Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лечения

Е.В. Каннер¹, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru

А.В. Горелов^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: agorelov_05@mail.ru

Д.В. Печкуров², ORCID: 0000-0002-5869-2893, e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

М.Л. Максимов^{3,4}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

А.С. Ермолаева⁵, ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

² Самарский государственный медицинский университет; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье приведены литературные данные об особенностях иммунной системы, противоинфекционного иммунитета, включая местную защиту респираторного тракта (лимфоэпителиальная глоточная система), у детей раннего и дошкольного возраста, обуславливающих их более высокую заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Этот возрастной период характеризуется «физиологической» гуморальной иммунной недостаточностью, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в т. ч. интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных киллеров и фагоцитов. Несмотря на имеющийся большой арсенал средств и методов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, необходим поиск новых подходов с учетом особенностей иммунного статуса у детей раннего возраста.

В статье приведены возможности управления системой врожденного и адаптивного иммунитета медикаментозными средствами, в частности путем использования бактериального лизата Бронхо-мунал®. Подробно представлена иммунорегулирующая роль бактериальных лизатов. Дано патогенетическое обоснование использования бактериального лизата Бронхо-мунал® для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у детей, в т. ч. у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, ЛОР-патология, бактериальные лизаты, ОМ-85

Для цитирования: Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лечения. *Медицинский совет*. 2019;(17):198-206. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-198-206.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Why do acute respiratory infections in children remain a pressing problem? Current, prevention and treatment options

Ekaterina V. Kanner¹, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: agorelov_05@mail.ru

Dmitriy V. Pechukov², ORCID: 0000-0002-5869-2893, e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Maxim L. Maksimov^{3,4}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Anna S. Ermolayeva⁵, ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

¹ Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»: 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation»: liter B, 165, Karl Marx Avenue, Samara, 443079, Russia

³ Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 11, Musthari St., Kazan, 420012, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): p. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Literary data on peculiarities of immune system, anti-infectious immunity, including local protection of respiratory tract (lymphatic-epithelial pharyngeal system), in children of early and preschool age, causing their higher incidence of acute respiratory infections (ARI) are given in the article. This age period is characterized by «physiological» humoral immune deficiency, reduced activation of the complement system, insufficient synthesis of cytokines, including interferons, T-cell immunosuppression, impaired intercellular cooperation, poor functional activity of natural killers and phagocytes. Despite the large range of means and methods of prophylaxis of infectious and inflammatory diseases of viral and bacterial etiology, it is necessary to search for new approaches taking into account the peculiarities of immune status in young children.

The article presents the possibilities of controlling the system of congenital and adaptive immunity with medications, in particular, by using the bacterial lysate Broncho-munal®. The immunoregulatory role of bacterial lysates is presented in detail. The pathogenetic substantiation of the use of bacterial lysate Broncho-munal® for the prevention of acute respiratory infections in children, including children with recurrent respiratory infections is given.

Keywords: acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, ENT pathology, bacterial lysates, OM-85

For citation: Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Maksimov M.L., Ermolayeva A.S. Why do acute respiratory infections in children remain a topical problem? Peculiarities of the current, possibilities of prevention and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):198-206. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-198-206.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующие позиции среди детских заболеваний. Это можно связать с тем, что на сегодняшний момент известно около 300 возбудителей ОРИ, с учетом отдельных серотипов, при этом до 90% всех заболеваний у детей вызывают респираторные вирусы. В каждой возрастной когорте имеются дети, отличающиеся от сверстников значительно более высоким уровнем респираторной заболеваемости. По данным разных авторов, дети с частыми респираторными инфекциями составляют 14–18% общей популяции детского населения, хотя некоторые называют более высокие цифры – до 40 и даже 50%, что, вероятно, связано с неоднозначностью критериев оценки.

Актуальность рекуррентных (часто повторяющихся) респираторных инфекций у детей объясняется тем, что, помимо медицинских, эта проблема имеет и социально-экономические аспекты. Частые ОРИ приводят к значительным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной и педагогической адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом.

Рекуррентные респираторные инфекции (РРИ), особенно в раннем детском возрасте – до начала активной социализации, требуют исключения разнообразной наследственной, врожденной или приобретенной патологии (муковисцидоза, пороков развития бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, первичных иммунодефицитов).

В мировом масштабе рецидивирующие ОРИ у детей создают трудности для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами.

Эти заболевания характеризуются симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением слизистых оболочек дыхательных путей. По данным

А.Л. Заплатникова и соавт. [1, 2], было показано, что у 48% детей с частой заболеваемостью ОРИ была хроническая ЛОР-патология. В то же время И.А. Кравченко [3] отмечает, что хроническая патология ЛОР-органов формируется в основном к 5–6 годам жизни. Но, сформировавшись, она уже сама способствует частым ОРИ, и только излечение от ЛОР-патологии снижает частоту ОРИ у детей до возрастной нормы. Это хронический тонзиллит, хронический аденоидит, а также гипертрофия небных миндалин II–III степени и гипертрофия глоточной миндалины (аденоидов) II–III степени [4]. Гипертрофия небных миндалин II–III степени чаще всего развивается на фоне рецидивирующих ангин (тонзиллитов/тонзиллофарингитов) и кариеса зубов, а также после таких детских инфекционных заболеваний, как скарлатина и корь. Ребенок жалуется на дискомфорт в горле, речь у него становится неразборчивой и нечеткой, с неправильным произношением некоторых согласных, сон становится беспокойным, ребенок часто храпит во сне и кашляет. Успеваемость в школе у детей заметно снижается. Лечение данного заболевания становится необходимой задачей ЛОР-врачей и часто заканчивается хирургическим вмешательством. Надо сказать, что после хирургического вмешательства в большинстве случаев частые респираторные заболевания у ребенка прекращаются. Гипертрофия аденоидов (глоточной миндалины) обычно развивается у детей старше 5–7 лет. II степень гипертрофии миндалины на $\frac{1}{2}$ перекрывает воздухоносные пути, при III степени аденоидные разрастания отмечаются уже в более чем $\frac{2}{3}$ отверстия полости носа. При гипертрофии аденоидов часто возникают ОРИ, которые протекают с длительным насморком и кашлевым синдромом верхних дыхательных путей (ВДП) (синдромом постназального затекания слизи). Наблюдается явное нарушение носового дыхания: храп и громкое сопение во сне, снижение тембра голоса, рот открыт. Если вовремя диагностировать гипертрофию аденоидов, ее устраняют консервативным лечением. Если

аденоиды разрослись до III степени и закрывают воздухоносные пути почти на $\frac{2}{3}$, то носовое дыхание сильно затруднено, ребенок дышит ртом, характерны затыжной насморк и кашлевой синдром ВДП, а закупорка отверстий слуховых трубок резко снижает слух. Кроме того, отмечаются гнусавость голоса, храп и сопение во сне, частое развитие отитов, постоянное воспаление придаточных пазух носа [4].

Хронический аденоидит является следствием перенесенного острого воспалительного процесса в гипертрофированной глоточной миндалине. Как правило, при аденоидите инфекция обусловлена стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой и другими бактериями. Может развиваться и грибковый аденоидит, вызванный грибами рода *Candida spp.* Диагностируется данная патология в основном у ребенка старше 6–7 лет. Заболевание проявляется гнойными или слизисто-гнойными выделениями из носа, приоткрытым ртом, нарушением сна ночью и сонливостью в дневное время, сопением и храпом во сне, ночным кашлем из-за стекания слизи по задней стенке глотки, повышением утомляемости, нарушением внимания, памяти, повторяющимися головными болями. У ребенка отмечаются частые ОРВИ, которые сопровождаются затыжным длительным ринитом. Очень часто наблюдаются симптомы рецидивирующих средних отитов, евстахиитов и синуситов [4, 5].

Многие авторы говорят о нарастании частоты заболеваемости ОРВИ среди детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет, что является всеобщей закономерностью и прослеживается у детей во всех странах мира независимо от экономического уровня их развития и связано с общебиологическими генетически детерминированными процессами формирования иммунитета у человека, с возрастными особенностями развития иммунной системы [6, 7].

Помимо того, что такие структурные особенности верхних и нижних дыхательных путей у детей, как относительная узость просветов, мягкость слизистых оболочек и обилие кровеносных сосудов, способствуют развитию инфекций, иммунная система также имеет особые функциональные характеристики, а ее становление и развитие у ребенка происходит в течение 15 лет.

Так, у детей первых месяцев жизни развивается преимущественно первичный иммунный ответ с синтезом низкоаффинных полиспецифических антител – IgM. Местный иммунитет также ослаблен. Незрелость иммунной системы проявляется обычно повышенной чувствительностью таких детей к респираторным вирусным инфекциям (аденовирусам, вирусам гриппа и парагриппа, РСВ). К этому периоду среди новорожденных выявляются дети, для которых характерно относительно более частое возникновение и длительное течение инфекций. Это своеобразный индикатор того, что у части из них могут иметься определенные типы первичных генетических дефектов иммунной системы (преимущественно В-зависимых) [8].

На втором году жизни ребенка иммунная система уже в большей степени переключается на образование антител класса IgG (вначале приобретает возможность син-

теза IgG1, IgG3, а затем IgG2 и IgG4). Однако в этот период у детей снижена противoinфекционная защита местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей (BALT) и кишечника (GALT), в связи с чем дети сохраняют повышенную чувствительность к бактериальным и вирусным возбудителям. Это связано с недостаточностью регуляторной функции CD4+Tх 1-го типа, продукции γ -интерферона, взаимодействия CD4+Tх 2-го типа с В-лимфоцитами [8].

Со второго полугодия жизни у детей интенсивно развивается лимфоэпителиальная глоточная система. Обычно происходит постепенное формирование небных миндалин, которые у большинства детей появляются в последней четверти первого года жизни. Реже они выявляются уже на 6–7-м месяце жизни. Формирование небных миндалин завершается в возрасте 3–5 лет. На втором году жизни начинается формирование глоточной миндалины с завершением процесса к 5–7 годам [5, 7]. Таким образом, у большинства детей раннего возраста лимфоэпителиальная глоточная система еще не завершила морфофункциональное развитие и не может обеспечить достаточную защиту от инфекции.

Четвертый период проявляется между 4-м и 6-м годами. К 4–6 годам у большинства детей иммунологические параметры уже близки к уровню взрослых. Иммунная система ребенка имеет достаточный персональный опыт по организации специфической защиты от естественной локальной и системной инфекции, а также иммунного ответа на вакцинные препараты.

Особенностью иммунной системы детей с РПИ является:

■ Сниженный уровень секреторного иммуноглобулина А или его селективный дефицит: снижение уровня сывороточного IgA ниже 0,05 г/л у детей старше 4 лет (у детей до 4 лет может отмечаться транзиторная иммунологическая недостаточность, обусловленная поздним стартом созревания иммунной системы) [4, 9, 10]. Наиболее характерными для селективного дефицита IgA являются бактериальные фарингиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии, отиты и синуситы.

■ Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) – дефект синтеза антител. Снижение продукции иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза. Диагноз основывается на значительном снижении трех, реже двух основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) при нормальном или несколько сниженном числе В-клеток, а также нарушении специфического ответа и генетических исследованиях [4, 9, 10].

■ Агаммаглобулинемия – нарушение созревания В-лимфоцитов. Критерием диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 200 мг/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов. К основным клиническим проявлениям относятся повторные бактериальные ОРВИ, но могут быть и заболевания ЖКТ, реже – кожи [4, 9, 10].

■ Селективный дефицит субклассов IgG – резкое снижение концентрации сывороточных IgG при нормальном или высоком содержании IgM. Клинически гиперIgM-

синдром характеризуется повторными, иногда тяжело протекающими ОРИ (синуситами, бронхитами и пневмониями) бактериальной этиологии и вызванными в т.ч. *Pneumocystis carinii*. Часто отмечается гипертрофия лимфоузлов и миндалин, небных и глоточной [9, 10]. Дефицит подкласса IgG2 и/или изотипов Ig проявляется развитием на фоне частых ОРИ преимущественно бактериальной природы рецидивирующих пневмоний и рецидивирующих синуситов.

Несмотря на то что ОРИ по своей природе преимущественно вирусные, они являются основным источником злоупотребления антибиотиками и влекут за собой не только неудачи терапии, но и существенный рост расходов на здравоохранение [11–16]. Иммунологическая незрелость и экологические факторы (например, частые социальные контакты, загрязнение окружающей среды и др.) подвергают детей повышенному риску рецидивов ОРИ [15–19]. ОРИ в раннем возрасте, и особенно эпизоды вирус-индуцированного свистящего дыхания, являются существенным фактором риска развития бронхиальной астмы в старшем возрасте [15, 17, 18]. Мероприятия для пациентов и просвещение родителей, а также активная иммунизация при наличии вакцин играют определенную роль в профилактике ОРИ и ее последствий [16]. Однако трудности, связанные с изменением поведения и отсутствием вакцин против большинства патогенных организмов, ответственных за развитие ОРИ, создают потребность в других профилактических стратегиях [16, 20]. Доказана возможность контроля респираторных инфекций с помощью методов, основанных на неспецифической модуляции иммунных реакций [19].

В 1980–1990-е гг. и несколько позднее в России продемонстрирована эффективность бактериальных лизатов, которая лежит в основе их рекомендации в качестве безопасных средств неспецифической профилактики ОРИ у детей и взрослых [21, 22].

Бактериальные лизаты существуют в виде механически фракционированных частиц или химически разрушенных лиофилизированных клеток, полученных из патогенных штаммов бактерий, ответственных за инфекции дыхательных путей. Бактериальные лизаты могут вводиться перорально, интраназально или сублингвально; последние два пути активизируют местный слизистый иммунитет на уровне эпителия и подслизистой оболочки дыхательных путей [23]. Наиболее часто используемым бактериальным лизатом является препарат ОМ-85, также известный как Бронхо-мунал, который представляет собой лиофилизированные экстракты возбудителей ОРИ: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* [24].

Влияние бактериальных лизатов на иммунную систему было описано еще в 1994 г. Ruedl C.H. и соавт., а также в 1995-м Dunkley M.L. и соавт. в экспериментальных исследованиях на мышах, показавших отчетливое повышение уровня специфических иммуноглобулинов класса А (IgA) [25, 26]. Усиление выработки IgA и секреторного

IgA (sIgA) обусловлено стимуляцией Toll-подобных рецепторов (TLRs) дендритных клеток, основной функцией которых в рамках развития врожденного иммунного ответа является быстрое опознавание инфекционных патогенов (бактерий, вирусов, грибов) и сигнализация об их несанкционированном проникновении через анатомические барьеры. Таким образом, они регулируют активацию врожденного иммунитета и обеспечивают взаимосвязь с приобретенным иммунитетом через антиген-презентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки).

Активные ингредиенты ОМ-85 устойчивы к желудочному транзиту, достигая Пейеровых бляшек кишечника, индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Это является ключевым шагом в предотвращении респираторных инфекций, индуцированном перорально, обеспечивая индукцию синтеза антител непосредственно в респираторном тракте и в русле циркулирующей крови, таким образом, повышая уровень защиты от респираторных инфекционных агентов и снижая вероятность развития бактериальных осложнений (рис. 1) [11, 27–30].

Hong Luan и соавт. [32] установили, что основными молекулярными целями бактериального лизата ОМ-85 являются TLR4 и TLR2, активация которых индуцирует активность митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и фактора транскрипции NF-κB, что определяет продукцию провоспалительных Th1-ассоциированных цитокинов (рис. 2) [23].

Под воздействием ОМ-85 происходит ускорение многих иммунологических реакций: опсонизации, фагоцитоза, экспрессии рецепторов для интерлейкина-2 (ИЛ-2), простагландинов E2, натуральных киллеров, интерферона-α, интерферона-β и интерферона-γ, фактора некроза опухоли α, повышение уровня лизоцима в слюне, а также снижение синтеза ИЛ-4, ИЛ-12, концентрации IgE в крови [33].

Эффективность ОМ-85 была изучена и доказана в нескольких рандомизированных клинических испытаниях и в серии систематических обзоров и метаанализов, показавших терапевтический эффект при различных респираторных заболеваниях (табл.). Следует констатировать наивысший уровень доказательности (А) и степень (силу) вытекающих из них рекомендаций (Ia) по профилактическому применению этого иммуностимулятора [33–38].

Особый интерес вызывают результаты исследований, которые посвящены лечебному эффекту ОМ-85. Так, в многочисленных исследованиях по изучению продолжительности ОРИ при использовании ОМ-85 отражена тенденция к снижению продолжительности заболевания в среднем на 3 дня [19, 36, 39]. Применение ОМ-85 с лечебной целью во время ОРИ способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания: интоксикационного синдрома, катаральных явлений, предотвращению развития бактериальных осложнений, а также снижению выраженности бронхообструкции и уменьшению продолжительности хрипов в легких [40, 41].

- **Рисунок 1.** Иммуномодуляторная активность OM-85
- **Figure 1.** Immunomodulatory activity of OM-85

- **Рисунок 2.** Провоспалительное действие бактериального лизата
- **Figure 2.** Proinflammatory effect of bacterial lysate

- **Таблица.** Краткая характеристика систематических обзоров, подтверждающих эффективность бактериального лизата OM-85
- **Table.** Brief description of systematic reviews confirming the effectiveness of the bacterial lysate OM-85

Авторы	Год	Количество исследований	Количество пациентов	Результат
C. Steurer-Stey и соавт. [34]	2004	13	2 721	Подтверждена профилактическая эффективность пероральных бактериальных лизатов OM-85, LW-50020 и SL-04 в снижении тяжести и длительности последующих обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического бронхита
M. D. Sprenkle и соавт. [35]	2005	13	2 066	Суммарные данные 3 из включенных в обзор клинических испытаний, выполненных на достаточно однородных группах больных ХОБЛ, указывают на выраженный тренд к снижению (17%) частоты обострений этого заболевания. В 4 из 9 разнородных исследований на больных хроническим бронхитом была показана способность OM-85 снижать частоту обострений бронхита
U.B. Schaad [36]	2010	8	851	OM-85 снижал на 26,2% частоту возникновения инфекций в течение как минимум 6 месяцев наблюдения у пациентов, имевших исходно 3 и более эпизода респираторных инфекций в год, и подтверждена целесообразность применения этого иммуностимулятора для предотвращения респираторных инфекций у детей с высоким риском их развития
B.E. Del-Rio-Navarro и соавт. [19]	2012	35	4 060	Иммуномодуляторы, в т. ч. OM-85, следует назначать детям с доказанной высокой восприимчивостью к респираторным инфекциям, так как в 9 исследованиях (852 пациента) показано снижение на 40% повторных инфекций у детей при приеме OM-85
Yin J. и соавт. [37]	2018	53	4 851	OM-85 снижает более чем в два раза частоту инфекций в сравнении с контрольной группой. Доказаны существенное снижение потребности антибиотиков, сокращение продолжительности респираторных инфекций и таких их симптомов, как лихорадка, кашель и хрипы, увеличение уровней IgG, IgA или IgM в сыворотке крови, а также экспансия CD3+CD4+ и/или CD3+CD8+-популяций Т-лимфоцитов в периферической крови

Целесообразно назначение OM-85 с первых дней ОРИ, когда необходима быстрая стимуляция противомикробной защиты. Это актуально еще и по причине того, что начало действия адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия OM-85 стартует на 4–5-е сутки от начала приема, что совпадает со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций [38]. OM-85 достоверно уменьшает потребность в применении антибактериальных препаратов, что было подтверждено в исследовании Gutiérrez-Tarango M.D. и соавт. (2001) [42]. Авторы наблюдали снижение назначений антибиотиков на 45% ($2,46 \pm 2,08$ в OM-85-группе против $4,46 \pm 2,08$ в группе плацебо, доверительный интервал 95%), в связи с чем использование OM-85 можно рассматривать как метод, направленный на снижение риска формирования антимикробной резистентности [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день эффективность и безопасность OM-85 при респираторных инфекциях продемонстрирована в десятках клинических исследованиях. Согласно этим данным, результатам метаанализов, применение перорального препарата Бронхо-мунал (OM-85) является патогенетически обоснованным и эффективным методом профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, в т. ч. у детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта. Обнадеживающие данные о снижении потребления антибиотиков, облегчении симптомов и продолжительности болезни представляют собой логическую альтернативу традиционной терапии.

Поступила / Received 18.09.2019
Отрецензирована / Review 28.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

1. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия*. 2015;94(4):215–221. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf.
2. Заплатников А.Л., Иванов В.А., Шарапова Н.В. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*. 2007;21(302):389–408. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Chasto_boleyuschie_deti_prichiny_nedostatochnoy_effektivnosti_ozdorovleniya_i rezervy_immunoprofilaktiki/.
3. Кравченко И.А. Заболеваемость детей дошкольного возраста по данным выборочного исследования. *Детская больница*. 2013;2(2):6–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21566537>.
4. Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*. 2019;98(1):193–200. Режим доступа: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=368§ion=5457>.
5. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 432 с.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Педиатрия*. 2005;(1):66–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostics-i-terapii>.
7. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего воз-

- раста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(3):12-9. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
8. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. *Медицинские новости*. 2009;(5):7-16. Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4299>.
 9. Slatter M.A., Gennerly A.R. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):389–396. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x.
 10. ПРАКТИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичных иммунодефицитов гуморального звена. М., 2014. 35 с. Режим доступа: <http://nrcii.ru/docs/pid.pdf>.
 11. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. 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):198–209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.
 12. Schroeck J.L., Ruh C.A., Sellick J.A. Jr., Ott M.C., Mattappallil A., Mergenhagen K.A. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;(59):3848–3852. doi: 10.1128/AAC.00652-15.
 13. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997;(278):901–904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302241>.
 14. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C., Stockmann C., Anderson E.J., Grijalva C.G., Self W.H., Zhu Y., Patel A., et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
 15. Toivonen L., Karpinen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J., Mertsola J., He Q., Waris M., Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;(35):e362–e369. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
 16. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;(4):1–10. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
 17. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;(282):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
 18. Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–834. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.
 19. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sierra-Mongon J.L. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health*. 2012;(7):629–717. doi: 10.1002/ebch.1833.
 20. Greenberg H.B., Piedra P.A. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;(23):S254–S261. doi: 10.1097/01.inf.0000144756.69887.f8.
 21. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Хабибуллина Е.В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):44–48. Режим доступа: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=384>.
 22. Guani-Guerra E., Negrete-Garcia M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Teran L.M. Human beta-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*. 2011;(42):189e194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.003.
 23. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;(114):364–9. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
 24. Рябова М.А., Галкина О.В., Пестякова Л.В., Пособило Е.Е. К вопросу о консервативном лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(3):51–54. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2016/k_voprosu_o_lechenii_ostrykh_zabolevaniy_verkhnikh_dykhatelnykh_putey/.
 25. Dunkley M.L., Pabst R., Cripps A. An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunol Today*. 1995;16(5):231–236. doi: 10.1016/0167-5699(95)80165-0.
 26. Ruedl C.H., Fruhwirth M., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):150–154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7496936?dopt=Abstract>.
 27. Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V., Musso T., Tabbia G., Bardessono M., Pasquali Ch., Mantovani A., Sozzani S., Sosisio D. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
 28. Pasquali C., Salami O., Taneja M., Gollwitzer E.S., Trompette A., Pattaroni C., Yadava K., Baue J., Marsland B.J. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med*. 2014;(1):41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.
 29. Manolova V., Flace A., Jeandet P., Bessler W.C., Pasquali C. Biomarkers induced by the immunomodulatory bacterial extract OM-85: unique roles for Peyer's patches and intestinal epithelial cells. *J Clin Cell Immunol*. 2017;(8):494. doi: 10.4172/2155-9899.1000494.
 30. Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunol Lett*. 2001;(76):63–67. doi: 10.1016/S0165-2478(00)00326-6.
 31. Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;(4):699–710. doi.org/10.1038/nri1439.
 32. Luan H., Zhang Q., Wang L., Wang Ch., Zhang M., Xu X., Zhou H., Li X., Xu Q., He F., Yuan J., Lv Y. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 – and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(7):526–536. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
 33. Блохин Б.М., Стешин В.Ю. Опыт применения лизатов бактерий OM-85 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2017;(2):48–53. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_48.pdf.
 34. Steurer-Stey C., Bachmann L.M., Steurer J., Tramèr M.R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004;126(5):1645–1655. doi: 10.1378/chest.126.5.1645.
 35. Sprengle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*. 2005;2(1):167–175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136978>.
 36. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
 37. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198–209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
 38. Калужин О.В. OM-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;(3):77–82. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933/>.
 39. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplin Respir Med*. 2013;8(1):33. doi: 10.1186/2049-6958-8-33.
 40. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Токарева Н.М., Бабищ В.Л. Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2015;(5):95–101. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/bakterialnye-lizaty-kak-klyuchevoy-medikamentoznyy-komponent-profilaktiki-i-lecheniya-ostrykh-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.
 41. Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763–769. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
 42. Gutiérrez-Tarango M.D. et al. Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(1):742–748. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
 43. Дронов И.А., Денисова А.Р. Бактериальный лизат OM-85: вопросы эффективности у детей и потенциальная роль в сдерживании роста антимикробной резистентности. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):76–83. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-76-83.

References

- Zaplatnikov A.L., Girina A.L. More on frequently ill children problematics. *Pediatriya = Pediatrics*. 2015;94(4):215–221. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf.
- Zaplatnikov A.L., Ivanov V.A., Sharapova N.V. *RMZH = RMJ*. 2007;21(302):389–408. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Chasto_boleyuschie_deti_prichiny_nedostatochnoy_effektivnosti_ozdorovleniya_i_rezervy_immunoprofilaktiki/.
- Kravchenko I.A. Morbidity of preschool age children according to a sampling study. *Detskaya bol'nitsa = Children's Hospital*. 2013;2(2):6–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21566537>.
- Samsygina G.A. Differential diagnostics of causes of frequent acute respiratory infections in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2019;98(1):193–200. (In Russ.) Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=368§ion=5457>.
- Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. *Pediatric otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2002. 432 c. Available at: <http://www.bookshare.net/books/med/bogomolskiy-mr/2002/files/detskayaotorinologooliya2002.pdf>.
- Samsygina G.A. Children with frequent acute respiratory infections: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatriya = Pediatrics*. 2005;1(1):66–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii>.
- Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatr = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):12–21. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
- Titov L.P., Kiril'chik E.YU., Kanashkova T.A. Peculiarities of the structure, development and functioning of the immune system of the child's body. *Meditsinskie novosti = Medical news*. 2009;5(5):7–16. (In Russ.) Available at: <http://www.mednovosti.by/journal.asp?article=4299>.
- Slatter M.A., Gennery A.R. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):389–396. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x.
- RAACI. *Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of primary immunodeficiency of the humoral link*. Moscow, 2014. 35 c. (In Russ.) Available at: <http://nrcii.ru/docs/pid.pdf>.
- Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. 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):198–209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.
- Schroeck J.L., Ruh C.A., Sellick J.A. Jr., Ott M.C., Mattappallil A., Mergenhausen K.A. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):3848–3852. doi: 10.1128/AAC.00652-15.
- Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997;(278):901–904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302241>.
- Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C., Stockmann C., Anderson E.J., Grijalva C.G., Self W.H., Zhu Y., Patel A., et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
- Toivonen L., Karpunen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J., Mertsola J., He Q., Waris M., Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e362–e369. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
- Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):1–10. doi: 10.5812/pedinfest.31039.
- Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282:20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
- Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–834. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.
- Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.L. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health*. 2012;7(7):629–717. doi: 10.1002/ebch.1833.
- Greenberg H.B., Piedra P.A. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):S254–S261. doi: 10.1097/01.inf.0000144756.69887.f8.
- Malakhov A.B., Kolosova N.G., Khabibullina E.V. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2015;4(4):44–48. (In Russ.) Available at: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=384>.
- Guani-Guerra E., Negrete-Garcia M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Teran L.M. Human beta-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*. 2011;42(1):189e194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.003.
- Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(3):364–9. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
- Ryabova M.A., Galkina O.V., Pestakova L.V., Posobilo E.E. On the issue of conservative treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;3(3):51–54. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatry/pediatry-03-2016/k_voprosu_o_lechenii_ostrykh_zabolevaniy_verkhnykh_dykhatelnykh_putey/.
- Dunkley M.L., Pabst R., Cripps A. An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunol Today*. 1995;16(5):231–236. doi: 10.1016/0167-5699(95)80165-0.
- Ruedl C.H., Fruhwirth M., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):150–154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7496936?dopt=Abstract>.
- Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V., Musso T., Tabbia G., Bardessono M., Pasquali Ch., Mantovani A., Sozzani S., Bosisio D. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
- Pasquali C., Salami O., Taneja M., Gollwitzer E.S., Trompette A., Pattaroni C., Yadava K., Baue J., Marsland B.J. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med*. 2014;1(1):41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.
- Manolova V., Flace A., Jeandet P., Bessler W.C., Pasquali C. Biomarkers induced by the immunomodulatory bacterial extract OM-85: unique roles for Peyer's patches and intestinal epithelial cells. *J Clin Cell Immunol*. 2017;8(4):494. doi: 10.4172/2155-9899.1000494.
- Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunol Lett*. 2001;76(3):63–67. doi:10.1016/S0165-2478(00)00326-6.
- Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(4):699–710. doi.org/10.1038/nri1439.
- Luan H., Zhang Q., Wang L., Wang Ch., Zhang M., Xu X., Zhou H., Li X., Xu Q., He F., Yuan J., Lv Y. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 – and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(7):526–536. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
- Blokhin B.M., Steshin V.Yu. Experience of application of OM-85 bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in children. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2017;2(4):48–53. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_48.pdf.
- Steurer-Stey C., Bachmann L.M., Steurer J., Tramèr M.R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004;126(5):1645–1655. doi: 10.1378/chest.126.5.1645.
- Sprenkle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*. 2005;2(1):167–175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136978>.
- Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
- Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198–209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.

38. Kalyuzhin O.V. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung disease: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2018;(3):77-82. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933/>.
39. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplin Respir Med*. 2013;8(1):33. doi: 10.1186/2049-6958-8-33.
40. Abaturov O.Ye., Agafonova O.O., Tokareva N.M., Babych V.L. Bacterial lysates as a key drug component of the prevention and treatment for acute respiratory infections in children. *Zdorov'e rebenka = Child health*. 2015;(5):95-101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/bakterialnye-lizaty-kak-klyuchevoy-medikamentoznyy-komponent-profilaktiki-i-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.
41. Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763-769. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
42. Gutiérrez-Tarango M.D. et al. Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(1):742-748. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
43. Dronov I.A., Denisova A.R. Bacterial lysate OM-85: efficacy in children and potential role in the prevention of antimicrobial resistance. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):76-83. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-76-83.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, клинический отдел инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; e-mail: ekanner@mail.ru

Горелов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: agorelov_05@mail.ru

Печкуров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Ермолаева Анна Саввична, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [mma-ermolaeva@mail.ru](mailto:mmma-ermolaeva@mail.ru)

Information about the authors:

Kanner Ekaterina Valer'yevna, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ekanner@mail.ru

Gorelov Aleksandr Vasil'yevich, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor», Professor of the Department of Children's Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: agorelov_05@mail.ru

Pechkurov Dmitriy Vladimirovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation»; liter B, 165, Karl Marx Avenue, Samara, 443079, Russia; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Maksimov Maxim Leonidovich, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Ermolayeva Anna Savvichna, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; e-mail: [mma-ermolaeva@mail.ru](mailto:mmma-ermolaeva@mail.ru)