

Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19

А.А. Гирина¹, А.Л. Заплатников²✉, zaplatnikov@mail.ru, Е.И. Бурцева³, В.И. Свинцицкая², И.Д. Майкова⁴, Н.Ф. Дубовец⁴, Н.В. Короид⁴, И.В. Леписева⁵, А.Э. Восканян², Д.Н. Ткачева², А.Д. Панова³, С.А. Моторный⁶

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993; Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16

⁴ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

⁵ Детская республиканская больница; 185000, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

⁶ Центр профилактики и борьбы со СПИД; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 106, корп. 2

Резюме

В статье отмечены особенности прошедшего эпидемического сезона (2020–2021 гг.) в виде крайне низкой активности вирусов гриппа при сохраняющемся доминировании SARS-CoV-2 в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций. Представлены собственные данные, свидетельствующие о гетерогенности SARS-CoV-2 (Alpha, Delta, B.1.1.317, B.1.1.397, B.1.1.523), выделенных от госпитализированных пациентов в г. Москве. Установлено возрастание этиологической роли бокавируса, альфа-коронавирусов и метапневмовируса при уменьшении частоты выделения вирусов парагриппа, аденовирусов, риновирусов и респираторно-синцитиального вируса. Отмечено необычное смещение периода максимальной активности респираторно-синцитиального вируса на 20-ю нед. 2021 г. Акцентировано внимание на необходимости в период продолжающейся пандемии COVID-19 проводить в полном объеме работу по иммунизации детей в рамках Национального календаря прививок, также подчеркнута роль обязательной ежегодной вакцинации против гриппа. Отмечено, что максимальный защитный эффект иммунопрофилактики гриппа острых и рекуррентных респираторных инфекций может достигаться при комбинации вакцинации с бактериальными лизатами. Представлен обзор литературы и собственные данные, свидетельствующие о безопасности, хорошей переносимости и высокой клинико-иммунологической эффективности поливалентного механического бактериального лизата по предупреждению острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей. Показано, что применение поливалентного механического бактериального лизата в предвакцинальный период позволяет существенно сократить частоту интеркуррентных инфекций, что уменьшает число временных медицинских отводов и увеличивает охват прививками против гриппа в организованном коллективе до 85,1%. Обсуждается роль тренированного иммунитета в качестве одного из возможных механизмов, обеспечивающих неспецифическую иммунопрофилактику при противогриппозной вакцинации и использовании бактериальных лизатов.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, неспецифическая иммунопрофилактика, новая коронавирусная инфекция, поливалентный механический бактериальный лизат, тренированный иммунитет, COVID-19

Для цитирования: Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Свинцицкая В.И., Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф., Короид Н.В., Леписева И.В., Восканян А.Э., Ткачева Д.Н., Панова А.Д., Моторный С.А. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(17):111–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic

Asiya A. Girina¹, Andrey L. Zaplatnikov²✉, zaplatnikov@mail.ru, Elena I. Burtseva³, Victoria I. Svitsitskaya², Irina D. Maykova⁴, Natalia F. Dubovets⁴, Natalia V. Koroid⁴, Inga V. Lepiseva⁵, Anait E. Voskanyan², Daria N. Tkacheva², Anna D. Panova³, Sergey A. Motorny⁶

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Ivanovsky Institute of Virology, Division of Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 16, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

⁴ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

⁵ Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185000, Russia

⁶ Center for Prevention and Control of AIDS; 106, Bldg. 2, Gagarin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

The article notes features of the last epidemic season (2020–2021) in the form of extremely low activity of influenza viruses with SARS-CoV-2 remaining dominant in the etiological structure of acute respiratory viral infections. Presented own data indicating the heterogeneity of SARS-CoV-2 (Alpha, Delta, B.1.1.317, B.1.1.397, B.1.1.523) isolated from hospitalized patients was noted. An increase in the etiological role of bocavirus, alpha-coronavirus and metapneumovirus with a decrease in the frequency of parainfluenza viruses, adenoviruses, rhinoviruses and respiratory syncytial virus was established. An unusual shift of the period of maximum activity of respiratory syncytial virus to the 20th week was noted. Attention is paid to the need during the ongoing pandemic COVID-19 to fully immunize children as part of the National Immunization Calendar, also emphasized the role of mandatory annual vaccination against influenza. It is noted that the maximum protective effect of immunoprophylaxis of influenza acute and recurrent respiratory infections can be achieved with a combination of vaccination with bacterial lysates. The article presents a review of the literature and our data demonstrating the safety, good tolerability, and high clinical and immunological efficiency of polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of acute and recurrent respiratory infections in children. It is shown that the use of polyvalent mechanical bacterial lysate during the prevaccination period makes it possible to substantially reduce the frequency of intercurrent infections, which reduces the number of temporary medical withdrawals and increases the coverage of vaccinations against influenza in organized groups to 85.1%. The role of trained immunity as one of the possible mechanisms providing nonspecific immunoprophylaxis during influenza vaccination and the use of bacterial lysates is discussed.

Keywords: vaccination, influenza, non-specific immunoprophylaxis, novel coronavirus infection, polyvalent mechanical bacterial lysate, trained immunity, COVID-19

For citation: Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I., Maykova I.D., Dubovets N.F., Koroid N.V., Lepiseva I.V., Voskanyan A.E., Tkacheva D.N., Panova A.D., Motorny S.A. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), анализируя текущую эпидемиологическую ситуацию, констатирует продолжение пандемии Coronavirus disease 2019 (COVID-19)¹. Так, на 30 сентября 2021 г. в мире с начала пандемии зарегистрировано 233 136 147 случаев COVID-19, из которых 4 771 408 закончились неблагоприятно². Во многих регионах Российской Федерации также сохраняется высокий уровень заболеваемости новой коронавирусной инфекцией³. В целом же в России на момент подписания данной публикации в печать (30 сентября 2021 г.) выявлено 7 511 026 случаев COVID-19 и 207 255 случаев связанных с ним летальных исходов^{4,5}. Высокий уровень заболеваемости и обращаемости за медицинской помощью, наряду с большим количеством пациентов, нуждающихся в стационарной помощи, интенсивной терапии и реанимации, привел к колоссальной нагрузке на систему здравоохранения. Учитывая, что одним из ключевых мероприятий по снижению распространения инфекционных болезней является вакцинопрофилактика,

ВОЗ совместно с Глобальной инициативой среди стратегических направлений борьбы с пандемией обозначили ускорение разработки, производства и справедливого распределения вакцин от новой коронавирусной инфекции⁶.

В Российской Федерации в кратчайшие сроки были созданы вакцины против COVID-19. Принимая во внимание чрезвычайную ситуацию, они были зарегистрированы по особой процедуре регистрации и допущены к применению уже во 2-й половине 2020 г. Несмотря на это, в силу разных причин охват прививками против новой коронавирусной инфекции в нашей стране остается низким. Так, на 30.09.2021 г. в России только 28,7% взрослого населения вакцинированы против COVID-19⁷. При этом в таких субъектах, как Дагестан (14,4%), Северная Осетия (19,5%) и Кабардино-Балкария (19,8%), ситуация вообще требует экстренного принятия кардинальных решений, т. к. для прекращения острой фазы пандемии, по рекомендациям ВОЗ, каждой стране необходимо достичь 40% уровня иммунизации населения к концу 2021 г. и 70% – к середине 2022 г.^{8,9}. Учитывая это, становится понятно, что в настоящее время перело-

¹ Coronavirus disease (COVID-19). Dashboard. WHO, 30 September 2021. Available at: <https://covid19.who.int>.

² Там же.

³ Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы в России – Минздрав России. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30.09.2021. Режим доступа: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

⁴ Coronavirus disease (COVID-19). Dashboard. WHO, 30 September 2021. Режим доступа: <https://covid19.who.int>.

⁵ Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы – Минздрав России. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30.09.2021. Режим доступа: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

⁶ Commitment and call to action: Global collaboration to accelerate new COVID-19 health technologies. WHO, 24 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/24-04-2020-commitment-and-call-to-action-global-collaboration-to-accelerate-new-covid-19-health-technologies>.

⁷ Статистика вакцинации населения Российской Федерации от новой коронавирусной инфекции. Гам Ковид Вак, 30.09.2021. Режим доступа: <https://gam-kovid-vak.ru/skolko-privivto-ot-koronavirusa-v-rossii-na-30-sentyabrya>.

⁸ Там же.

⁹ Global commitments on COVID-19 offer way forward but success depends on action being taken now. WHO, 24 September 2021. Available at: <https://www.who.int/news/item/24-09-2021-global-commitments-on-covid-19-offer-way-forward-but-success-depends-on-action-being-taken-now>.

мить эпидемическую ситуацию будет крайне трудно. Кроме этого, в ближайшие месяцы предстоит сезонный подъем заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными инфекциями (ОРИ), наложение которых на продолжающуюся пандемию COVID-19 может оказаться крайне негативным для системы здравоохранения, и без того находящейся в состоянии жесточайшего напряжения. В создавшихся условиях вакцинация против гриппа, проводимая в рамках Национального календаря прививок, и профилактика других ОРИ приобретают особое значение, т. к. за счет снижения заболеваемости, обращаемости и загруженности медицинских учреждений это не только поможет сохранить резервы, но и в целом положительно скажется на функционировании всех звеньев системы здравоохранения.

При этом позитивный результат иммунизации против гриппа может быть достигнут только при высоком уровне охвата прививками – не менее 60% среди всего населения страны и 75% – в группах риска¹⁰.

Особо следует подчеркнуть, что благодаря последовательной, планомерной и активной работе Минздрава России и Роспотребнадзора в эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. удалось достичь необходимого уровня привитости населения нашей страны против гриппа.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА 2020–2021 ГГ.

Коротко характеризуя прошедший эпидемический сезон, стоит обратить внимание на крайне низкую активность вирусов гриппа как в России, так и других странах мира на фоне доминирования нового коронавируса SARS-CoV-2: частота положительных на грипп проб составила 0,2%¹¹. Вероятно, выявленная особенность обусловлена «биологической конкуренцией» между вирусами гриппа и SARS-CoV-2. Долевое участие различных вирусов гриппа распределилось следующим образом: грипп типа А – 2 539 (25,0%) и грипп типа В – 7 608 (75,0%); среди субтипированных вирусов гриппа А 14,0% пришлось на А(Н1N1) pdm09 и 34,0% – на А(Н3N2); среди субтипированных вирусов гриппа В 0,4% пришлось на линию В/Ямагата-подобных и 76,0% – на линию В/Виктория-подобных¹². Прослежены, как и в предыдущие сезоны, различия по доле участия вирусов гриппа в странах и регионах, в т. ч. и по городам Российской Федерации, сотрудничающих с Национальным центром по гриппу ВОЗ на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В целом же в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) выявлено доминирование нового коронавируса SARS-CoV-2. Как и в дру-

гих странах, популяция SARS-CoV-2 в России была гетерогенной. Так, нами, на примере московских образцов, были выявлены варианты Alpha и Delta, а также варианты, эндемичные только для Российской Федерации (В.1.1.317, В.1.1.397 и В.1.1.523). Кроме этого, отмечено изменение структуры и долевого участия некоторых возбудителей ОРВИ: вирусы парагриппа, аденовирусы, риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) обнаруживались реже. В то же время число положительных проб на бокавирус, альфа-коронавирусы и метапневмовирус увеличилось. При этом возрастание роли бокавируса, альфа-коронавирусов и метапневмовируса в период их сезонной активности (февраль–апрель) на фоне продолжающейся циркуляции SARS-CoV-2 позволяет предположить отсутствие между ними «биологической конкуренции». Особенности прошедшего эпидемического сезона (2020–2021 гг.) является также необычное смещение периода максимальной активности РСВ на 20-ю нед. 2021 г., которое было отмечено не только нами, но и другими исследователями¹³.

ВАКЦИНАЦИЯ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ И ПАНДЕМИЯ COVID-19

Несмотря на отмеченную в этом году крайне низкую активность вирусов гриппа на фоне доминирования SARS-CoV-2, нельзя исключить сезонный подъем заболеваемости гриппа в предстоящем эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. Именно поэтому для достижения целевых показателей противогриппозной иммунизации населения следует максимально активизировать санитарно-просветительную работу. При этом особо следует отметить необходимость совместных усилий (Минздрав России, Роспотребнадзор, средства массовой информации, общественные организации и др.) по преодолению прививочного нигилизма, имеющегося у определенной части общества [1–3]. Так, ранее нами было установлено, что среди госпитализированных детей с лабораторно подтвержденным гриппом только у 6,9% была сделана противогриппозная прививка [4]. Основной причиной столь низкого уровня иммунизации у этих детей являлся отказ родителей от вакцинации. Более того, настораживает то, что в настоящее время даже среди специалистов медицинского профиля нередко отмечается негативное или неопределенное отношение к прививкам [1–3].

Негативное отношение населения к прививкам создает условия, при которых возникает риск распространения и тяжелого течения инфекций. В то же время опыт работы системы отечественного здравоохранения во время пандемии COVID-19 свидетельствует о том, что проводимая иммунопрофилактика, даже в неблагоприятных условиях, позволяет сохранить контроль за вакциноуправляемыми инфекциями¹⁴. Дополнительными

¹⁰ О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2021–2022 годов. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2021 №20. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021_2022.pdf.

¹¹ Global circulation of influenza viruses. 2020–2021 season overview. WHO, Flunet. Influenza Laboratory Surveillance Information by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). WHO, 27.06.2021. Available at: <https://www.who.int/tools/flunet>.

¹² Там же.

¹³ Flu News Europe Weekly influenza overview. Week 37/2021/ WHO/Europe and the European Centre for Disease Prevention and Control. 19 September 2021. Available at: <https://flunewseurope.org>.

¹⁴ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации в 2020 г. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.; 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php?sphrase_id=3659788.

аргументами для населения о необходимости иммунизации против гриппа могут быть убедительные данные, свидетельствующие о том, что противогриппозные прививки не только снижают заболеваемость, частоту тяжелых форм и летальных исходов от гриппа, но и положительно влияют на характер течения и исход COVID-19 у пожилых людей [5–9]. Ранее нами был опубликован обзор исследований, посвященных указанной теме [10], в связи с чем в настоящей публикации мы остановимся только на анализе наиболее интересного предположения причин этого позитивного эффекта. В этом отношении обращает на себя внимание исследование, в котором позитивный эффект вакцинации против гриппа на COVID-19 объясняют с позиций теории тренированного иммунитета [9].

Так, P.A. Debisaran et al. в 2020 г., изучая клинико-профилактическую эффективность вакцинации против гриппа в предпандемический период (плановая иммунизация проводилась осенью 2020 г.), обратили внимание на неспецифический эффект прививки от гриппа на COVID-19 в виде более низкого уровня заболеваемости и более легкого течения новой коронавирусной инфекции у привитых ($p = 0,0008$) [9]. Полученные результаты определили необходимость поиска выявленного эффекта. Для этого *in vitro* определяли профиль продуцируемых цитокинов полиморфноядерными лейкоцитами после их обработки стандартной инактивированной гриппозной сплит-вакциной, БЦЖ-вакциной и липополисахаридом. В последующем, через 5 дней инкубации, к культурам клеток добавляли вирус SARS-Cov-2. Отмечено, что влияние инактивированной гриппозной сплит-вакцины на полиморфноядерные нейтрофилы было аналогично действию БЦЖ-вакцины и липополисахарида. Так, установлено, что вакцина от гриппа индуцирует адекватный цитокиновый ответ – одновременное увеличение продукции интерлейкина-6 (IL-6) и антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra). При этом авторы подчеркивают, что указанный характер цитокиновой реакции свидетельствует о тонкой настройке защитных механизмов, т. к., с одной стороны, иницируются процессы, направленные на элиминацию возбудителя (IL-6 активирует белки острой фазы, лейкопоз), а с другой – создается четкое препятствие системному воспалению (за счет IL-1Ra). Кроме этого, благодаря активации макрофагов и стимуляции процессов пролиферации и дифференцировке В- и Т-клеток под действием IL-6, формируется адекватная связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. После 5-дневной инкубации и последующей стимуляции лейкоцитов вирусом SARS-Cov-2 было установлено значительное усиление продукции интерферона гамма (IFN- γ). Авторы связывают это с возможным долгосрочным функциональным перепрограммированием лейкоцитов, активирующих, в свою очередь, макрофаги для дальнейшей полноценной элиминации возбудителей. Так как описанные механизмы полностью отвечают теории тренированного иммунитета [11–13], P.A. Debisaran et al. в 2020 г. отметили, что

прививка от гриппа, так же как и БЦЖ, обладает способностью «тренировать» иммунитет [9]. Кроме этого, авторы предполагают, что меньший риск развития тяжелого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19 у лиц, привитых против гриппа, обусловлен тем, что у них после вакцинации сохраняется высокий уровень IFN- γ , что препятствует избыточной продукции IL-12 и IL-18, участвующих в развитии цитокинового шторма [9].

Одним из доказательств возможной успешной вакцинации детского населения в рамках Национального календаря, даже в условиях пандемии, является опыт скоординированной, планомерной и четкой работы органов здравоохранения Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского АО – Югры [14]. Так, благодаря проведенной работе в 2020 г. был обеспечен не только своевременный старт прививочной кампании против гриппа, но и 100%-ный охват иммунизацией. Следует подчеркнуть, что, наряду с противогриппозной вакцинацией, особое внимание уделялось и прививкам против пневмококковой инфекции как одной из наиболее частых инфекций, осложняющих течение гриппа, а также характеризующихся потенциальным риском развития инвазивных форм у детей группы риска (ранний возраст, иммунодефицитные состояния и др.). При этом в 2020 г. вакцинация и ревакцинация детей против пневмококковой инфекции были выполнены в полном объеме. В целом к концу 2020 г. годовой план прививок у детей против всех вакциноуправляемых инфекций, кроме туберкулеза, в Ханты-Мансийске был полностью реализован. Анализ уровня иммунизации детей против пневмококковой инфекции за 8 мес. 2021 г. (вакцинация – 76,1% и ревакцинация – 72,3% от плана на весь 2021 г.) также свидетельствует об адекватных темпах выполнения намеченного годового уровня охвата прививками.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ДРУГИХ ОРИ (ВАКЦИНАЦИЯ + НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ)

Ранее мы уже обращали внимание, что иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных инфекций (ОРИ), а также рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) дает наибольший результат, когда вакцинация сочетается с неспецифическими иммунопрофилактическими лекарственными средствами бактериального происхождения [15, 16]. При этом имеющиеся в настоящее время в арсенале врача-педиатра бактериальные лизаты (БЛ) представлены различными препаратами. Подавляющая часть из них изготовлена с применением технологии химического лизиса бактерий (бронховаксом, бронхо-мунал, ирс-19, имудон). В основе изготовления препарата Исмиген, в отличие от указанных БЛ, не химическое, а механическое разрушение бактерий, что определяет более высокую его иммуногенность за счет сохранения большей части неповрежденных фрагментов клеточной стенки бактерий и антиге-

нов¹⁵ [17, 18]. Таким образом, особенности технологии изготовления поливалентного механического бактериального лизата Исмиген (ПМБИ Исмиген) определяют его более высокую лечебно-профилактическую эффективность по сравнению с БЛ, в основе которых лежит химический лизис [19].

В состав ПМБИ Исмиген входят продукты разрушения под высоким давлением таких бактерий, как *Streptococcus pneumoniae* (6 серотипов: TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат рекомендован для лечения ОРВИ, а также профилактики обострений рецидивирующих инфекций органов дыхания и хронического бронхита у детей в возрасте 3 лет и старше, а также у взрослых¹⁶. ПМБИ Исмиген специально выпускается в таблетках для сублингвального применения, т. к. это может дополнительно способствовать его более высокой лечебно-профилактической эффективности за счет сохранения большей части активных ингредиентов. Это достигается благодаря устранению при сублингвальном применении неблагоприятного воздействия на препарат энзимов желудка и кишечника¹⁷.

Накопленный практический опыт и результаты многочисленных клиническо-иммунологических исследований свидетельствуют о безопасности, хорошей переносимости и высокой эффективности ПМБИ Исмиген у детей [17–26]. При этом особо следует отметить систематический обзор и метаанализ, проведенный M. Cazzola et al. в 2012 г. и основанный на изучении результатов рандомизирован-

ных плацебо-контролируемых клинических исследований у 345 детей с РПИ и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания (Исмиген получали 192 ребенка, плацебо – 153). Анализ представленных данных отчетливо показал существенное снижение частоты респираторных инфекций у детей, которым назначался ПМБИ Исмиген. В целом было установлено, что применение препарата Исмиген у каждого ребенка предупреждало от 1,15 до 3,26 (в среднем 2,2) эпизода ОРВИ и обострений рецидивирующих заболеваний органов дыхания ($p = 0,960$) [27].

Собственные клинические наблюдения, проведенные при использовании ПМБИ Исмиген у организованных детей дошкольного возраста с РПИ и у школьников в период их адаптации к новому организованному коллективу, также подтверждают хорошую переносимость, высокую терапевтическую и профилактическую эффективность препарата [28, 29]. При этом также необходимо подчеркнуть, что применение ПМБИ Исмиген позволило не только снизить заболеваемость детей ОРВИ и РПИ, значительно уменьшить частоту применения медикаментов (в т. ч. антибиотиков), но и сократить число временных медицинских отводов от плановой иммунизации против гриппа, благодаря чему 85,1% детей были своевременно вакцинированы [29].

Высокая терапевтическая эффективность ПМБИ Исмиген объясняется его многофакторным позитивным влиянием на иммунную систему (табл.). При этом следует отметить, что все иммуностропные эффекты, вызываемые ПМБИ Исмиген, близки к реакциям иммунитета на естественную инфекцию. Однако в связи с тем, что препарат лишен вирулентности и патогенности, которые свойственны нативным возбудителям, его применение не сопровождается развитием воспалительных измене-

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген®. Государственный реестр лекарственных средств. М., 2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b4a8cd7-ed2c-4749-8937-93cc4e846baf&t=.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Там же.

● **Таблица.** Иммунологические эффекты поливалентного механического бактериального лизата Исмиген

● **Table.** Immunological effects of polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen

Звенья иммунитета, на которые оказывает влияние ПМБЛ Исмиген	Иммунологические эффекты, обусловленные ПМБЛ Исмиген	Ссылки на исследования, подтверждающие иммунологические эффекты ПМБЛ Исмиген
Врожденный иммунитет	<ul style="list-style-type: none"> активация фагоцитоза увеличение уровня хемилюминесценции нейтрофилов увеличение количества натуральных киллеров 	[21] [31] [23, 25]
Адаптивный иммунитет	<ul style="list-style-type: none"> увеличение количества CD3+/CD4+- и CD3+/CD8+-клеток индукция синтеза Т- и В-клетками ИФН-гамма, IL-2, IL-10, IL-12 активация рецептора IL-2-альфа на Т- и В-лимфоцитах увеличение количества CD24+/CD27+-клеток повышение в слюне специфических s-IgA к возбудителям, входящим в состав препарата возрастание опсонизирующей активности слюны против возбудителей, входящих в состав препарата нормализация соотношения Т-h1/Т-h2 снижение продукции IL-4 нормализация количества Т reg клеток снижение IgE 	[20, 25] [20, 25] [23] [23] [19, 23] [26] [30] [30] [31, 33] [32]
Дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> усиление экспрессии молекул CD80, CD83, CD86 индукция созревания дендритных клеток повышение чувствительности дендритных клеток к IL-2 модуляция профиля секретируемых цитокинов 	[24] [24] [24] [24]

ний, характерных для инфекционных заболеваний. При этом получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что положительное воздействие ПМБИ Исмиген на иммунную систему многогранно и затрагивает все ключевые звенья – врожденный и адаптивный иммунитет, а также дендритные клетки¹⁸ [19–21, 23–26, 30–32].

Было установлено, что за счет распознавания консервативных структур клеточной стенки бактерий, фрагменты которых содержатся в препарате, происходит активация врожденного иммунитета [21, 23, 25, 31]. При этом повышается функциональная активность нейтрофилов и циркулирующих моноцитов, увеличивается количество натуральных киллеров. Кроме этого, отмечено, что под действием ПМБИ Исмиген усиливается хемилюминесценция фагоцитирующих клеток. Активация клеток врожденного иммунитета, происходящая на фоне приема ПМБИ Исмиген, способствует повышению коэффициента полезного действия фагоцитоза и киллинга, что, наряду с усилением продукции IFN- γ и других иммунорегуляторных цитокинов, не только обеспечивает защиту от вирулентных возбудителей (бактерии и вирусы) в момент их проникновения в организм, но и активирует дендритные клетки [24]. Установлено, что при этом на дендритных клетках увеличивается экспрессия молекул CD80, CD83 и CD86, что свидетельствует об их созревании и готовности выполнять антиген-презентирующие функции. В пользу этого свидетельствует также и изменение профиля цитокинов, синтезируемых дендритными клетками под действием ПМБИ Исмиген [24]. Таким образом, активация врожденного иммунитета, возникающая благодаря позитивному влиянию ПМБИ Исмиген, создает предпосылки для адекватной инициации процессов адаптивного иммунитета.

Действительно, установлено, что одновременно с активацией врожденного иммунитета и созреванием дендритных клеток нарастает дифференцировка и пролиферация лимфоцитов. При этом на фоне использования ПМБИ Исмиген увеличивается количество CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ и CD24+/CD27+ клеток [20, 23, 25]. Одновременно возрастает продукция лимфоцитами таких иммунорегуляторных цитокинов, как интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин 10 (IL-10), интерлейкин 12 (IL-12) и IFN- γ [20, 25]. Благодаря этому не только стимулируются процессы дифференцировки и пролиферации лимфоцитов, усиливается экспрессия рецептора IL-2-альфа на Т- и В-лимфоцитах [23], что свидетельствует об их активации и готовности адекватно функционировать, но и происходит тонкая настройка слаженной работы по передаче информации об антигенах с дендритных клеток на В-клетки, которая регулируется Т-клетками. В результате этого В-лимфоциты, рецепторы которых комплементарны антигенам бактерий, представленных в виде лизатов в ПМБИ Исмиген, трансформируются в плазмочиты и начинают активно продуцировать

иммуноглобулины, специфические к этим антигенам [19, 23, 26]. Следует отметить, что продукция антител при этом осуществляется преимущественно в системе местного иммунитета, что приводит к достоверному повышению концентрации специфических s-IgA в слюне, а также в назальной и трахеобронхиальной слизи [19, 23]. Обсуждая влияние ПМБИ Исмиген на адаптивный иммунитет, нельзя не отметить и очень важный модулирующий эффект препарата у пациентов с atopическими заболеваниями [30–32]. При этом если выявленное в этих условиях увеличение количества Treg-клеток еще требует своей интерпретации [30, 32], то отмеченное снижение продукции интерлейкина-4 (IL-4) полностью объясняет изменение вектора иммунного ответа в сторону T-h1-направления [30]. Благодаря этому происходит нормализации соотношения T-h1/T-h2, в результате чего уменьшается продукция IgE и достигается лучший контроль бронхиальной астмы и аллергического ринита [30–32]. Таким образом, анализируя результаты представленных исследований, можно сделать вывод, что ПМБЛ Исмиген оказывает позитивное влияние на все звенья иммунитета, благодаря чему обеспечивается высокая клинико-иммунологическая эффективность при его использовании для лечения острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей, профилактики рецидивирующих инфекционных заболеваний органов дыхания и хронического бронхита, а также создаются предпосылки для включения препарата в комплексную терапию у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

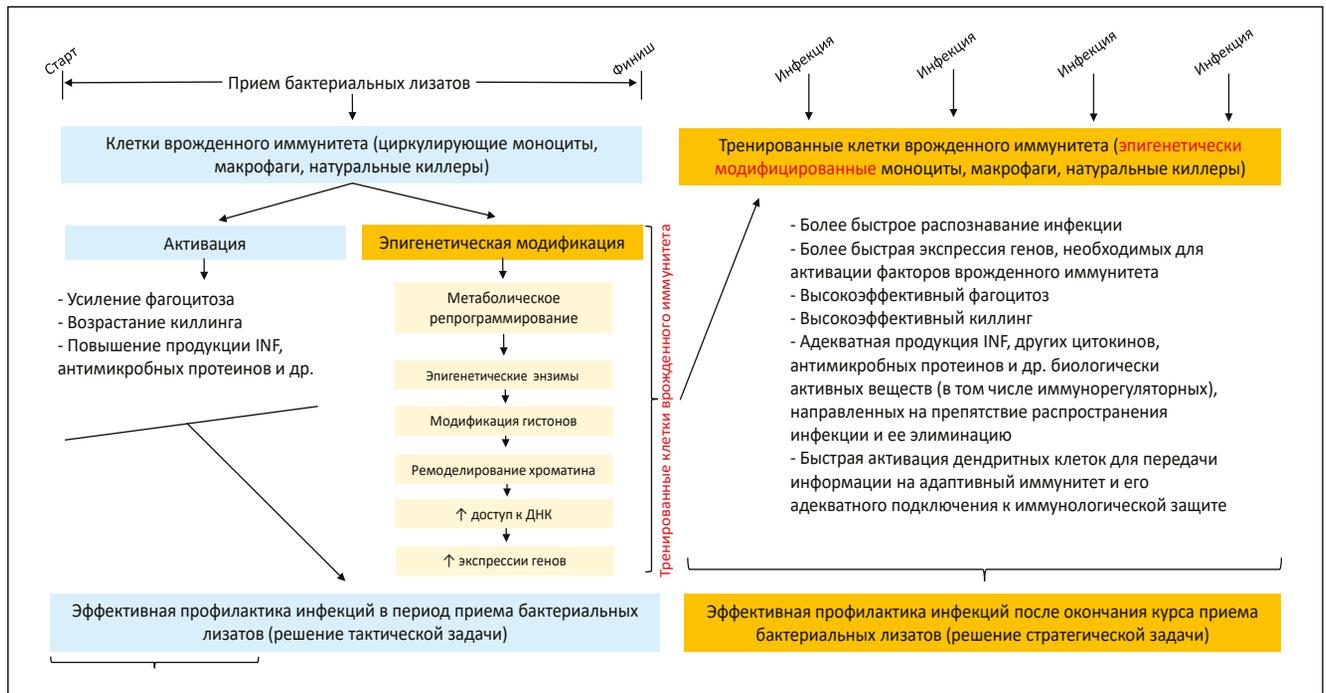
Сохраняющийся лечебно-профилактический эффект ПМБЛ Исмиген после окончания курса терапии традиционно объясняется тем, что препарат обладает свойствами мукозальной вакцины. Однако дополнительным, а может быть, и основным механизмом длительного (до 3–9 мес. после лечения) сохранения эффекта является т. н. тренированный иммунитет, концепцию которого сформулировала группа исследователей под руководством M.G. Netea в 2011 г. [33–35] и которая находит все больше сторонников, в т. ч. и в нашей стране [36, 37]. С этих позиций можно предположить, что бактериальные лизаты в период использования не только активируют врожденный иммунитет и тем самым предупреждают инфекционные заболевания во время курса лечения (решают тактическую задачу), но и «тренируют» клетки врожденного иммунитета (моноциты, натуральные киллеры, макрофаги) для более эффективной работы в дальнейшем (стратегическая задача) (рис.).

Считается, что формирование тренированного иммунитета происходит за счет эпигенетической модификации клеток врожденного иммунитета. Эпигенетическая модификация характеризуется модуляциями экспрессии генов, при которых не происходит изменение первичной нуклеотидной последовательности, т. е. изменения в экспрессии генов при этом не сопровождаются изменения-

¹⁸ Bartkowiak-Emeryk M. The influence of polyvalent mechanical bacterial lysate on immunological parameters in asthmatic children. In: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*. Helsinki, 17–21 June 2017.

● **Рисунок.** Бактериальные лизаты и тренированный иммунитет (предполагаемый механизм позитивного действия бактериальных лизатов на врожденный иммунитет, схематично)

● **Figure.** Bacterial lysates and trained immunity (Suggested mechanism of positive action of bacterial lysates on innate immunity, schematic)



ми в ДНК. Вероятно, под действием компонентов, содержащихся в бактериальных лизатах, активируются определенные рецепторы (обсуждается участие рецепторов NOD) моноцитов, натуральных киллеров, макрофагов. Высказывается мнение, что эти рецепторы комплементарны определенным молекулам клеточной стенки бактерий (показано, что мурамилдипептид – активная часть пептидогликана бактериальной стенки – комплементарен NOD2). В результате этого взаимодействия активируется процесс передачи информации о присутствии в организме «чужого» внутрь клетки (передача сигнала внутрь моноцита, натурального киллера, макрофага). Это приводит к метаболическому репрограммированию клеток врожденного иммунитета, благодаря чему происходит активация определенных эпигенетических ферментов. Изменение метаболизма в ядрах моноцитов, натуральных киллеров и макрофагов, наступившее из-за взаимодействия с бактериальным лизатом, вероятно, сопровождается модификацией гистонов и ремоделированием хроматина. В результате этого плотность укладки нитей ДНК в гистонах ослабевает и увеличивается доступность определенных фрагментов ДНК, что способствует значительно более быстрой экспрессии генов, отвечающих за активацию факторов врожденного иммунитета. В связи с этим последующее реагирование на вторжение в организм инфекции в дальнейшем будет не только более быстрым, но и более интенсивным. Таким образом, клетки врожденного иммунитета, тренируются, чтобы эффективно выполнять свою работу в дальнейшем. Так решается стратегическая задача – предупреждение инфекции в течение определенного периода (3–9 мес.) уже после окончания терапии (рис.).

Обсуждаемые предположения в последние годы находят все больше подтверждений и, возможно, в скором времени будут окончательно расшифрованы. Это позволит дополнить наши представления о механизмах действия бактериальных лизатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание продолжающуюся пандемию и ожидающийся в ближайшие месяцы сезонный подъем заболеваемости гриппом и другими ОРВИ, необходимо в максимально сжатые сроки провести противогриппозную иммунизацию населения, а также продолжить в полном объеме работу по плановой вакцинации детей в рамках Национального календаря прививок. Только так мы сможем сохранить контроль над вакциноуправляемыми инфекциями, что поможет уменьшить напряжение на систему здравоохранения, и без того находящуюся под жесточайшим бременем продолжающейся пандемии COVID-19. При этом, учитывая, что имеются убедительные доказательства о максимальном эффекте по предупреждению инфекций у детей из групп риска (РПИ, рецидивирующие и хронические заболевания органов дыхания, бронхиальная астма и др.) с использованием комбинированной иммунопрофилактики (вакцинация + неспецифическая иммунопрофилактика), активную специфическую иммунизацию, на наш взгляд, против гриппа целесообразно проводить на фоне планового приема неспецифических иммунопрофилактических средств.

Поступила / Received 15.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

Список литературы

- Брико Н.И., Миндлина А.А., Галина Н.П., Коршунов В.А., Полибин Р.В. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. Режим доступа: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>.
- Гирина А.А., Петровский Ф.И., Заплатников А.Л. Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):290–294. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Priverghennosty_vrachey-pediatrov_immunoprofilaktike_infekcionnyh_bolezney_sovremennoe_sostoyanie_problemy.
- Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г., Гудкова Р.А., Петрова В.И., Заплатников А.Л. Приверженность вакцинопрофилактике студентов-медиков и врачей-педиатров в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;11(1):202–209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-202-209>.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И. Вакцинация против сезонного гриппа и пандемия COVID-19: не упустить последнюю возможность. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(11):686–689. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/vaktsinatsiya-protiv-sezonnogo-grippa-i-pandemiya-covid-19-ne-upustit-poslednyuyu-vozmozhnost>.
- Amato M., Werba J.P., Frigerio B., Coggi D., Sansaro D., Ravani A. et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):535. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030535>.
- Marin-Hernandez D., Schwartz R.E., Nixon D.F. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2021;93(1):64–65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>.
- Zanettini C., Omar M., Dinalankara W., Imada E.L., Colantuoni E., Parmigiani G., Zanetti N. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>.
- Arokiajaraj M.C. Correlation of influenza vaccination and the COVID-19 severity. *SSRN*. 2020. <http://doi.org/10.2139/ssrn.3572814>.
- Debisaran P.A., Struycken P., Domínguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Gössling K.L. et al. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212498>.
- Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А., Свиницкая В.И., Леписева И.В. Активная специфическая иммунопрофилактика гриппа в условиях пандемии COVID-19 и начало вакцинации против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;4(4):12–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivnaya-spetsificheskaya-immunoprofilaktika-grippa-v-usloviyah-pandemii-covid-19-i-nachalo-vaktsinatsii-protiv-koronavirusnoy-infektsii-vyzvannoy-virusom-sars-cov-2>.
- Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
- Moorlag S., Roring R.J., Joosten L.A.B., Netea M.G. The role of the interleukin-1 family in trained immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):28–39. <https://doi.org/10.1111/imr.12617>.
- Kleinijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A.B., Jacobs C., Xavier R.J. et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155(2):213–219. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.005>.
- Гирина А.А., Заплатников А.Л., Петровский Ф.И., Тандалова Л.П. Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):85–89. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vakcinaciya_detey_v_ramkah_natsionalnogo_kalendarja_profilakticheskij_privivok_v_usloviyah_pandemii_COVID-19_problemy_i_putiresheniya.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Фисенко Ю.Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(2):92–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-vaktsinatsii-chasto-boleyuschih-detey>.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Силюнова Э.В., Мукашева Е.А. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в системе контроля течения бронхальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013;92(1):51–56. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/archive?show=327§ion=3594&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1368%2Fzaplatnikov_A.L.html.
- Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(5):276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296857>.
- La Mantia I., Nicolosi F., Maiolino L., Serra A. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: Clinical experience through a new immunostimulating vaccine (It), GIMMOС. *Quaderni di Microbiologia e Clinica*. 2007;11:1–8. Available at: https://www.researchgate.net/publication/288026729_Immunoprophylaxis_of_recurring_bacterial_infections_of_respiratory_tracts_in_pediatrie_age_Clinical_experience_through_a_new_immunostimulating_vaccine_It_GIMMOС.
- Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E., Defilippi A.-C., Risso F.M., Schenone G. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett*. 2003;86(1):85–91. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(02\)00290-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(02)00290-0).
- Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed*. 2004;75(3):171–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15796091/>.
- Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M., Ungheri D., Fuggetta M.P. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(2):245–254. <https://doi.org/10.1177/039463200501800207>.
- Aksic O., Cattaneo L., Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *European Journal of Aerobiology Environmental Medicine and Air-borne Infections*. 2005;2:1–4.
- Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A., Macchi A., Ungherf D., Fuggetta M.P. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):551–559. <https://doi.org/10.1177/039463200601900311>.
- Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A., Antonini F., Costa G., Sabatini F. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett*. 2011;138(1):86–91. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.03.006>.
- Lanzilli G., Traggiai E., Braido F., Garelli V., Folli C., Chiappori A. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett*. 2013;149(1–2):62–67. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.11.009>.
- Braido F., Schenone G., Pallestrini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., G. Melioli. The relationship between mucosal immunoreponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(3):477–485. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023774>.
- Zazola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С., Леписева И.В., Коровина Н.А., Свиницкая В.И. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):96–101. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Суляг Н.Г., Лазарева С.И., Дорошина Е.А., Кучина А.Е. и др. Лечебно-профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата и перспективы его применения в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):113–119. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=369§ion=5504>.
- Banche G., Allizond V., Mandras N., Cavallo G.P., Baldi C., Scutera S. et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(1):129–138. <https://doi.org/10.1177/039463200702000115>.
- Маркова Т.П., Ким М.Н., Чувирова А.Г. Исмиген в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2017;96(4):159–165. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/359/2017_4_4988.pdf.
- Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J., Wawryk-Gawda E., Markut-Miotta E. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00503-4>.
- Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355–361. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006>.
- Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):881–884. <https://doi.org/10.1111/eci.12132>.
- Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
- Калужин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал*. 2015;12(4):45–51. <https://doi.org/10.36691/RJA444>.
- Калужин О.В., Андронина Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):195–200. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200464>.

References

- Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P., Korshunov V.A., Polibin R.V. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>.
- Girina A.A., Petrovskiy F.I., Zaplatnikov A.L. Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):290–294. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Priverghennosty_vrachey-pediatrov_immunoprofilaktike_infekcionnyh_bolezney_sovremennoe_sostoyanie_problemy.
- Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G., Gudkov R.A., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L. Preventive vaccination compliance among medical students and pediatricians during the COVID-19 pandemic. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;11:202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-202-209>.
- Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I. Seasonal flu shot and the COVID-19 pandemic: don't miss the last chance. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry*. 2020;4(11):687–690. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/vaksinatsiya-protiv-sezonnogo-grippa-i-pandemiyi-covid-19-ne-upustit-poslednyuyu-vozmozhnost>.
- Amato M., Werba J.P., Frigerio B., Coggi D., Sansaro D., Ravani A. et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):535. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030535>.
- Marin-Hernandez D., Schwartz R.E., Nixon D.F. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2021;93(1):64–65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>.
- Zanettini C., Omar M., Dinalankara W., Imada E.L., Colantuoni E., Parmigiani G., Marchionni L. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>.
- Arokiajaraj M.C. Correlation of influenza vaccination and the COVID-19 severity. *SSRN*. 2020. <http://doi.org/10.2139/ssrn.3572814>.
- Debisaran P.A., Struycken P., Dominguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Gössling K.L. et al. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212498>.
- Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A., Svintsitskaya V.I., Lepiseva I.V. Active specific influenza immunoprophylaxis in the conditions of the COVID-19 pandemic and the beginning of vaccination against coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;4(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivnaya-spetsificheskaya-immunoprofilaktika-grippa-v-usloviyah-pandemii-covid-19-i-nachalo-vaksinatsii-protiv-koronavirusnoy>.
- Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
- Moorlag S., Roring R.J., Joosten L.A.B., Netea M.G. The role of the interleukin-1 family in trained immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):28–39. <https://doi.org/10.1111/immr.12617>.
- Kleinijnenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A.B., Jacobs C., Xavier R.J. et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155(2):213–219. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.005>.
- Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Petrovskiy F.I., Tandalova L.P. Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):85–89. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vaksinatsiya_detey_v_ramkakh_natsionalnogo_kalendarja_profilakticheskikh_privivok_v_usloviyah_pandemii_COVID-19_problemy_i_putiresheniya.
- Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Fisenko Yu.Yu. Optimization of vaccination of frequently ill children. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2005;4(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-vaksinatsii-chasto-boleyuschih-detey>.
- Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., SHEVchenko E.S., Siluyanova E.V., Mukasheva E.A. Immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in the control system for the course of bronchial asthma in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics*. 2013;92(1):51–56. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/archive?show=327§ion=3594&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1368%2Fzaplatnikov_A.L.html.
- Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(5):276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296857>.
- La Mantia I., Nicolosi F., Maiolino L., Serra A. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: Clinical experience through a new immunostimulating vaccine (It), GIMMOC. *Quaderni di Microbiologia e Clinica*. 2007;11:1–8. Available at: https://www.researchgate.net/publication/288026729_Immunoprophylaxis_of_recurring_bacterial_infections_of_respiratory_tracts_in_pediatric_age_Clinical_experience_through_a_new_immunostimulating_vaccine_It_GIMMOC.
- Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E., Defilippi A.-C., Risso F.M., Schenone G. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett*. 2003;86(1):85–91. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(02\)00290-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(02)00290-0).
- Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed*. 2004;75(3):171–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15796091>.
- Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M., Ungheri D., Fuggetta M.P. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(2):245–254. <https://doi.org/10.1177/039463200501800207>.
- Aksic O., Cattaneo L., Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *European Journal of Aerobiology Environmental Medicine and Air-borne Infections*. 2005;2:1–4.
- Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A., Macchi A., Ungheri D., Fuggetta M.P. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):551–559. <https://doi.org/10.1177/039463200601900311>.
- Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A., Antonini F., Costa G., Sabatini F. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett*. 2011;138(1):86–91. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.03.006>.
- Lanzilli G., Traggiai E., Braido F., Garelli V., Folli C., Chiappori A. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett*. 2013;149(1–2):62–67. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.11.009>.
- Braido F., Schenone G., Pallestrini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., G. Melioli. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(3):477–485. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023774>.
- Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>.
- Zaplatnikov A. L., Girina A.A., Gluhareva N.S., Lepiseva I.V., Korovina N.A., Svintsitskaya V.I. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics*. 2016;95(6):96–101. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
- Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Sugyan N.G., Lazareva S.I., Doroshina E.A., Kuchina A.E. et al. The reapeutic and prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate and prospects for its use in pediatric practice. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics*. 2019;98(2):113–119. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5504>.
- Banche G., Allizond V., Mandras N., Cavallo G.P., Baldi C., Scutera S. et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(1):129–138. <https://doi.org/10.1177/039463200702000115>.
- Markova T.P., Kim M.N., Chuvirova A.G. Ismigen in the complex treatment of children with bronchial asthma. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics*. 2017;96(4):159–165. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/359/2017_4_4988.pdf.
- Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk M., Roliński J., Wawryk-Gawda E., Markut-Miotta E. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00503-4>.
- Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355–361. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006>.
- Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defense. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):881–884. <https://doi.org/10.1111/eci.12132>.
- Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
- Kalyuzhin O.V. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunomodifiers. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2015;12(4):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RA444>.
- Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):195–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200464>.

Информация об авторах:

Гирина Асия Ахмедовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; <https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>; doctor_okb@mail.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующей кафедрой неонатологии имени проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Бурцева Елена Ивановна, д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии, Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>; elena-burtseva@yandex.ru

Свинцицкая Виктория Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993; Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Майкова Ирина Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-2700-2607>; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Дубовец Наталья Федоровна, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>; skorpionka_n@mail.ru

Короид Наталья Викторовна, заведующая инфекционным отделением №3, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; korokos@list.ru

Леписева Инга Владимировна, главный врач, Детская республиканская больница; 185000, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; <https://orcid.org/0000-0001-8989-6103>; drb@zdrav10.ru

Восканян Анаит Эдуардовна, ординатор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993; Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>; tianait@mail.ru

Ткачева Дарья Николаевна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993; Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4865-1956>

Панова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>; ainushgnomello@gmail.com

Моторный Сергей Анатольевич, врач-эпидемиолог, Центр профилактики и борьбы со СПИД; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 106, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3711-7264>; smotorny@mail.ru

Information about the authors:

Asiya A. Girina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics with a course in Immunology and Allergology; Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>; doctor_okb@mail.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Vice-Rector for Academic Affairs; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Elena I. Burtseva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Etiology and Epidemiology, Ivanovsky Institute of Virology, Division of Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 16, Gamalea St., Moscow, 123098, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>; elena-burtseva@yandex.ru

Victoria I. Svintsitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Irina D. Maykova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2700-2607>; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Natalia F. Dubovets, Head of the Reception Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>; skorpionka_n@mail.ru

Natalia V. Koroid, Head of Infectious Diseases Department No. 3, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; korokos@list.ru

Inga V. Lepiseva, Chief Medical Officer, Children's Republican Hospital; 58 Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8989-6103>; drb@zdrav10.ru

Anait E. Voskanyan, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>; tianait@mail.ru

Daria N. Tkacheva, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4865-1956>

Anna D. Panova, Junior Researcher at the Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Ivanovsky Institute of Virology, Division of Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 16, Gamalea St., Moscow, 123098, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>; ainushgnomello@gmail.com

Sergey A. Motorny, Epidemiologist, Center for Prevention and Control of AIDS; 106, Bldg. 2, Gagarin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3711-7264>; smotorny@mail.ru