

Острая респираторная инфекция: отделяя зерна от плевел

В рамках XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», проходившего в начале 2019 года, состоялся междисциплинарный симпозиум по современным принципам лечения детей с острыми респираторными заболеваниями. В своих докладах зарубежные и отечественные эксперты осветили самые обсуждаемые темы педиатрии: выбор и применение иммуностимулирующей терапии при ведении детей с рецидивирующими инфекциями, тактику лечения кашля у детей, влияние антибиотикотерапии на микробиом и рациональные подходы к антибактериальной терапии в детском возрасте.

Acute respiratory infection: separating the wheat from the chaff

in the framework of the XXI Congress of Pediatricians of Russia with international participation «Actual problems of pediatrics», held in early 2019, an interdisciplinary symposium on modern principles of treatment of children with acute respiratory diseases took place. In their reports, foreign and Russian experts highlighted the most discussed topics of pediatrics: the choice and application of immunostimulating therapy in the management of children with recurrent infections, the tactics of cough treatment in children, the impact of antibiotic therapy on microbiome and rational approaches to antibiotic therapy in childhood.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Докладом «Иммуномодуляторы: «terra incognita» или практическая польза?» открыл симпозиум профессор, доктор медицины Варшавского медицинского университета

Войцех Фелешко, международный эксперт в области детской иммунологии. В начале выступления он в первую очередь напомнил о пирамиде доказательной медицины, в вершине которой – систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные контролируемые клинические исследования. Именно на них следует опираться практикующему врачу в поисках ответов об эффективности диагностических и терапевтических методов и средств. Продолжая доклад, профессор привел примеры из собственной клинической практики, демонстрирующие рецидивирующие инфекции у детей и выбор тактики их лечения. Так, девочка 5 лет страдала рецидивирующими инфекциями респираторного тракта вирусной этиологии начиная с 2-месячного возраста – 6 эпизодов простудных заболеваний, сопровождавшихся кашлем. Также в анамнезе 5 эпизодов ОРВИ, осложнявшихся отитом, в связи с чем ребенку назначали антибактериальную терапию (АБТ), в итоге пациентка получила 5 курсов АБТ. Кроме этого, в анамнезе значились 2 эпизода свистящего дыхания – подозрение на астму, назначалось лечение стероидными препаратами и небулайзерная терапия салбутамолом. В возрасте 9 месяцев девочка была госпитализирована с диагнозом ротавирусная инфекция.

В подобных ситуациях врачу необходимо разобраться, в чем причина частых заболеваний ребенка: астма? иммунодефицит? Или это нормальное развитие ребенка, который просто часто болеет? В таких ситуациях родители часто начинают самостоятельно искать всевозможные способы активации иммунитета – рыбий жир, витамины, поездки на

море, прививки, расширять рацион питания в пользу фруктов и овощей, но, услышав рекламу иммуномодуляторов, решают, что это именно то, что поможет их ребенку. Возможно, это действительно эффективный метод в лечении детей с рецидивирующими заболеваниями. При этом необходимо помнить, что в выборе иммуномодуляторов следует в первую очередь обращаться к научным доказательствам их эффективности и безопасности.

Далее профессор отметил, что хорошую доказательную базу продемонстрировали только бактериальные лизаты и витамин Д, в то время как для гомеопатических средств, к сожалению, не проводилось хороших рандомизированных контролируемых исследований. [1].

Что мы знаем о бактериальных лизатах сегодня? Эффективность бактериальных лизатов изучают более 20 лет, о чем свидетельствуют РКИ, опубликованные в базе Кокрейн. Профессор поделился результатами качественных систематических обзоров с метаанализом: 2012 г. – более 2 тыс. пациентов в 19 РКИ, где была

доказана эффективность иммунотерапии бактериальными лизатами (уменьшение эпизодов инфекций на 35–40%) [2]; 2018 г. – 5 тыс. детей в 53 РКИ, где также показано, что прием лизатов связан с сокращением количества респираторных инфекций, продолжительности симптомов, а также снижением назначения антибактериальных препаратов [3].

Бактериальные лизаты эффективны не только в качестве средств, повышающих сопротивляемость бактериальной инфекции, но и в лечении вирусных инфекций. Это обусловлено тем, что бактериальные лизаты, в частности ОМ-85 (Бронхо-Мунал®), способствуют повышению неспецифического иммунитета слизистой респираторного тракта, что подтверждается экспериментальными данными. На фоне применения ОМ-85 повышается выработка важных для противовирусной защиты интерферонов



Войцех Фелешко, профессор, доктор медицины Варшавского медицинского университета, международный эксперт в области детской иммунологии

альфа, бета, гамма [4]. Кроме того, OM-85 способствует выработке антител, нейтрализующих вирусы, в частности вирусы гриппа [5]. Описаны свойства OM-85 подавлять репликацию риновирусов в культуре бронхиальных эпителиальных клеток и увеличивать жизнеспособность зараженных клеток за счет снижения экспрессии инфицированными эпителиоцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые риновирус использует для проникновения в клетку [6]. Из описанных иммунологических воздействий чрезвычайно важным является воздействие OM-85 на систему мукозального иммунитета за счет увеличения концентрации IgA, IgG, ИФН- γ и hBD-1 (антимикробный пептид в эпителиальных тканях, играющий важную роль в формировании резистентности к вирусам, бактериям на поверхности слизистых оболочек) и снижения содержания ИЛ-4 и NF- κ B в сыворотке крови [7]. Таким образом, данные исследований демонстрируют способность бактериального лизата OM-85 повышать сопротивляемость организма респираторным вирусам.

Нельзя забывать о том, что сегодня в некоторых странах Европы и США огромная проблема – резистентность к антибиотикотерапии в результате их нерационального применения. Например, в 80% случаев пациентам с острым отитом, острым синуситом и тонзиллитом назначают абсолютно неоправданную обширную антибиотикотерапию. Поэтому, как показывает практика, использование бактериальных лизатов может стать эффективной альтернативой и способствовать снижению антибиотикорезистентности. Исследования доказывают эффективность применения OM-85, что способствует снижению потребности в антибиотиках, как показывают данные отдельных клинических исследований, так и данные наиболее «свежего» метаанализа, включавшего 53 КИ [3].

Эффективность использования бактериального лизата OM-85 в комплексном лечении острых заболеваний дыхательных путей у детей продемонстрирована в клинических исследованиях. В открытом исследовании с участием 587 детей с симптомами острого тонзиллита, бронхита, фарингита, фаринготонзиллита препарат принимали в период острой инфекции с последующим продолжением профилактического курса (в общей сложности препарат применяли в течение 3 месяцев). Было показано, что по сравнению с 3 месяцами, предшествовавшим исследованию, применение OM-85 в комплексном лечении ОРВИ приводит к сокращению продолжительности заболевания в среднем на 38% ($11,86 \pm 8,41$ дней против $7,36 \pm 4,93$ дней на фоне применения OM-85, $p < 0.001$). Также было показано, что к концу курса применения бактериального лизата OM-85 (3 месяца) потребность в использовании антибиотиков снизилась в 10 раз по сравнению с месяцем, предшествующим началу применения препарата [8].

В клинических исследованиях показано, что применение OM-85 при различных формах риносинусита у взрослых и детей способствует сокращению продолжительности заболевания, выраженности симптомов, частоты возникновения обострений. Кроме этого, доказана эффективность OM-85 в комплексе с антибактериальной терапией – зафиксировано уменьшение основных симптомов при лечении

острого синусита и снижение лекарственной нагрузки в сравнении с группой плацебо [9, 10].

Бактериальные лизаты оказались эффективны и при лечении острого бронхолита, что было показано в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (124 ребенка) [3], где одна группа проходила лечение стандартной терапией, а вторая принимала OM-85. Сравнивали уровень иммуноглобулинов и иммунологических цитокинов – лучший терапевтический эффект был достигнут в группе OM-85. Пациенты в группе OM-85 выздоравливали на 3 дня быстрее пациентов из группы плацебо, уровень интерферона в крови и лизоцима в секрете, а также уровни иммуноглобулинов А, G и M также были выше у пациентов из группы приема бактериальных лизатов. Соответственно, противовирусная и специфическая защита были у этих пациентов выше.

В заключение профессор отметил, что OM-85 является средством, поддерживающим иммунитет при острых респираторных инфекциях, а также обладающим иммунорегулирующими свойствами. С одной стороны, бактериальные лизаты повышают иммунитет против бактерий и вирусов, а с другой – контролируют воспаление [4]. Обзор результатов клинических исследований подтвердил, что OM-85 имеют более высокую доказательную базу по сравнению с другими иммуностимуляторами, хорошо изученный механизм действия. Препарат положительно зарекомендовал себя при использовании в профилактических целях и доказал эффективность в лечении острых респираторных инфекций, снижая тяжесть симптомов, сокращая период заболевания в среднем на 3 дня и риск осложнений в 3 раза.

АЦЕТИЛЦИСТЕИН – СТАРТОВЫЙ МУКОЛИТИК ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ

Продолжила симпозиум профессор, заведующая кафедрой педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова **Ольга Витальевна Зайцева** с докладом на тему: «Кашель при ОРВИ – лечить или не лечить?». Профессор подчеркнула, что эта тема сегодня дискуссионная прежде всего потому, что речь идет о респираторных инфекциях, при которых кашель – один из наиболее частых симптомов. При этом кашель – защитный механизм, который способствует удалению чужеродных агентов, включая инфекционные. При ОРВИ, помимо собственно инфекционного агента, достаточно много факторов, которые приводят к воспалению (аллергический анамнез, воздействие факторов окружающей среды, в том числе курение, и т. д.), провоцируя нарушение работы мукоцилиарного транспорта и повышение вязкости мокроты. В этой ситуации кашель как раз является главным помощником. Однако чтобы кашель выполнял защитную функцию, он должен быть продуктивным, с откашливаемой мокротой. Стоит обратить внимание на то, что ОРВИ у детей не всегда нужно лечить: если ребенок здоров соматически, хорошо переносит температуру и имеет продуктивный кашель, то основное лечение – покой и питьевой режим. Но к сожалению, кашель не всегда бывает продуктивным, даже если он при этом влажный (с мокротой).

Профессор упомянула, что, несмотря на то что клинические рекомендации по ОРВИ 2018 г. не рекомендуют использование противокашлевых, отхаркивающих и муколитических средств, более корректной была бы формулировка, что не во всех случаях требуется медикаментозная терапия кашля. Однако большинство детей, к сожалению, нуждается в этом, особенно, когда ОРВИ сопровождается непродуктивным кашлем. Длительный непродуктивный кашель может приводить к нарушению бронхиальной проводимости, развитию и усугублению бронхообструкции, нарушению газообмена и гипоксии, рвоте, кровохарканию, развитию микробной флоры в очаге и удлинению сроков выздоровления, истощению организма, хронизации процесса и риску вторичных осложнений. Поэтому такой кашель необходимо лечить! Но с ним не надо бороться, его необходимо сделать помощником, уметь управлять им. Нужно помнить, что бронхиальный секрет только при определенной реологии оказывает защитное действие.

Профессор О.В. Зайцева указала на основные принципы лечения кашля: это патогенетическая и симптоматическая терапия. Патогенетическая включает, прежде всего, оптимизацию вязкости бронхиального секрета (от этого зависит откашливание и иммунологическая защита), а также противовоспалительную и бронхолитическую терапию, антиоксиданты. К симптоматической терапии относится включение противокашлевых средств, кинезитерапия и другие методы лечения. Препаратом выбора при лечении кашля является ацетилцистеин, т.к. это классический муколитик, обладающий одновременно отхаркивающим и муколитическим действием.

Препарат облегчает отхождение мокроты за счет уменьшения ее вязкости, кроме этого, оказывает мукокинетическое действие: восстанавливает естественные реологические свойства бронхиального секрета и возвращает ресничкам способность двигаться и поддерживать мукоцилиарный клиренс. Основное преимущество ацетилцистеина (АЦЦ®) – его эффективность при воспалительных заболеваниях как верхних, так и нижних дыхательных путей, поэтому его используют в своей практике ЛОР-врачи, пульмонологи и педиатры.

Кроме этого, ацетилцистеин оказывает двойное антиоксидантное действие: прямое – реактивные SH-группы связываются со свободными радикалами и нейтрализует их; не прямое – ацетилцистеин способствует синтезу глутатиона – важнейшего компонента антиоксидантной системы организма. Благодаря антиоксидантному действию АЦЦ® реализуются противовоспалительный и мукопротективный эффекты препарата (защита слизистой оболочки респираторного тракта).

Таким образом, учитывая, что основным звеном патогенеза острой респираторной инфекции является воспаление, чрезвычайно важными в терапии представляются дополнительные свойства АЦЦ® – антиоксидантное, муко-

протективное и противовоспалительное. Это необходимо учитывать в лечении детей с отягощенным преморбидным фоном, а также часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями. Также необходимо отметить еще одно очень важное дополнительное свойство ацетилцистеина – влияние на биопленки и повышение эффективности антибактериальной терапии. Применение АЦЦ при первых симптомах заболевания снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки, разрушает биопленки, предотвращает их образование, снижая риск вторичного бактериального инфицирования.

Согласно опыту зарубежных коллег, ацетилцистеин продемонстрировал активность в отношении респираторных вирусов, он подавляет репликацию вирусов А, В и RSV, восстанавливает продукцию sIgA, снижает секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF-α, снижает индуцированную экспрессию MUC5A [11-12]. Это доказанное дополнительное действие, конечно, не позволяет отнести

его к прямым противовирусным препаратам, но определяет несомненное преимущество при выборе терапии ОРВИ.

Профессор подчеркнула, что комплексное действие препарата АЦЦ®, его эффективность и благоприятный профиль безопасности [13] позволили рекомендовать его как стартовый муколитик с 1-го дня кашля на фоне ОРВИ у детей с 2-летнего возраста, что нашло отражение в клиническом руководстве «Острые инфекции дыхательных путей у детей» Педиатрического респираторного общества (2018) и в клинических рекомендациях «Острый бронхит» Союза педиатров (2016).

Заканчивая доклад, профессор подчеркнула, что для рационального выбо-

ра терапии кашля необходимо определить его причину. Если кашель – симптом ОРВИ, то следует оценить его характер (продуктивность, интенсивность, степень влияния на состояние пациента), а также характер бронхиального секрета и назначить лечение с учетом фармакологических характеристик препаратов. Адекватная и своевременная патогенетическая терапия снижает риск обострений, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном. Выбирая терапию, необходимо использовать хорошо зарекомендовавшие себя препараты с доказанными фармакологическими свойствами, избегая полипрагмазии.

ИЗУЧЕНИЕ И СОХРАНЕНИЕ МИКРОБИОМА – НОВАЯ ПЕРСПЕКТИВА ЛЕЧЕНИЯ

Завершал симпозиум доклад члена-корреспондента РАН, профессора **Александра Васильевича Горелова**, в котором он осветил актуальную тему: «Антибиотики и микрофлора: о чем еще надо задуматься?».

Когда-то инфекционные заболевания, такие как морозная язва, чума и другие, уносили миллионы жизней, и анти-



Ольга Витальевна Зайцева, профессор, заведующая кафедрой педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

биотики стали спасением для человечества. До сих пор при правильном и рациональном применении они спасают жизни пациентов. Однако по мере того как накапливались определенные знания, становилось ясно, что, с одной стороны, антибиотики – это эффективное лекарство, а с другой – источник нежелательных воздействий на организм.

Профессор А.В. Горелов обратил внимание, насколько кардинально изменились причины летальности современного человечества. Сто лет назад основными причинами летальности были пневмония, туберкулез и кишечные инфекции, а сегодня первые позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания, онкология и другие неинфекционные заболевания. Одна из главных версий такой перемены причин летальности – изменение микробиома, и связано это в основном с использованием антибактериальных препаратов в современных технологиях выращивания и приготовления продуктов питания. Например, в России за последний год лаборатория по индикации антибиотиков в продуктах питания зафиксировала от 4 до 7% продукции молочной промышленности и продукции птицефабрик, содержащих недопустимые концентрации антибиотиков: тетрациклина, левомицетина и др.

Кроме этого, существует огромная проблема утилизации лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков. В Европе ежегодно только амоксицилина выбрасывают в окружающую среду 230 тонн. В периоды эпидемии гриппа и пандемического подъема концентрация антибиотиков в сточных водах повышается в 2,5 раза.

Изменяя окружающую среду, человечество изменяет, прежде всего, себя, свой микробиом и получает те заболевания, с которыми мы сегодня сталкиваемся, при этом стремительно нарастает антибиотикорезистентность. Сегодня основную угрозу человечеству создают бактерии: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecium* VRE, *S. aureus*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*. Согласно последним данным, основными заболеваниями человечества к 2050 году станут заболевания, связанные с антибиотикорезистентными инфекциями, и только потом онкозаболевания, сахарный диабет.

Главный вопрос, чем лечить человечество в этих условиях? И здесь все медицинское сообщество обращается к изучению микробиома и новым перспективам лечения. Так или иначе, микробиому свойственно состояние динамического равновесия, которое чаще всего нарушается при использовании антибактериальных препаратов. Изменяется количество и состав микробиоты, ее взаимодействие с местной иммунной системой; одновременно снижается активирующая и толерогенная нагрузка комменсалов на все уровни защиты MALT-системы. Дисбиотические изменения кишечной флоры имеют стойкий характер, и восстановление микробиома после

применения антибиотиков происходит не сразу, иногда на это могут потребоваться годы. Например, после 7-дневного приема клондамина восстановление микробиома кишечника начинается только через 2 года, а после эрадикационной терапии *H. pylori* восстановление длится до 4 лет и происходит неполностью.

Профессор напомнил, что главная задача микробиоты – защита организма. Микробиота активно участвует в аутоиммунных реакциях, защищая организм человека и себя.

При нарушении микробиоты, особенно у детей, прежде всего страдает барьерная функция слизистой оболочки кишечника, на уровне эпителия наблюдается снижение продукции слизи и истончение «пассивного» барьера (одновременно снижается секреция противомикробных пептидов, интерферонов, происходит дисрегуляция адаптивного иммунитета), создаются предпосылки для стимуляции аллергического воспаления и генерализации инфекционного процесса. Клеточный компонент врожденного иммунитета, напротив, возрастает: увеличивается количество естественных киллеров и макрофагов, происходит отмена супрессивного влияния Treg. Селективный хоуминг и иммунный дисбаланс в одной части подсистемы приводят к нарушению всех остальных, результатом чего становится генерализация иммуновоспалительных процессов и возникновение хронических заболеваний.

Наиболее частое проявление дисбиоза у детей, связанное с применением антибиотиков, – антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Однако следует помнить о более широком воздействии антибиотиков, вызывающем антибиотико-ассоциированный синдром (ААС), – поражение ЖКТ (диарея, метеоризм, боли в животе, диспепсия), полости рта (стоматит), слизистых оболочек наружных гениталий (вульвовагинит). Современные данные демонстрируют, что прием любых антибиотиков при любом пути введения (парентеральном или пероральном) приводит к снижению лакто- и бифидобактерий, к развитию антибиотик-ассоциированного клостридиоза, возникновению антибиотикорезистентных штаммов [14].

Профессор напомнил, что антибиотик-ассоциированный дисбиоз может приводить к развитию псевдомембранозного колита, и до настоящего времени истинный псевдомембранозный колит (ПМК) в 30% случаев приводит к летальным исходам. ВОЗ очень озабочена данной проблемой, и на 71-й Генеральной ассамблее ООН 21.09.2016 министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова выступила с докладом, предложив задуматься над разработкой препаратов нового поколения, действие которых базируется не на гибели микроорганизмов, а на способности влиять на их универсальные молекулярные комплексы, т.е. основываясь не на свойстве *antibiosis* (против жизни), а наоборот – *probios*.



Александр Васильевич Горелов,
профессор кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Поэтому сегодня одним из популярных направлений в профилактике и снижении риска развития ААД у детей является использование пробиотиков. Мировые рекомендации, обзоры Кохрейновской библиотеки позволяют с уверенностью говорить о том, что, используя те или иные пробиотические препараты, можно иметь определенный успех в борьбе с теми угрозами, которые сегодня есть.

Анализ 31 РКИ (8672 пациента), опубликованный в 2015 году, доказал, что назначение пробиотиков совместно с антибиотиком снижает на 60% риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи. Кроме того, пробиотики снижают частоту других нежелательных явлений антибиотикотерапии: абдоминальные боли, тошноту, метеоризм, повышение температуры, изменение вкуса [15]. Поэтому существует «золотое правило»: дал антибиотик – сразу дал пробиотик!

Пробиотики также могут повышать эффективность антибиотикотерапии: они снижают риск развития вызванных антибиотиками суперинфекций в кишечнике; секретируют антибактериальные вещества (молочную кислоту, перекись водорода, бактериоцины), подавляя рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике и разрушая биопленки; повышают локальный и общий иммунный ответ.

В настоящий момент в Европейские рекомендации по лечению острой диареи включены только моноштаммовые пробиотики, обладающие максимальной доказательной базой, а пробиотики, имеющие 3 и более штаммов, могут быть менее эффективны, т.к. штаммы могут взаимно ослаблять действие друг друга.

Профессор подчеркнул, что среди пробиотических препаратов на нашем рынке препаратом выбора является Линекс® Форте, который содержит известный нам безопасный и эффективный набор штаммов: *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12). Именно данное сочетание штаммов обеспечива-

ет синергизм и их положительное воздействие на организм. LA-5 и BB-12 потенцируют действие друг друга, проявляя максимальную эффективность, поэтому именно данная комбинация штаммов является предпочтительной.

В исследовании *Sheu B-Sh.* и соавт. было показано, что применение *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) во время антибактериальной терапии в 2 раза снижает частоту возникновения ААД, а также более чем в 2 раза снижает частоту возникновения тошноты, рвоты и запоров [16, 17].

Заканчивая выступление, профессор А.В. Горелов обратил внимание, что благодаря хорошей доказательной базе в России были зарегистрированы новые показания для Линекс® Форте: пробиотик показан к применению в комплексной терапии и для профилактики диареи, метеоризма и других нарушений пищеварения, вызванных вирусными и бактериальными инфекциями ЖКТ (ротавирус, диарея путешественников и др.), также при терапии антибиотиками широкого спектра действия и при лучевой терапии органов брюшной полости и малого таза [18]. Это существенные изменения, т.к. страховые компании пристально следят за адекватностью назначений врачами лекарственных препаратов и за соблюдением инструкций по применению.

Завершая симпозиум, эксперты пришли к единому мнению о необходимости кардинального решения проблемы резистентности к антибиотикотерапии, более тщательного подхода к выбору лечения, особенно в педиатрической практике при ОРВИ, с учетом соотношения риска и пользы. Обратили внимание на альтернативные методы лечения и группы лекарственных препаратов с высокой эффективностью и безопасностью, предназначенных для лечения большинства инфекционных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта.



Подготовила Юлия ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski B.M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014;15(2):200-2006.
2. Del-Rio-Navarro B.E. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane Library*. 2011;6.
3. Yin J. et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2018;54:198-209.
4. Esposito S. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018;18(3):198.
5. Chatterjee S. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5® and *Bifidobacterium* BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *JAPI*. 2013;61:708-712.
6. 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*. 2017;12(11):e0188010.
7. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y., Tan H.Z., Peng Y.Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2017;21(14):3332-3336.
8. Berber A.C., Del-Rio-Navarro B.E. Use of Broncho-Vaxom® in private practice: Phase IV trial in 587 children. *Clinical therapeutics*. 1996;18(6):1068-1079.
9. Zagar S., Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1988;50(6):397-404.
10. Gómez Barreto D. et al., Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998 Jan-Feb;26(1):17-22.
11. Geiler J., Michaelis M., Naczek P., Leutz A., Langer K., Doerr H.W., Cinatl J. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem Pharmacol*. 2010;79:413-420. doi:10.1016/j.bcp.2009.08.025.
12. Mata M. et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV). *Biochem Pharmacol*. 2011 Sep. 1;82(5):548-555.
13. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic chronic pulmonary disease (Review). *The Cochrane Library*. 2013; Issue 5.
14. Ардатовская М.Д., Бельмер С.В. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное пред-
15. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. The use of probiotics to prevent *Clostridium difficile* diarrhea associated with antibiotic use. *Reviews*. 2017; Issue 12.
16. Sheu B-Sh., Cheng H-Ch. et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:864-9.
17. Chatterjee S. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5® and *Bifidobacterium* BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *JAPI*. 2013;61:708-712.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата Линекс® Форте http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1511cfe0-1711-463f-8370-e5d25c72c5db&t=& [Instructions for use of Linex® Forte http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1511cfe0-1711-463f-8370-e5d25c72c5db&t=& (In Russ.)