

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ<sup>1</sup>, А.А. ГИРИНА<sup>2</sup>, Э.Э. ЛОКШИНА<sup>3</sup>, И.В. ЛЕПИСЕВА<sup>4</sup>, И.Д. МАЙКОВА<sup>5</sup>, О.А. КУЗНЕЦОВА<sup>5</sup>, А.С. ВОРОБЬЕВА<sup>5</sup>, Л.В. ГОНЧАРОВА<sup>5</sup>, Н.Ф. ДУБОВЕЦ<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>4</sup> ГБУЗ «Детская республиканская больница Республики Карелия», Петрозаводск

<sup>5</sup> ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

## ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: ВСЕ ЛИ РЕШЕНО?

Представлен анализ причин рекуррентных респираторных инфекций у детей. Обращено внимание на необходимость уточнения эпидемиологических, анамнестических, социально-бытовых и других данных для уточнения причин и провоцирующих факторов повышенной респираторной заболеваемости. Показано, что под маской «часто болеющий ребенок» нередко скрываются аллергические заболевания, иммунодефицитные состояния, упорно-персистирующие герпетические инфекции, функциональные нарушения пищеварения и др. Это определяет важность детальной оценки клинических проявлений каждого эпизода заболевания и корректной трактовки результатов проводимого обследования для своевременного уточнения диагноза. Предложено перейти от выделения группы «часто болеющих детей» к нозологической верификации, при которой имеет место высокий уровень респираторной заболеваемости. Показано, что раннее установление диагноза позволяет своевременно назначить этиопатогенетическую терапию, что существенно повышает эффективность лечения. Представлен анализ клинических исследований по изучению эффективности и безопасности иммуномодулятора бактериального происхождения ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

**Ключевые слова:** дети, бактериальные лизаты, иммунитет, ОМ-85, Бронхо-мунал, острые респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети.

A.L. ZAPLATNIKOV<sup>1</sup>, A.A. GIRINA<sup>2</sup>, E.E. LOKSHINA<sup>3</sup>, I.V. LEPISEVA<sup>4</sup>, I.D. MAIKOVA<sup>5</sup>, O.A. KUZNETSOVA<sup>5</sup>, A.S. VOROBYEVA<sup>5</sup>, L.V. GONCHAROVA<sup>5</sup>, N.F. DUBOVETS<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

<sup>3</sup> Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>4</sup> Children's Republican Hospital of Republic of Karelia, Petrozavodsk

<sup>5</sup> Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of Moscow Health Department, Moscow

### FREQUENTLY ILL CHILDREN: HAS EVERYTHING BEEN RESOLVED?

The article presents an analysis of causes of recurrent respiratory infections in children. The special attention is drawn to the need for improvement of the epidemiological, anamnestic, social and other data to clarify the causes and provoking factors for increased respiratory morbidity. It has been shown that allergic diseases, immunodeficiency states, persistent herpetic infections, functional gastrointestinal disorders, etc. are often hidden under the mask of "frequently ill children". This determines the importance of a detailed assessment of clinical manifestations of each episode of the disease and the correct interpretation of examination results for the timely diagnosis specification. It was proposed to move from targeting the "frequently ill children" group to nosological verification, which have a high level of respiratory morbidity. It has been proved that early arriving at a diagnosis makes it possible to timely prescribe etiopathogenetic therapy, which significantly increases the effectiveness of treatment. The article presents an analysis of clinical studies of the effectiveness and safety of OM-85 immunomodulator of bacterial origin in children with recurrent respiratory diseases.

**Keywords:** children, bacterial lysates, immunity, OM-85, Broncho-Munal, acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, frequently ill children.

Острые инфекции органов дыхания по-прежнему являются наиболее распространенной инфекционной патологией человека [1, 2]. При этом на протяжении ряда десятилетий заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей в 3,5–4 раза превышает показатели взрослого населения. Не был исключением и прошедший эпидсезон, и календарный год в целом. Так, в 2017 г. в России уровень заболеваемости ОРИ у детей в возрасте 0–14 лет составил 87 466,08 на 100 000, тогда как у взрослых – 21 738,00 на 100 000 [3]. При этом особо следует отметить, что в педиатрической популяции наиболее высокий уровень респираторной заболеваемости регистрируется среди так называемых часто болеющих детей (ЧБД) [4–6], которых в англоязычной литературе терминологически обозначают как «дети с рекуррентными респираторными инфекциями» (РРИ) [7, 8].

Целесообразность выделения ЧБД в отдельную группу диспансерного наблюдения изначально основывалась на том положении, что будут разработаны комплексы оздоровительных мероприятий, проведение которых существенно снизит частоту ОРИ у этих детей [4–6]. Однако следует признать, что добиться решения поставленной задачи в полной мере не удалось. Постепенно стали накапливаться данные, свидетельствующие, что проводимая реабилитация зачастую не достигает ожидаемого результата. При этом анализ причин недостаточной эффективности оздоровления ЧБД показал, что наиболее часто это было связано с шаблонным подходом к выбору лечебно-профилактических мероприятий. Оказалось, что при наблюдении за ЧБД, как правило, не проводится нозологическая верификация, недооценивается значение коморбидных состояний, эпидемиологических, соци-

ально-бытовых и других условий, а сама реабилитация проводится по шаблону [9–13]. Из-за этого не удается достичь ожидаемого эффекта и создаются условия для полипрагмазии [14, 15]. В тех же случаях, когда своевременно уточнялись причины повышенной респираторной заболеваемости и устанавливался диагноз, выявлялись провоцирующие факторы и учитывались индивидуальные особенности ребенка, а его лечение и оздоровление основывалось на этиопатогенетических принципах, позитивный результат не заставлял себя долго ждать. Все это определило необходимость обсуждения пересмотра положений как о критериях определения ЧБД, так и о правомочности выделения детей с высоким уровнем заболеваемости в отдельную группу диспансерного наблюдения в целом. При этом основными аргументами указанной позиции являются: гетерогенность причин рекуррентных респираторных инфекций, а также высокий процент поздней диагностики различных патологических процессов, протекающих под маской ЧБД [11–13].

Так, анализ результатов нашего исследования [13], проведенного при изучении состояния здоровья 2 436 детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями и находящимися под диспансерным наблюдением в группе часто болеющих, показал, что у 935 пациентов был выставлен диагноз «ЧБД», несмотря на четко сформулированную позицию ведущих педиатров России: ЧБД – это не диагноз [5, 6].

***В педиатрической популяции наиболее высокий уровень респираторной заболеваемости регистрируется среди так называемых часто болеющих детей, которых в англоязычной литературе терминологически обозначают как «дети с рекуррентными респираторными инфекциями»***

При этом в 65,4% случаев имела место недооценка клинических особенностей, анамнеза, результатов ранее проведенного обследования, а также эпидемиологических и социально-бытовых условий. Анализ указанных данных позволил у 38,1% детей впервые (несмотря на длительный период диспансерного наблюдения в группе ЧБД – от 1 до 3 лет) выявить различные заболевания и функциональные нарушения состояния здоровья. Так, среди впервые выявленной патологии наиболее часто верифицировали такие хронические и рецидивирующие заболевания, как тонзиллит, аденоидит, различные нарушения желудочно-кишечного тракта (особо следует отметить высокую частоту гастроэзофагеального рефлюкса), а также аллергические поражения органов дыхания. В ряде случаев были диагностированы приобретенные нейтропении, первичные иммунодефициты и другие заболевания, клинические проявления которых также длительное время лечащие врачи ошибочно принимали за РРИ [13]. Следует отметить, что анализ данной литературы свидетельствует о том, что аналогичные результаты были получены и другими авторами [11, 16].

При этом особый интерес представляют исследования, посвященные изучению роли иммунных нарушений в формировании повышенной респираторной заболеваемости, а также уточнению нозологической структуры заболеваний, которые ошибочно рассматривают как ЧБД.

***При наблюдении за ЧБД, как правило, не проводится нозологическая верификация, недооценивается значение коморбидных состояний, эпидемиологических, социально-бытовых и других условий, а сама реабилитация проводится по шаблону***

Так, результаты исследований Н.Г. Herrod (1997) и Н. Ozkan (2005) позволяют сделать вывод о том, что в основе рекуррентных респираторных инфекций действительно нередко лежат различные нарушения иммунитета [17, 18]. При этом подчеркивается, что снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови не только приводит к частым инфекционно-воспалительным поражениям бронхов и легких, но и встречается в более легких случаях, обуславливая повышенную заболеваемость инфекциями верхних отделов респираторного тракта. Так, по данным Н. Ozkan (2005), дефицит IgA и/или подклассов IgG встречается у 25% детей с рекуррентными инфекциями верхних дыхательных путей, у 22% пациентов с хроническими пневмониями и у 12,3% детей с рецидивирующими бронхолитами [18].

Результаты исследования Н.В. Зиновьевой и соавт. (2007), в котором проводили изучение состояния здоровья 90 ЧБД, также свидетельствуют о гетерогенности причин повышенной респираторной заболеваемости и значимой этиологической роли в этом иммунных нарушений [11]. Авторы особое внимание обращают на то, что у 40% пациентов с изолированными рецидивирующими вирусными инфекциями и у 23% детей с сочетанием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций под маской ЧБД протекала бронхиальная астма. Поздно установленный диагноз при этом приводил к отсутствию адекватной терапии и определял неконтролируемое течение заболевания. Кроме этого, было установлено, что у детей с частыми (8 и более в год) респираторными инфекциями вирусной этиологии в большинстве случаев иммунологические изменения не выявлялись либо имели место транзиторные нарушения, в то время как при сочетании рекуррентных вирусных и рецидивирующих бактериальных инфекций у 74% детей верифицировали первичные иммунодефициты. При этом в большинстве случаев это были не критичные (малые) В-клеточные дефекты иммунной системы (селективный дефицит IgA, дефицит субклассов IgG, селективный дефект антителообразования, транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста). В единичных случаях у детей, которых наблюдали в группе ЧБД, выявляли такие тяжелые первичные иммунодефицитные состояния, как агаммаглобулинемия и гиперIgM-синдром. Учитывая полученные результаты, делается вывод о нецелесообразности выделения группы ЧБД. При

этом авторы рекомендуют в каждом конкретном случае уточнять особенности течения заболевания и анамнез, что позволит, выявив на ранних этапах факторы высокого риска аллергопатологии или иммунологических нарушений, своевременно провести углубленное обследование и установить диагноз [11].

Принимая во внимание высокую распространенность иммунологических нарушений среди педиатрических пациентов с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями органов дыхания, а также транзиторные возрастные особенности иммунитета у детей (сохранение первичного иммунного ответа на многие антигены, более поздний синтез антител IgG2 и IgG4-изотипов, незрелость местного иммунитета и др.) в период их активной социализации, становится объясним интерес исследователей и практикующих врачей к поиску эффективных способов иммунокоррекции этих состояний. Однако необходимо особо подчеркнуть, что результативная иммунотерапия возможна только в тех случаях, когда она основана на этиопатогенетических принципах. Это определяет необходимость своевременной верификации причин и провоцирующих факторов повышенной респираторной заболеваемости, а также ранней диагностики патологических состояний, протекающих под маской ЧБД. Для решения этих задач особое внимание целесообразно уделять анамнезу, клиническим особенностям, эпидемиологическим и социально-бытовым условиям.

***Интерес представляют исследования, посвященные изучению роли иммунных нарушений в формировании повышенной респираторной заболеваемости, а также уточнению нозологической структуры заболеваний, которые ошибочно рассматривают как ЧБД***

Так, если ребенок не имеет отягощенного семейного, а также ante-, intra- и раннего постнатального анамнеза, а частые ОРВИ напрямую связаны с дебютом социализации (чаще всего это начало посещения детского сада), то, вероятно, причина в расширении числа контактов. При этом, как правило, дети постепенно адаптируются к коллективу – «набираются иммунологического опыта» и уже к концу первого года посещения детского сада болеют реже. Следует отметить, что если ребенок не посещает детский коллектив, но все равно преждевременно социализируется (для детей раннего возраста неоправданным следует считать частое пребывание в местах скопления людей: магазинах, транспорте и др.), то он также может начать часто болеть. Аналогично этому повышение уровня респираторной заболеваемости у домашнего ребенка может быть обусловлено увеличением риска инфицирования от других членов семьи, проживающих вместе (в первую очередь от детей, посещающих организованный коллектив), и особенно при неблагоприятных социально-бытовых условиях. Во всех перечисленных случаях, если эпизоды ОРВИ протекают

без бактериальных осложнений, нетяжело и в дальнейшем их частота становится реже, можно сделать вывод о транзиторно повышенной восприимчивости ребенка к инфекциям в период начала социализации. У подавляющего большинства детей при этом нет серьезных нарушений здоровья.

В тех же случаях, когда домашний ребенок, несмотря на отсутствие указанных эпидемиологических и/или социально-бытовых факторов, болеет значительно чаще сверстников, и при этом заболевания характеризуются тяжелым или затяжным течением, бактериальными осложнениями, недостаточной эффективностью стандартной терапии, необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом патологических состояний. Так, если при этом семейный анамнез отягощен по рецидивирующим заболеваниям органов дыхания (бронхит, тонзиллит, синусит, отит, пневмония и др.), кожи (фурункулез, кандидоз), слизистых (язвенные поражения, кандидоз) и других, целесообразно проведение иммунологического обследования. В свою очередь, при затяжном течении эпизодов ОРВИ, особенно при наличии аллергопатологии у ближайших родственников, а у самого ребенка – пищевой аллергии, атопического дерматита, план обследования необходимо согласовать с аллергологом. Нередко в основе РПИ с клиническими проявлениями тонзиллофарингита и аденоидита лежат такие функциональные нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, как гастроэзофагеальный рефлюкс. Комплекс обследования такого ребенка должен не только включать обязательные консультации специалистов (оториноларинголог, гастроэнтеролог), но и подкрепляться сонографическим исследованием желудка и пищевода с проведением водно-сифонной пробы. У ряда детей требуется поиск маркеров герпетических и других внутриклеточных инфекций, уточнение содержания в сыворотке крови витамина Д и др. Таким образом, в каждом конкретном случае необходимо уточнить, что лежит в основе повышенной респираторной заболеваемости.

Предложенный подход имеет четкую практическую направленность, т.к. определяет индивидуальную тактику наблюдения за ребенком. Детализация семейного анамнеза, внутриутробного и раннего постнатального развития, клинических проявлений, эпидемиологических особенностей и социально-бытовых условий позволяет уже при первом обращении за медицинской помощью выбрать правильный вектор в поиске основных причин и провоцирующих факторов. Раннее их уточнение – залог своевременной верификации диагноза и назначения адекватной терапии. При этом понятно, что эффективность общепринятых оздоровительных мероприятий (в т.ч. с использованием иммуномодуляторов) будет недостаточна, если РПИ связаны с первичными иммунодефицитами, цитопеническими состояниями, аллерго- и гастропатологией, микроэлементозами и др., т.к. в этих случаях требуется специальная терапия. В то же время при отсутствии указанных патологических состояний комбинация неспецифических реабилитационных мероприятий (рациональный режим дня и питания, полноценная воз-

растная диета, достаточное пребывание на свежем воздухе, закаливание, регулярное занятие физкультурой, нормализация психологических и социально-бытовых условий) с плановой вакцинацией и неспецифической иммунопрофилактикой характеризуется высокой результативностью.

**Результативная иммунотерапия возможна только в тех случаях, когда она основана на этиопатогенетических принципах. Это определяет необходимость своевременной верификации причин и провоцирующих факторов повышенной респираторной заболеваемости, а также ранней диагностики патологических состояний, протекающих под маской ЧБД**

При этом среди неспецифических иммунопрофилактических средств особое место занимают лекарственные препараты, относящиеся к группе бактериальных иммуномодуляторов (бактериолизаты, синтетические аналоги мурамил-дипептида и рибосомально-протеогликановые комплексы) [19]. Среди бактериальных лизатов системного действия наибольшую доказательную базу имеет препарат ОМ-85 (Бронхо-Ваксом, Бронхо-мунал), который включает лиофилизированные экстракты 21 штамма таких бактериальных возбудителей, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* [20]. Высокая иммунологическая и лечебная эффективность, а также безопасность препарата ОМ-85 были доказаны в многочисленных экспериментальных и рандомизированных клинических исследованиях [7, 21–47].

Важно отметить, что препарат ОМ-85 позитивно влияет на систему как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При этом было установлено, что компоненты клеточной стенки бактерий, входящих в состав препарата, распознаются патоген-распознающими рецепторами (в т. ч. и TLR-4), что сопровождается продукцией антимикробных пептидов (дефензин-1) и C1qR, а также повышением активности циркулирующих моноцитов, макрофагов и процессов фагоцитоза в целом. Одновременно происходит стимуляция выработки интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-11, активируется Th1-вектор иммунного ответа. Отмечено, что увеличивается продукция интерферонов и других цитокинов, активирующих натуральные киллеры. Показано также, что препарат ОМ-85 положительно влияет на созревания дендритных клеток и В-лимфоцитов, что позитивно сказывается на процессах антителообразования, благодаря чему возрастает синтез IgA и IgG как в системе мукозального, так и системного иммунитета [21–42]. При этом установлено, что у большей части детей с транзиторной гипогаммаглобулинемией на фоне терапии также увеличивается в сыворотке крови концентрация IgA и IgG [32].

Учитывая, что на практике при назначении препарата ОМ-85 было отмечено снижение частоты не только бактериальных, но и вирусных респираторных инфекций, особый интерес представляют данные, объясняющие этот эффект. Как ранее уже было отмечено, при использовании препарата повышается продукция интерферонов. Кроме этого, оказалось, что одновременно ингибируется активность молекул клеточной адгезии (ICAM) эпителия респираторного тракта, что сопровождается снижением риска вирусного инфицирования (в первую очередь риновирусом). Было также показано, что препарат ОМ-85 не только способствует повышению продукции противовирусных цитокинов (интерфероны), активации натуральных киллеров и снижает экспрессию ICAM-молекул, но и стимулирует в дыхательных путях CD8<sup>+</sup>-клетки [40–42]. Все это, вероятно, и лежит в основе противовирусного профилактического действия.

Расшифрованные механизмы действия препарата ОМ-85, определяющие позитивное влияние на различные иммунологические мишени, лежат в основе его высокой лечебно-профилактической результативности у пациентов с рецидивирующими инфекциями органов дыхания. При этом следует отметить, что эффективность препарата у детей с РПИ была доказана в целой серии рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований, данные которых суммированы в систематическом обзоре и представлены в метаанализе [43, 44].

**Если эпизоды ОРИ протекают без бактериальных осложнений, нетяжело и в дальнейшем их частота становится реже, можно сделать вывод о транзиторно повышенной восприимчивости ребенка к инфекциям в период начала социализации**

Так, Del-Rio-Navarro В.Е. et al. (2006) в своем обзоре, посвященном анализу эффективности иммуностимуляторов, применяемых для снижения респираторной заболеваемости, отмечает, что результаты 9 слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической результативности препарата ОМ-85 (рис.). При этом авторы отмечают, что в анализируемые исследования были включены 852 ребенка (437 пациентов использовали препарат ОМ-85 и 415 получали плацебо). В качестве конечных точек были определены следующие показатели: доля пациентов с рецидивирующей респираторной инфекцией ( $\geq 3$  эпизодов за 6 месяцев), доля пациентов с хотя бы одной респираторной инфекцией и число эпизодов респираторной инфекции за 6 месяцев. В результате авторы сообщили об уменьшении доли пациентов с рецидивирующей респираторной инфекцией при использовании препарата ОМ-85 на 35,9% (при доверительном интервале 95%; -49,46 -22,35) в целом и снижении частоты ОРИ на 1,21 эпизода у каждого ребенка (при доверительном интервале 95%; -1,75 -0,66). Авторы

делают также выводы о том, что в изучаемых исследованиях была отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность препарата OM-85 [43].

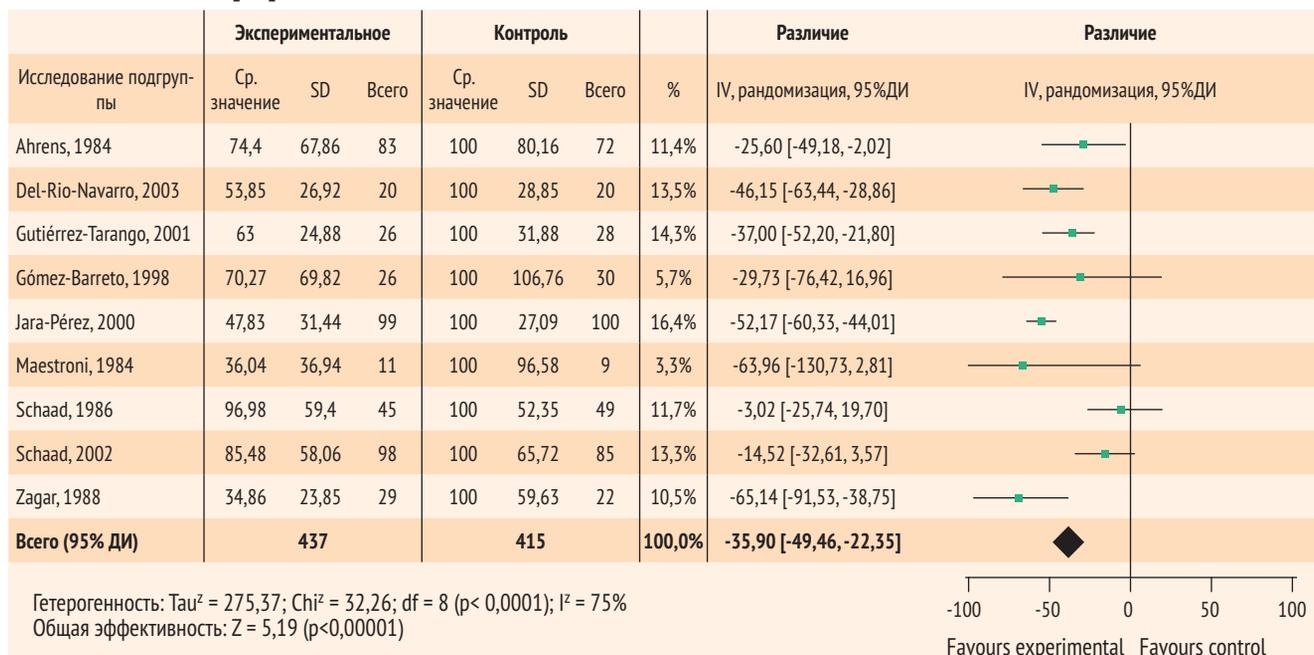
**Среди неспецифических иммунопрофилактических средств особое место занимают лекарственные препараты, относящиеся к группе бактериальных иммуномодуляторов (бактериолизаты, синтетические аналоги мурамил-дипептида и рибосомально-протеогликановые комплексы)**

Аналогичные результаты были получены и в недавно опубликованном метаанализе всех рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности препарата OM-85 у детей с РПИ [44]. Всего Yin J. et al. (2018) удалось найти в основных информационных базах (PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI, WanFang Data, VIP data) 53 рандомизированных клинических исследования, выполненных в период 1984–2016 гг. (количество детей 4 851). При этом авторы обращают внимание, что исследования отличались по количеству и возрасту пациентов, дизайну, конечным точкам и длительности наблюдения. Особо отмечено, что 14 исследований были плацебо-контролируемыми. В остальных 39 исследованиях эффективность препарата OM-85 сравнивалась со стандартной терапией. Длительность наблюдения после применения препарата OM-85 варьировала от 3 до 6–12 месяцев. В качестве конечных точек, подлежащих оценке, применялись: частота и длительность респираторных инфекций,

уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), частота применения антибактериальной терапии, нежелательные реакции, уровень субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), длительность лихорадки, продолжительность кашля и одышки. При этом лабораторные показатели для оценки иммунологической эффективности определялись не во всех исследованиях. Так, содержание IgG оценивалось в 31 рандомизированном исследовании, уровень IgA – в 30 рандомизированных исследованиях, уровень IgM – в 25 рандомизированных исследованиях. В группе OM-85 было получено достоверное увеличение содержания: IgG на 1,47 г/л ( $p < 0,00001$ ), IgA – на 0,40 г/л ( $p < 0,00001$ ) и IgM – на 0,10 г/л ( $p = 0,0003$ ). Несмотря на то что содержание подклассов Т-лимфоцитов оценивалось не во всех исследованиях, тем не менее было показано, что в группе OM-85 достоверно увеличился уровень CD3+ на 4,12% ( $p = 0,004$ ), CD4+ – на 3,81% ( $p = 0,005$ ) и CD4+/CD8+ – на 0,21% ( $p < 0,00001$ ). Авторы проведенного метаанализа отмечают, что положительные иммунологические сдвиги на фоне приема препарата OM-85 сопровождалась и терапевтической эффективностью – частота ОРВИ уменьшилась на 2,33 случая, длительность применения антибактериальной терапии – на 4,10 дня, лихорадочный период – на 2,91 дня, продолжительность кашля – на 5,26 дня и одышки – на 3,37 дня (табл.). При этом установлена хорошая переносимость препарата OM-85 и высокая его безопасность [44].

Особый интерес вызывают результаты исследований, которые посвящены не только изучению клинико-иммунологической эффективности и безопасности препарата

**Рисунок. Препарат OM-85: результаты метаанализа 9 слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований [43]**



Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). *The Cochrane Library*, 2006 Oct 18, 4: CD004974.

**Таблица. Клиническая эффективность препарата ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными инфекциями [44]**

Показатели, которые оценивали в исследовании	Количество рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивался показатель	Число детей, получавших:		Средние различия в значениях изучаемых показателей	Доверительный интервал	p
		ОМ-85	плацебо			
Частота острых респираторных инфекций	44	2 056	1 936	-2,33 случая	95% (-2,75–1,90)	<0,00001
Длительность применения антибактериальной терапии	22	1 005	1 002	-4,10 дня	95% (-4,52–3,67)	<0,00001
Продолжительность случая	13	581	586	-3,13 дня	95% (-3,91–2,35)	<0,00001
Длительность лихорадки	15	722	716	-2,91 дня	95% (-3,75–2,07)	<0,00001
Длительность кашля	12	580	581	-5,26 дня	95% (-6,41–4,12)	<0,00001
Длительность одышки	8	365	337	-3,37 дня	95% (-4,52–2,22)	<0,00001

ОМ-85 у детей с РПИ, но и возможности его потенцирования других профилактических мероприятий и/или позитивного влияния на течение других хронических заболеваний [45–47]. Так, Esposito S. et al. (2014) исследовали возможность вакцинации детей с РПИ против гриппа в сочетании с приемом препарата ОМ-85. На основании полученных данных авторы делают вывод: сочетанное применение препарата ОМ-85 и инактивированной вакцины против сезонного гриппа не снижает иммуногенность прививки и не приводит к учащению поствакцинальных реакций [45]. При этом установлено, что указанная комбинированная иммунизация у детей с повторными респираторными инфекциями безопасна и характеризуется повышением профилактической эффективности за счет сочетания специфического эффекта вакцины и неспецифического протективного действия бактериального лизата [45].

Razi C. et al. (2010) изучали влияние препарата ОМ-85 на частоту эпизодов респираторной инфекции у детей с РПИ и рецидивирующей бронхообструкцией. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что указанная терапия не только способствовала уменьшению заболеваемости респираторными инфекциями, но и сопровождалась снижением частоты бронхообструкции на 37,9% ( $p < 0,001$ ) [46]. В свою очередь, полученные данные явились основанием для изучения возможности профилактического применения препарата ОМ-85 у детей и взрослых с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [47]. Теоретическим обоснованием назначения препарата ОМ-85 пациентам данной категории являются результаты экспериментальных работ, свидетельствующих, что указанный бактериальный лизат обладает позитивным действием на некоторые ключевые звенья патогенеза аллергических заболеваний [36, 40, 48–55]. Так, установлено, что под действием препарата ОМ-85 снижается

продукция IgE, увеличивается количество T-reg-связанных CD103+ в брыжеечных лимфатических узлах и ускорение их продвижения из кишечника в бронхолегочную систему. Кроме этого, уменьшается плотность Th2-ассоциированных маркеров на индуцированных дендритных клетках и количество самих Th2-клеток, а также снижается продукция ими таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Индуцируется синтез цитокинов Th1-профиля, что приводит к нормализации соотношения IL-4/ИФН-гамма. В результате указанных выше эффектов тормозятся процессы инфильтрации слизистой эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами, что в целом способствует снижению активности воспаления [36, 40, 48–55]. В настоящее время использование бактериальных иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях активно изучается и потенциально может открыть новые перспективы в достижении контроля определенных форм бронхиальной астмы, аллергического ринита и ХОБЛ [56–58].

**Снижение респираторной заболеваемости возможно только при раннем выявлении у ребенка причин и провоцирующих факторов РПИ и своевременном назначении этиопатогенетической терапии, что определяет необходимость перехода от ЧБД к нозологической верификации диагноза**

Таким образом, разработка и внедрение в практику эффективных методов профилактики и лечения РПИ у детей являются одними из актуальных разделов современной педиатрии. Следует отметить, что помимо медицинских эта проблема имеет еще и социально-экономические аспекты, т. к. частые респираторные заболевания приводят к значительным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной и педагогической

адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом. При этом доказано, что снижение респираторной заболеваемости возможно только при раннем выявлении у ребенка причин и провоцирующих факторов РПИ и своевременном назначении этиопатогенетической терапии, что определяет необходимость перехода от ЧБД к нозологической верификации диагноза. В тех случаях, когда у детей отсутствует серьезная патология (тяжелые первичные иммунодефициты, пороки развития, врожденные нарушения метаболизма и др.), можно ожидать высокую эффективность от оздоровительных программ, включающих рациональный режим дня и питания, полноценную возрастную диету, достаточное пребывание на свежем воздухе, закаливание, регулярное занятие физкультурой, нормализацию психологи-

ческих и социально-бытовых условий, плановую вакцинацию и неспецифическую иммунопрофилактику. При этом среди неспецифических иммунопрофилактических лекарственных средств наиболее высокий уровень доказательности имеют иммуномодуляторы бактериального происхождения, одним из которых является препарат ОМ-85 (Бронхо-мунал). Следует отметить, что в случае развития ОРВИ на фоне терапии ОМ-85 целесообразно продолжить его прием во время заболевания, а также после купирования симптомом ОРВИ. При этом, учитывая механизм действия ОМ-85, нет необходимости в дополнительном назначении противовирусных препаратов. 

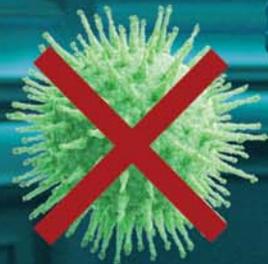
*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар Медиа, 2013, 688 с. /Uchaikin VF, Nisevich NI, Shamsheva OV. Infectious diseases in children. M.: Geotar Media, 2013, 688 p.
- Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed., Ed. D.W. Kimbertlin, Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г. Роспотребнадзор, 2015. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10049](http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049) (Дата обращения: 19.09.2018). / Infectious morbidity in the Russian Federation in January-December 2014. Rospotrebnadzor, 2015. [Electronic resource] Access mode: [http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10049](http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049) (Treatment date: September 19, 2017).
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Изд-во Саратовского университета, 1986, 183 с. /Albitsky VYu, Baranov AA. Frequently ill children. Clinical and social aspects. Methods of health improvement. Publishing house of Saratov University, 1986, 183 p.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед, 2001. 68 с. /Korovina NA, Zaplatnikov AL, Cheburkin AV, Zakharova IN. Frequently and long ill children: modern possibilities of immunorehabilitation. M.: Kontimed, 2001. 68 p.
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с. /Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. Scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia. M.: International Foundation for Maternal and Child Health, 2002. 69 p.
- Schaad U. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- Jiang X, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. Health-Related Quality of Life among Children with Recurrent Respiratory Tract Infections in Xi'an, China. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): e56945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056945>.
- Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*, 2015, 1: 167-169. /Samsygin GA. The issue of frequently ill children in paediatrics. *Pediatr*, 2015, 1: 167-169.
- Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия*, 2015, 94(2): 185-192. /Zaitseva OV. Recurrent respiratory infections: can they be prevented? *Pediatr*, 2015, 94(2): 185-192.
- Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Шербина А.Ю. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле. *Трудный пациент*, 2007, 2: 40-43. /Zinovyeva NV, Davydova NV, Shcherbina AYU. Frequently ill children: what is the real cause of their illness? *Trudny Patsient*, 2007, 2: 40-43.
- Иванов В.А., Шарапов Н.В., Заплатников А.Л. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*, 2007, 21(302): 1559-1564. /Ivanov VA, Sharapov NV, Zaplatnikov AL. The state of health of frequently ill children and improvement of effectiveness of their rehabilitation in sanatoriums. *RMJ*, 2007, 21(302): 1559-1564.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А. К дискуссии о «часто болеющих детях». *Педиатрия*, 2015, 4: 215-221. /Zaplatnikov AL, Girina AA. Revisiting the discussion of frequently ill children. *Pediatr*, 2015, 4: 215-221.
- Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами. *Практическая медицина*, 2012, 7: 121-125. /Zemlyakova EI, Shakirova EM, Safina LZ. Expert analysis of the treatment of acute respiratory infections by local paediatricians. *Prakticheskaya Meditsina*, 2012, 7: 121-125.
- Федоров Ф.М., Саломова С.Р. Полипрагмазия в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6(5): 107-109. /Fedorov FM, Salomova SR. Polypragmasy in paediatrics. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2009, 6(5): 107-109.
- Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). *РМЖ. Педиатрия*, 2013, 25: 1237-1240. /Delyagin VM. Recurrent respiratory infections in children (frequently ill children). *RMJ. Pediatr*, 2013, 25: 1237-1240
- Herrod HG. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann-Allergy-Asthma-Immunol*, 1997, 79(5): 460-464.
- Ozkan H. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005, 15(1): 69-74.
- Государственный реестр лекарственных средств РФ, М., 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 10.09.2018). /State Register of Medicinal Products of the Russian Federation, M., 2018. [Electronic resource] Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> (accessed date: 09/10/2018).
- Бронхо-Ваксом®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Государственный реестр лекарственных средств РФ, М., 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения: 10.09.2018). / Broncho-Vaxom®. Patient Information Leaflet. State Register of Medicinal Products of the Russian Federation, M., 2018. [Electronic resource] Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed date: 10.09.2018).
- Puigdollers JM, Serna GR, Hernandez del Rey I, Barruffet MT, Torroella JJ. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration*, 1980, 40(3): 142-149.
- Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1989, 11: 637-645.
- Martin du Pan R, Kochli B. Interferon induction by the bacterial lysate Broncho-Vaxom: a double-blind clinical study in children. *Der Kinderarzt*, 1984, 15: 646-651.
- Paupé J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration*, 1991, 58: 155-154.
- Duchow J, Marchant A, Delville JP, Schandene L, Goldman M. Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14: 761-766.
- Mauel J. Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV. *Respiration*, 1994, 61: 8-15.

# Бронхо-Мунал®

ВИРУСЫ



ПРОСТУДА

БАКТЕРИИ



ОСЛОЖНЕНИЯ



## ПРОТИВ ВИРУСОВ И БАКТЕРИЙ ОТ ПРОСТУДЫ И ОСЛОЖНЕНИЙ

СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ В 3 РАЗА\*

\* Джара-Перез Дж.В./Клиническая терапия, 2000, том 22, стр. 748—759. Риск осложнений в виде среднего отита, по сравнению с отсутствием адекватной терапии. Jara-Peréz Двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах. В исследование включено 200 девочек в возрасте 6–13 лет, проживающих в детском доме. 2 группы: группа плацебо и группа ОМ-85, получали плацебо и ОМ-85 по 10 дней в месяц в течение 3 последовательных месяцев. Участники находились под наблюдением в течение 6 месяцев, включая дни приема препарата. За весь период исследования у пациентов группы ОМ-85 возникло 143 случая ОРВИ (135 ОРВИ верхних дыхательных путей и 8 случаев отита) и у группы плацебо возникло 299 случаев ОРВИ (273 ОРВИ верхних дыхательных путей, 1 ОРВИ нижних дыхательных путей и 25 случаев отита). В основной группе 50% участников перенесли не более 1 случая ОРВИ, в то время как в группе плацебо — 3 случая. В основной группе также были лучше результаты в отношении медианы продолжительности заболеваний, медианы количества пропущенных дней в школе по причине болезни, медианы количества курсов антибиотиков. Все различия были статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: БРОНХО-МУНАЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011632/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 7,0 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-мунал® применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей, для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет (детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-мунал® П, капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром, натощак, за 30 минут до еды. Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-мунал® следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. Если капсулу трудно проглотить, ее нужно раскроить, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-мунал® обычно хорошо переносится. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея; боль в животе; кашель; сыпь.

RU1810898966 Реклама

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

27. Keul R, Roth M, Papakonstantinou E et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85B V) via C-Fos/serum responsive element. *Thorax*, 1996, 51: 150-154.
28. Litzman J, Lokaj J, Gerylova A. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) – induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts. *Allerg Immunol (Paris)*, 1996, 28(3): 81-85.
29. Lusuardi M. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev*, 1996, 6: 182-185.
30. Bessler WG, Huber M, Baier W. Bacterial cell wall components as immunomodulators-II. The bacterial cell wall extract OM-85-BV as unspecific activator, immunogen and adjuvant in mice. *Int J Immunopharmac*, 1997, 19: 551-8.
31. Quezada A, Maggi L, Perez M, Rodriguez J. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1999, 9(3): 178-82.
32. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*, 2000, 22(Suppl. 6): 748-749.
33. Gutierrez-Tarango M, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*, 2001, 119: 1742-1744.
34. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H et al. BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*, 2002, 122: 2042-2049.
35. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, et al. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine*, 2004, 22: 2761-2768.
36. Huber M, Mossmann M, Bessler WG. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV. *Eur J Med Res*, 2005, 10: 209-217.
37. Bessler WG, Vor dem Esche U, Masihi N. The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and *Salmonella* infection. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1086-1090.
38. Parola C, Salogni L, Vaira X, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- $\kappa$ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*, 2013, 8: e82867.
39. Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- $\beta$  production and inflammasome activity. *Sci Rep*, 2017, 7: 43844.
40. Pasquali C, Salami O, Taneja M, Gollwitzer ES, Trompette A, Pattaroni C, Yadava K, Bauer J, Marsland BJ. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med*, 2014, 1: 41.
41. Coviello S, Wimmenauer V, Polack FP, Irueta PM. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(10): 2896-2902.
42. Roth M, Pasquali C, Stolz D, Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP. *PLoS ONE* November 28, 2017. [Electronic resource] Access mode <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188010> (Дата обращения: 12.09.2018).
43. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, Oct 18, 4: CD004974.
44. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 2018, 54: 98-209.
45. Esposito S, Marchisio P, Prada E et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*, 2014, 32: 2546-52.
46. Razi C, Harmanc K, Keskin F. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clinical Immunol*, 2010, 126(4): 763-769.
47. Koatz AM, Zakin L, Ciceran A. Cost consequence of preventive treatment with OM85 bacterial lysate compared the same patient without OM85 the previous year in allergic rhinitis, asthma and COPD in Argentina. *Value in health*, 2015, 18: A335-A776.
48. Strickland DH, Judd S, Thomas JA et al. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. *Mucosal Immunol*, 2011, 4: 43-52.
49. Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol*, 2011, 4: 53-65.
50. Fu R, Li J, Zhong H et al. Broncho-Vaxom attenuates allergic airway inflammation by restoring GSK3 $\beta$ -related T regulatory cell insufficiency. *PLoS One*, 2014, 9: e92912.
51. Han L, Zheng CP, Sun YQ et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28: 110-116.
52. Zhong H, Wei J, Yao Y et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and remodeling in mouse chronic allergic asthma model. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10: 1149-1157.
53. Chen ZG, Ji JZ, Li M et al. Effect and analysis of clinical efficacy of immunomodulator on serum levels of IL-4 and IFN-gamma in asthmatic children. *J Sun Yat-sen Univ Med Sci*, 2009, 30: 100-103.
54. Lu Y, Li Y, Xu L et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*, 2015, 95: 139-144.
55. Han RF, Li HY, Wang JW, Cong XJ. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 2151-2155.
56. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2013, 92(1): 51-56. / Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, et al. Immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in achieving control over the course of bronchial asthma in children. *Pediatrics*, 2013, 92 (1): 51-56.
57. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Харит С.М. и др. Комбинированная иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей с бронхиальной астмой: клинико-иммунологическая эффективность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2013, 3. / Zaplatnikov AL, Girina AA, Kharit SM, et al. Combination immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma: clinical and immunologic efficacy. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2013, 3.
58. Бокучава Е.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. *Педиатр. фармакология*, 2016, 13(6): 544-548. / Bokuchava EG, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. The use of immunomodulators for the prevention of respiratory infections in children with allergic diseases. *Pediatr. Farmakologia*, 2016, 13 (6): 544-548.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Заплатников Андрей Леонидович** – д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

**Гирина Асия Ахмедовна** – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

**Локшина Эвелина Эдуардовна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Леписева Инга Владимировна** – главный врач ГБУЗ «Детская республиканская больница Республики Карелия», Петрозаводск

**Майкова Ирина Дмитриевна** – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

**Кузнецова Ольга Александровна** – заведующая отделением ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

**Воробьева Александра Сергеевна** – к.м.н., врач-педиатр ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

**Гончарова Людмила Викторовна** – врач-педиатр ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

**Дубовец Наталья Федоровна** – заведующая отделением ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»