.T., Cai Y. Pidotimod, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:35–45. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.043.
41. Mahashur A., Thomas P.K., Mehta P., Nivangune K., Muchhala S., Jain R. Pidotimod: In-Depth Review of Current Evidence. *Lung India.* 2019;36(5):422–433. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_39_19.
1. Ferrario B.E., Garuti S., Braidò F., Canonica G.W. Pidotimod: the State of Art. *Clin Allergy.* 2015;13(1):8. doi: 10.1186/s12948-015-0012-1.
2. Caramia G., Clemente E., Solli R., Mei V., Cera R., Carnelli V. et al. Efficacy and Safety of Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Children. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1480–1484.
3. Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(12A):1511–1516.
4. Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvaerner K.J. Respiratory Infections in Schoolchildren: Co-Morbidity and Risk Factors. *Arch Dis Child.* 2006;91(5):391–395. doi: 10.1136/adc.2005.083881.
5. Forsell G., Håkansson A., Månsson N.O. Risk Factors for Respiratory Tract Infections in Children Aged 2–5 Years. *Scand J Prim Health Care.* 2001;19(2):122–125. doi: 10.1080/028134301750235376.
6. De Martino M., Ballotti S. The Child with Recurrent Respiratory Infections: Normal or Not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(Suppl 18):13–18. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
7. Van de Pol A.C., van der Gugten A.C., van der Ent C.K., Schilder A.G., Benthem E.M., Smit H.A. et al. Referrals for Recurrent Respiratory Tract Infections Including Otitis Media in Young Children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(6):906–910. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.03.003.
8. Korovina N.A., Zaplatnikova L.V., Shamray L.M. Acute Respiratory Viral Infections and Influenza in Children: Modern Possibilities of Prevention and Treatment. *RMJ = RMZH.* 2009;19(1230–1233 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_i_gripp_u_detey_sovremennyye_vozmoghnosti_profilaktiki_i_lecheniya/.
9. Savenkova M.S., Abramova N.A., Abramov A.D. Features of the Progression and Treatment of Respiratory Infections in Children with Allergies. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(5):80–85. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i5.1154.
10. Masihi K.N. Immunomodulators in Infectious Diseases: Panoply of Possibilities. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(12):1083–1091. doi: 10.1016/s0192-0561(00)00074-6.
11. Karaulov A., Kalyuzhin O. Immunotherapy for Infectious Diseases: Challenges and Prospects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013;85(11):100–108. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>.
12. Luss L. Immunomodulatory Agents in General Clinical Practice: When, to Whom and Why to Administer? *Doctor.Ru. Allergologiya. Dermatologiya = Doctor.Ru. Allergy. Dermatology.* 2015;7(7):5–10. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/allergologiya/mesto-immunomodulyatorov-v-obshcheklinicheskoy-praktike-kogda-komu-zachem/>.
13. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
14. Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
15. De Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N. et al. Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) Is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12(10):1203–1207. doi: 10.1038/nm1477.
16. Othumpangat S., Regier M., Piedimonte G. Nerve Growth Factor Modulates Human Rhinovirus Infection in Airway Epithelial Cells by Controlling ICAM-1 Expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(10):L1057–1066. doi: 10.1152/ajplung.00365.2011.
17. Kobasa D., Jones S.M., Shinya K., Kash J.C., Copps J., Ebihara H. et al. Aberrant Innate Immune Response in Lethal Infection of Macaques with the 1918 Influenza Virus. *Nature.* 2007;445(7125):319–323. doi: 10.1038/nature05495.
18. Heikkinen T., Järvinen A. The Common Cold. *Lancet.* 2003;361(9351):51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
19. Smith A.M., McCullers J.A. Secondary Bacterial Infections in Influenza Virus Infection Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;385:327–356. doi: 10.1007/82_2014_394.
20. Topham N.J., Hewitt E.W. Natural Killer Cell Cytotoxicity: How Do They Pull the Trigger? *Immunology.* 2009;128(1):7–15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x.
21. Kash J.C., Xiao Y., Davis A.S., Walters K.A., Chertow D.S., Easterbrook J.D. et al. Treatment with the Reactive Oxygen Species Scavenger EUK-207 Reduces Lung Damage and Increases Survival during 1918 Influenza Virus Infection in Mice. *Free Radic Biol Med.* 2014;67:235–247. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.014.
22. Kash J.C., Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1528–1536. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
23. Welliver R.C., Garofalo R.P., Ogra P.L. Beta-Chemokines, But Neither T Helper Type 1 Nor T Helper Type 2 Cytokines, Correlate with Severity of Illness During Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):457–461. doi: 10.1097/00006454-200205000-00033.
24. Giagulli C., Noerder M., Avolio M., Becker P.D., Fiorentini S., Guzman C.A., Caruso A. Pidotimod Promotes Functional Maturation of Dendritic Cells and Displays Adjuvant Properties at the Nasal Mucosa Level. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(12):1366–1373. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.010.
25. Fogli M., Caccuri F., Iaria M.L., Giagulli C., Corbellini S., Campilongo F. et al. The Immunomodulatory Molecule Pidotimod Induces the Expression of the NOD-Like Receptor NLRP12 and Attenuates TLR-Induced Inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(4):753–766. Available at: https://www.researchgate.net/publication/271331182_The_immunomodulatory_molecule_pidotimod_induces_the_expression_of_the_NOD-like_receptor_NLRP12_and_attenuates_TLR-induced_inflammation.
26. Auteri A., Pasqui A.L., Bruni F., Saletti M., Di Renzo M., Bova G. Effect of Pidotimod, A New Immunostimulating Agent, on Some Aspects of Immune Response. In Vitro Study. *Pharmacol Res.* 1992;26(Suppl 2):196–197. doi: 10.1016/1043-6618(92)90662-u.

References

27. Zuccotti G.V., Mameli C., Trabattani D., Beretta S., Biasin M., Guazzarotti L., Clerici M. Immunomodulating Activity of Pidotimod in Children with Down Syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(1):253–258. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236045723_Immunomodulating_activity_of_Pidotimod_in_children_with_Down_Syndrome.
28. Migliorati G., D'Adamo L., Coppi G., Nicoletti I., Riccardi C. Pidotimod Stimulates Natural Killer Cell Activity and Inhibits Thymocyte Cell Death. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1992;14(4):737–748. doi: 10.3109/08923979209009231.
29. D'Angelo L., De Ponti F., Crema F., Caravaggi M., Crema A. Effect of Food on the Bioavailability of Pidotimod in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1473–1475.
30. Riboldi P., Gerosa M., Meroni P.L. Pidotimod: A Reappraisal. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):255–262. doi: 10.1177/039463200902200201.
31. De la Torre González C., Pacheco Ríos A., Escalante Domínguez A.J., del Río Navarro B.E. Metaanálisis Comparativo de los Inmunoestimulantes Utilizados en Pediatría en México = Comparative Meta-Analysis of Immunoestimulant Agents Used in Pediatric Patients in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2005;52(1):25–38. Available at: <https://europepmc.org/article/med/15957470>.
32. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective Effects of Pidotimod against Experimental Bacterial Infections in Mice. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1417–1421.
33. Santamaria F., Montella S., Stocchero M., Pirillo P., Bozzetto S., Giordano G. et al. Effects of Pidotimod and Bifidobacteria Mixture on Clinical Symptoms and Urinary Metabolomic Profile of Children with Recurrent Respiratory Infections: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101818. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101818.
34. Carta S., Silvestri M., Rossi G.A. Modulation of Airway Epithelial Cell Functions by Pidotimod: NF- κ B Cytoplasmic Expression and Its Nuclear Translocation Are Associated with an Increased TLR-2 Expression. *Ital J Pediatr*. 2013;39:29. doi: 10.1186/1824-7288-39-29.
35. Puggioni F., Alves-Correia M., Mohamed M.F., Stomeo N., Mager R., Marinoni M. et al. Immunostimulants in Respiratory Diseases: Focus on Pidotimod. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:31. doi: 10.1186/s40248-019-0195-2.
36. Trabattani D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory Effects of Pidotimod in Adults with Community-Acquired Pneumonia Undergoing Standard Antibiotic Therapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;44:24–29. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.005.
37. Ucciferri C., Barone M., Vecchiet J., Falasca K. Pidotimod in Paucisymptomatic SARS-CoV2 Infected Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020048. doi: 10.4084/MJHID.2020.048.
38. Bisetti A., Ciappi G., Bariffi F., Catena E., Rocco V., Vaccaro L. et al. Evaluation of the Efficacy of Pidotimod in the Exacerbations in Patients Affected with Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1499–1502.
39. Pozzi E., Dolcetti A., Orlandi O., Cirianni C., Moreo G., Piacenza G. et al. Pidotimod in the Treatment of Patients Affected by Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1495–1498.
40. Niu H., Wang R., Jia Y.T., Cai Y. Pidotimod, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:35–45. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.043.
41. Mahashur A., Thomas P.K., Mehta P., Nivangune K., Muchhala S., Jain R. Pidotimod: In-Depth Review of Current Evidence. *Lung India*. 2019;36(5):422–433. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_39_19.

Информация об авторах:

Морозова Светлана Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; doctormorozova@mail.ru
Селезнева Лилия Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; lily.selezneva@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctormorozova@mail.ru
Liliya V. Selezneva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; lily.selezneva@gmail.com