

Эффективность топических бактериальных лизатов при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки

А.В. Шахов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5969-8066>, shakhovav54@yandex.ru

С.В. Красильникова, <https://orcid.org/0000-0001-6153-6691>, mashkovasv@mail.ru

Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Резюме

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения земного шара и остаются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Распространенность и частота респираторных инфекционных заболеваний вносят значительный вклад в структуру причин временной нетрудоспособности, что влечет за собой негативные социально-экономические последствия. Особое внимание в текущем эпидемическом сезоне привлекает изменение традиционной структуры возбудителей, связанное с рядом строгих противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19, а также снижением активности других возбудителей в период активной циркуляции SARS-CoV-2. В этом аспекте увеличение устойчивости возбудителей к этиотропным препаратам и недостаточность арсенала патогенетических лекарственных средств диктуют необходимость поиска альтернативных подходов к лечению воспалительных заболеваний полости рта и глотки. Основной целью неспецифической профилактики острых и рекуррентных заболеваний полости рта и глотки является снижение обсемененности слизистых оболочек различными патогенами и активация собственных защитных противоинфекционных механизмов. В клинической практике препараты, содержащие лизаты бактерий, рассматриваются как эффективный компонент терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, позволяющий добиться элиминации возбудителя, а также способствующий восстановлению ауторегуляции иммунного ответа во всем организме, снижению частоты инфекционных заболеваний. Топические бактериальные лизаты, действуя непосредственно в очаге воспаления, не наносят вреда микробиому человека, имеют высокий профиль безопасности, хорошо сочетаются с другими лекарственными средствами и могут применяться у пациентов различного возраста. Топическая иммунотерапия обладает значительным профилактическим действием, предотвращая возможные осложнения и улучшая качество жизни. Применение препаратов Имудон® и ИРС® 19 приводит к позитивным клинико-иммунологическим сдвигам и способствует повышению эффективности проводимых реабилитационных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: инфекции верхних дыхательных путей, микрофлора, микробиом, иммунотерапия, иммунопрофилактика, Имудон

Для цитирования: Шахов А.В., Красильникова С.В. Эффективность топических бактериальных лизатов при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки. *Медицинский совет*. 2023;17(7):20–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx

Andrei V. Shakhov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5969-8066>, shakhovav54@yandex.ru

Svetlana V. Krasilnikova, <https://orcid.org/0000-0001-6153-6691>, mashkovasv@mail.ru

Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

Acute and chronic infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract occupy one of the leading places in the structure of morbidity of the population of the world and remain the most frequent cause of patients seeking medical care. The prevalence and frequency of respiratory infectious diseases make a significant contribution to the structure of the causes of temporary disability, which entails negative socio-economic consequences. Specific attention in the current epidemic season is attracted by the change in the traditional structure of pathogens associated with several strict anti-epidemic measures during the COVID-19 pandemic, as well as a decrease in the activity of other pathogens during the active circulation of SARS-CoV-2. In this aspect, the increased resistance of pathogens to etiotropic drugs and insufficiency of the arsenal of pathogenic drugs dictate the need to search for alternative approaches to the treatment of inflammatory diseases of the mouth and throat. The main purpose of non-specific preventive measures of acute and recurrent diseases of the oral cavity and pharynx is to reduce bacterial content of mucous membranes by various pathogens and to activate own protective anti-infective mechanisms. In clinical practice medicines which contain bacterial lysates are considered to be an effective part of treatment of upper respiratory tract's inflammatory diseases. They allow achieving elimination of a pathogenic organism and also help to restore autoregulation of immune response in the whole organism, reduce the frequency of infectious diseases. Topical bacterial lysates, acting directly in the locus of inflammation, do not harm the human microbiome, have a high safety profile, combine well with other medicines and can be used for patients of different ages. Topical immunotherapy has a significant preventive effect, preventing possible complications and improving the quality of life. The use of Imudon and IRS 19 leads to positive clinical and immunological shifts and promotes the efficiency of rehabilitation and preventive measures.

Keywords: upper respiratory tract infections, microflora, microbiome, immunotherapy, preventive measures, Imudon

For citation: Shakhov A.V., Krasilnikova S.V. Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания полости рта и глотки, такие как острый фарингит, тонзиллит, ларингит и другие, являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями человека, которые ежегодно наносят значительный экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) каждый год заболевают около 44% населения. У каждого четвертого пациента болезнь рецидивирует и (или) переходит в хроническую форму¹.

Инфекции ВДП могут быть вызваны широким спектром микроорганизмов. Первоначальная причина заболевания, как правило, вирусная и определяется инфицированием вирусами гриппа и парагриппа, риновирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами и др. [1]. Вирусная инфекция облегчает колонизацию бактерий, изменяя местные защитные механизмы в дыхательных путях и способствуя изменениям в клеточных мембранах, что приводит к более легкой адгезии бактериальных клеток [2]. Кроме того, в последние эпидемические периоды (2021–2022 и 2022–2023 гг.) отмечается изменение традиционной структуры возбудителей и более длительный период активной циркуляции возбудителей острых респираторных инфекций² [3, 4]. Так, сохраняется тенденция к смещению периода максимальной активности респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса) с осенне-зимнего на весенний период, отмеченная еще в прошлом сезоне 2021–2022 гг.³ Помимо этого, на большинстве территорий Российской Федерации в весенний период сезона 2022–2023 гг. отмечалась одновременная циркуляция вируса гриппа А и гриппа В. Среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) негриппозной этиологии в зимний и весенний сезон 2023 г. преобладают риновирус, РС-вирус, а также продолжает активно циркулировать коронавирус⁴. Нетипичное развитие последних эпидемических сезонов связано со снижением активности перечисленных возбудителей в период пандемии COVID-19, а также строгим соблюдением режимных противоэпидемических мероприятий. Например, в период появления SARS-CoV-2 (2019–2020) отмечалось снижение активности ранее ведущих возбудителей: вирусов парагриппа, адено-, рино- и метапневмовирусов. Кроме того, в сезоне 2020–2021 гг. SARS-CoV-2 практически полностью вытеснил из циркуляции вирусы гриппа [4]. В то же время отмечается снижение степени иммунизации населения, связанное с ограниченными мерами в период пандемии [5]. Следует подчеркнуть, что такая сложная эпидемическая ситуация требует

особого внимания со стороны специалистов здравоохранения и диктует необходимость поиска альтернативных подходов к лечению инфекционных заболеваний ВДП.

Особое внимание стоит обратить на рецидивирующие инфекции ВДП, которые могут быть вызваны различными бактериями, включая *Acinetobacter spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* [6]. Фактором, предрасполагающим к развитию воспалительных процессов в ВДП, практически всегда является снижение иммунитета, в особенности нарушение синтеза и секреции IgA. Постоянный рост резистентности возбудителей к этиотропным препаратам и относительная непредсказуемость развития эпидемической ситуации диктуют поиск альтернативных подходов к лечению воспалительных заболеваний полости рта и глотки [7–9].

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ В ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ И ИММУНОТЕРАПИИ

Основной целью неспецифической профилактики респираторной патологии является снижение обсемененности слизистых оболочек различными патогенами и активация собственных защитных противоинфекционных механизмов. Наиболее действенным методом иммунопрофилактики инфекционных заболеваний является вакцинация [10]. Однако современный арсенал средств активной специфической иммунизации ограничен вакцинами против гриппа, пневмококковой и Hib-инфекции (*Haemophilus influenzae type B*), что определяет интерес к средствам неспецифической иммунопрофилактики [8, 11].

Одной из стратегий неспецифической иммунопрофилактики острых и рекуррентных респираторных инфекций является использование бактериальных лизатов (БЛ), которые впервые были представлены в 1970-х гг. в качестве пероральных вакцин [12–15]. За последние несколько десятилетий БЛ вновь привлекают внимание из-за их вклада в снижение частоты рецидивирующих инфекций ВДП [11, 16–18]. Исследования показали, что БЛ являются эффективными иммуностимуляторами, запускающими специфические и неспецифические реакции в локальных участках слизистой иммунной системы [15, 19, 20].

Несмотря на широкое клиническое использование БЛ, современные научные изыскания открывают все новую информацию о механизмах действия препаратов. БЛ представляют собой смесь антигенов и низкомолекулярных неантигенных структур, полученных из инактивированных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний дыхательных путей

¹ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int>.

² Ibid.

³ Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. 2023. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics.

⁴ Там же.

и ротоглотки. БЛ имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее) [21]. Данные большинства исследований свидетельствуют о том, что действие БЛ направлено на активацию факторов как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Содержащиеся в БЛ *антигены* стимулируют выработку антител против конкретных патогенов, входящих в состав препарата, активируя местный специфический иммунитет. Помимо этого, в состав БЛ входят неантигенные структуры: компоненты клеточной стенки бактерий (липолисахариды, протеогликаны). При попадании на слизистую оболочку дыхательных путей они запускают механизмы врожденного иммунитета, среди которых стимуляция фагоцитоза, повышение продукции лизоцима, интерферона [6, 15, 19, 22, 23]. В частности, было продемонстрировано, что фрагменты клеточной мембраны разрушенных бактерий являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами на моноцитах, макрофагах, дендритных или эпителиальных клетках. Эти взаимодействия стимулируют дифференцировку моноцитов в макрофаги и активируют незрелые дендритные клетки, что приводит к продукции хемокинов и цитокинов (интерлейкина 2, интерлейкина 10, а также интерферона γ). С увеличением активности макрофагов может быть связано и увеличение содержания вырабатываемого ими бактерицидного фермента лизоцима в биологических жидкостях [24]. В целом эти ответы способствуют рекрутированию (перемещению) врожденных эффекторных клеток на участки слизистой оболочки и индуцируют активацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. В дальнейшем В-лимфоциты, чьи рецепторы комплементарны к антигенам лизатов, трансформируются в плазмочиты, которые начинают синтезировать специфические IgA, IgG и IgM, дополнительно увеличивается количество естественных клеток-киллеров. Воздействие БЛ провоцирует транспорт специфических IgA, зрелых иммунных клеток и иммуноглобулинов из лимфатических узлов через кровяное русло в слизистую оболочку ВДП, в результате чего увеличивается секреция иммуноглобулина в слюне, что может помочь в защите от вторжения патогенов [12, 19, 22, 25]. Некоторые авторы предполагают, что эти реакции вызывают состояние предварительной готовности к инфекции [20].

В клинической практике применяются иммуностимулирующие лекарственные средства преимущественно с системным эффектом, а также топические БЛ, действующие непосредственно в локусе введения. В респираторной медицине используются лизаты бактерий, наиболее часто являющихся причиной развития воспалительных заболеваний дыхательных путей [26]. Существуют разные пути введения БЛ: назальный, рассасывание в полости рта, подъязычный, а также пероральный [13]. Специфический способ введения – рассасывание в полости рта – облегчает эффективную доставку БЛ к дендритным клеткам, которые в избытке присутствуют в слизистой оболочке полости рта. Препаратами выбора в данной ситуации могут быть иммуномодуляторы, к которым относятся топические БЛ ИРС® 19 и Имудон®. Основными компонентами этих препаратов являются антигенные

и неантигенные структуры лизированных бактерий (липолисахариды, протеогликаны и другие структуры бактериальной стенки) (таблица) [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Многочисленные исследования демонстрируют высокий профиль безопасности и хорошую переносимость топических БЛ – препаратов Имудон® и ИРС® 19 со снижением частоты рецидивов респираторных инфекций у детей и взрослых. Так, в клиническом исследовании Л.А. Лучихина и др. установлена высокая эффективность препарата Имудон® в лечении пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки (острый фарингит, хронический катаральный и гипертрофический фарингит, хронический субатрофический фарингит). Было установлено уменьшение выраженности

● **Таблица.** Состав топических бактериальных лизатов ИРС® 19 и Имудон®

● **Table.** Composition of topical bacterial lysates-containing medicinal products IRS® 19 and Imudon®

Лизаты бактерий	ИРС® 19	Имудон®
<i>Streptococcus pneumoniae type I</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type II</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type III</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type V</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type VIII</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type XII</i>	+	–
<i>Haemophilus influenzae type B</i>	+	–
<i>Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae</i>	+	+
<i>Staphylococcus aureus ss aureus</i>	+	+
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	+	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	–
<i>Neisseria subflava</i>	+	–
<i>Neisseria perflava</i>	+	–
<i>Streptococcus pyogenes group A</i>	+	+
<i>Streptococcus dysgalactiae group C</i>	+	–
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+
<i>Streptococcus group G</i>	+	–
<i>Candida albicans</i>	–	+
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	–	+
<i>Lactobacillus helveticus</i>	–	+
<i>Lactobacillus delbrueckii ss lacti</i>	–	+
<i>Lactobacillus fermentum</i>	–	+
<i>Staphylococcus gordonii</i>	–	+
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	–	+
<i>Fusobacterium nucleatum ss fusiforme</i>	–	+

болевого синдрома через 5 дней после начала терапии на 65,7%, в то время как в контрольной группе, которая получала традиционную терапию, – только на 20,3%, а на 10-й день соотношение составило 93,5 и 76,3% соответственно. Ощущение першения, сухости ротоглотки, дисфонии на 5-й и 10-й день лечения в основной группе было ниже на 57,5 и 84,5% от исходного, а в контрольной – всего на 22,2 и 61,7% соответственно [28].

Эффективность применения препарата Имудон® в исследовании Ю.В. Сергеева и А.В. Караулова составила 95%, при этом отмечено значительное улучшение и уменьшение рецидивов у пациентов с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом и гингивитами различной этиологии. В то же время пациенты с хроническим тонзиллитом и фаринголарингитом требовали повторных курсов применения Имудона® (2–3 в год) для получения противорецидивного эффекта [29]. Кроме того, препарат показан к применению в комплексной схеме лечения компенсированной формы хронического тонзиллита, предоперационной подготовке к тонзиллэктомии, в послеоперационном периоде после тонзиллэктомии⁵.

Согласно исследованию Ю.Л. Солдатского и др., применение Имудона® в комплексном лечении пациентов детского возраста с острым ларингитом достоверно уменьшает длительность симптоматики заболевания и приводит к снижению частоты респираторных инфекций [30].

Анализируя особенности препарата Имудон®, О.В. Калюжин акцентирует внимание на том, что включение в его состав БЛ рода *Lactobacillus* потенцирует противовоспалительные эффекты [31].

Ряд проведенных исследований показал эффективность применения топического БЛ Имудон® у пациентов с тонзиллофарингитом [28, 32]. Так, в работе О.В. Кладовой и др. Имудон® при добавлении к базисной терапии способствовал максимальному снятию основных признаков воспаления – боли в горле и гиперемии слизистой оболочки уже на 2-й день терапии [32]. Терапия, включавшая Имудон®, в 3 раза быстрее по сравнению с традиционной терапией приводила к снижению выраженности боли в горле [28]. В другом исследовании клиническое выздоровление от острого фарингита по окончании курса терапии наблюдалось в 98% случаев, кроме того, было отмечено статистически значимое снижение вирусной (герпетической) нагрузки в ротовой полости на 60% [33].


Способность препарата активировать фагоцитоз, стимулировать продукцию специфических иммуноглобулинов плазмócитами определяет целевую профилактическую и терапевтическую направленность действия этого топического иммуномодулятора. Эффективность профилактики инфекций ВДП у детей дошкольного и школьного возраста была подтверждена в нескольких исследованиях, где продемонстрирована иммуномодулирующая активность Имудона®, характеризующаяся повышением уровня как секреторного, так и сывороточного IgA [34–36]. Важным результатом применения препаратов Имудон®

и ИРС® 19 является значительное снижение степени колонизации слизистой оболочки рото- и носоглотки патогенными микроорганизмами и восстановление представительства в этих биотопах симбионтов/комменсалов [37, 38]. По данным разных исследований, эрадикация возбудителей, снижение частоты носительства патогенной и условно-патогенной флоры наблюдалась у 48–73% пациентов, получавших данные препараты [32, 34, 35, 39]. Снижение колонизации при применении препарата ИРС® 19 достигается не только за счет стимуляции различных врожденных и адаптивных звеньев иммунного ответа, но и благодаря непосредственному действию на мерцательный эпителий, что обеспечивает более полное и быстрое восстановление нарушенного в результате инфекционного процесса мукоцилиарного клиренса [40, 41]. В связи с этим профилактические курсы лечения препаратом ИРС® 19 могут способствовать предупреждению рецидивов хронического риносинусита и уменьшению выраженности его симптомов. В исследовании М.Н. Тетеркиной и А.С. Лопатина показана целесообразность курсового назначения препарата ИРС® 19 больным хроническим и рецидивирующим риносинуситом для профилактики его обострений перед периодами осенних и весенних вспышек ОРВИ [42].

Профилактический прием ИРС® 19 сопровождается увеличением числа нейтрофилов в секрете со слизистой оболочки носа (с 21,5 до 38,6%) и усилением макрофагальной реакции (с 5,7 до 11,4%), что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте БЛ с активацией местного противовоспалительного ответа [43]. На фоне терапии ИРС® 19 наблюдалась нормализация интерферонового статуса у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [44].

В ряде исследований, проведенных в отношении препарата ИРС® 19, подтвержден высокий профиль безопасности и хорошая переносимость, что позволяет широко использовать его в педиатрической практике, начиная с трехмесячного возраста⁶ [39, 41, 44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные в научной литературе результаты демонстрируют высокую клиническую и социально-экономическую эффективность топических БЛ у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП за счет снижения сроков и частоты обострения заболеваний. Топическая иммунотерапия обладает значительным лечебным и профилактическим действием, предотвращая возможные осложнения и улучшая качество жизни. Применение препаратов Имудон® и ИРС® 19 приводит к позитивным клинко-иммунологическим сдвигам и способствует повышению эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, что приобретает особую актуальность в условиях текущих особенностей циркуляции респираторных возбудителей в постпандемический период. 

Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023

Принята в печать / Accepted 06.03.2023

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Имудон®. Номер регистрации П N014990/01, дата регистрации 08.05.2009. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48ab481f-fcce-40e0-ac94-b6856425896d.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. ИРС® 19. Номер регистрации П N012103/01, дата регистрации: 21.06.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea641b3d-3e99-4ac9-8960-c2116db10094.

Список литературы / References

1. Луцевич С.И. Инфекции верхних дыхательных путей у детей: современные клинические рекомендации. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(1):46–50. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/infektsii-verkhnykh-dykhatelnykh-putei-u-detey-sovremennye-klinicheskie-rekomendatsii/. Lutsevich S.I. Upper respiratory tract infection in children: current clinical recommendations. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(1):46–50. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/infektsii-verkhnykh-dykhatelnykh-putei-u-detey-sovremennye-klinicheskie-rekomendatsii/.
2. Sender V., Hentrich K., Henriques-Normark B. Virus-Induced Changes of the Respiratory Tract Environment Promote Secondary Infections with *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643326. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643326>.
3. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И., Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф. и др. 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>. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I., Maykova I.D., Dubovets N.F. et al. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>.
4. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатова А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatieva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D. et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2022;21(4):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Леписева И.В., Майкова И.Д., Свиницкая В.И. и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *PMJ. Мать и дитя*. 2023;6(1):50–59. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., Lepiseva I.V., Maykova I.D., Svintsitskaya V.I. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
6. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol*. 2019;17(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0703-z>.
7. Pallon J., Rööst M., Sundqvist M., Hedin K. The aetiology of pharyngotonsillitis in primary health care: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):971. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06665-9>.
8. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Fiesko 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. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000433>.
9. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? *Фарматека*. 2017;(52-17):15–21. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34554>. Svistushkin V.M., Toporkova L.A. National guidelines for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract: what is important to know for therapist? *Farmateka*. 2017;(52-17):15–21. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34554>.
10. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018*. 13-е изд. М.: Боргес; 2018. 272 с. Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A. *Immunoprophylaxis-2018*. 13th ed. Moscow: Borges; 2018. 272 p. (In Russ.)
11. Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Тулупов Д.А. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(5):80–84. <https://doi.org/10.17116/otorino201580580-84>. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(5):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580580-84>.
12. Hancock R.E., Nijnik A., Philpott D.J. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):243–254. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2745>.
13. Cazzola M., Anapuru 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>.
14. Lynn M., Tewari R.P., Solotorovsky M. Immunoprotective activity of ribosomes from *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun*. 1977;15(2):453–460. <https://doi.org/10.1128/iai.15.2.453-460.1977>.
15. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012;(1):43–47. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/8334>. Karaulov A.V. Immunomodulators for prevention and treatment of respiratory infections in children. *Farmateka*. 2012;(1):43–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/8334>.
16. Lynn M., Tewari R.P., Solotorovsky M. Immunoprotective activity of ribosomes from *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun*. 1977;15(2):453–460. <https://doi.org/10.1128/iai.15.2.453-460.1977>.
17. Carlone S., Minenna M., Morlino P., Mosca L., Pasqua F., Pela R. et al. Clinical efficacy and tolerability of an immune-stimulant(*) constituted by inactivated bacterial bodies in the prophylaxis of infectious episodes of airways: a double blind, placebo-controlled, randomized, multicentre study. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):58. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-58>.
18. Navarro S., Cossalter G., Chiavari C., Kanda A., Fleury S., Lazzari A. et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):53–65. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.51>.
19. Coviello S., Wimmenauer V., Polack F.P., Irueta P.M. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):2896–2902. <https://doi.org/10.4161/hv.29784>.
20. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Fiesko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.02.008>.
21. Рязанцев С.В., Коноплев О.И., Сапова К.И. Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и лор-органов. *PMJ*. 2015;(23):1387–1390. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bakterialnye_lizaty_v_lechenii_zabolevaniydyhatelnykh_putei_i_lor-organov/. Ryzantsev S.V., Konoplev O.I., Sapova K.I. Bacterial lysates in the treatment of diseases of the respiratory tract and ENT organs. *RMJ*. 2015;(23):1387–1390. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bakterialnye_lizaty_v_lechenii_zabolevaniydyhatelnykh_putei_i_lor-organov/.
22. Braidó F., Schenone G., Pallestrini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., Melioli G. 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/>.
23. Triantafyllou V., Workman A.D., Patel N.N., Maina I.W., Tong C.C.L., Kuan E.C. et al. Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(4):370–377. <https://doi.org/10.1002/alar.22276>.
24. Schopohl P., Melzig M.F. The influence of toll-like receptor (TLR-) agonists on lysozyme activity, TNF-alpha secretion and intercellular adhesion in THP-1 cells. *Pharmazie*. 2014;69(8):602–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158571/>.
25. Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J., Wawryk-Gawda E., Markut-Miota 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>.
26. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Степанова В.А. Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(6):49–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Stepanova V.A. Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>.
27. Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Варавина М.А. Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):140–146. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146>. Radtsig E.Yu., Radtsig A.N., Varavina M.A. Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):140–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146>.
28. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(3):62–64. Режим доступа: [https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/](https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/Luchikhin_L.A.,Malchenko_O.V.The_effectiveness_of_Imudon_in_the_treatment_of_patients_with_acute_and_chronic_inflammatory_diseases_of_the_pharynx.Vestnik_Oto-Rino-Laringologii.2001;3;62-64.(In_Russ.)_Available_at:_https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/). Luchikhin L.A., Malchenko O.V. The effectiveness of Imudon in the treatment of patients with acute and chronic inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2001;(3):62–64. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/>.
29. Сергеев Ю.В., Караулов А.В. Иммунокорригирующая терапия при инфекционных поражениях полости рта. *Лечащий врач*. 2000;(4):54–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2000/04/4525954>.

- Sergeev Yu.V., Karaulov A.V. Immunocorrective therapy for infectious lesions of the oral cavity. *Lechaschi Vrach*. 2000;(4):54–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2000/04/4525954>.
30. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Погосова И.Е. Оценка эффективности местной иммунотерапии препаратом Имудон в комплексном лечении острых ларингитов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;(5):70–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17791727>. Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Gasparyan S.F., Pogossova I.E. Effectiveness of Imudon topical immune therapy in complex treatment of acute laryngitis in children. *Current Pediatrics*. 2005;(5):70–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17791727>.
 31. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016;(2-2):69–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25781196>. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practical Medicine*. 2016;(2-2):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25781196>.
 32. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Рыжова Е.А., Земскова Л.А., Бутакова Е.П. и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне острых респираторных заболеваний. *Детские инфекции*. 2005;(4):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>. Kladova O.V., Korniyushin M.A., Legkova T.P., Ryzhova E.A., Zemskova L.A., Butakova E.P. et al. Clinical efficacy of Imudon in patients with tonsillopharyngitis on the background of acute respiratory diseases. *Children Infections*. 2005;(4):53–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>.
 33. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Рязанцев С.В., Павлова С.С. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):51–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>. Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Ryzantsev S.V., Pavlova S.S. Inflammatory diseases of the pharynx in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.
 34. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Катосова Л.К., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Башилова Н.В. Применение топических иммуномодуляторов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией. *Педиатрическая фармакология*. 2006;3(4):56–62. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/582>. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B., Katosova L.K., Ryleeva I.V., Yuktina N.V., Bashilova N.V. Topical immunotropic agents in treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3(4):56–62. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/582>.
 35. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009;88(5):98–104. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2498.pdf. Garaschenko T.I., Garaschenko M.V., Ovechkina N.V., Kats T.G. Clinical and immunological efficacy of Imudon in frequently and long-term ill children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(5):98–104. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2498.pdf.
 36. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н., Рылеева И.В. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона при инфекционных стоматитах у детей с atopическими болезнями. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;(3):69–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17921561>. Sentsova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Korotkova T.N., Ryleeva I.V. Clinical and immunological effectiveness of Imudon in infectious stomatitis in children with atop diseases. *Current Pediatrics*. 2004;(3):69–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17921561>.
 37. Алексеева А.А. Применение препарата на основе бактериальных лизатов в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):137–141. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.442>. Alekseeva A.A. The experience of preparation based on bacterial lysates usage in pediatrics. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):137–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.442>.
 38. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И. Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):107–109. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1059>. Foshina E.P., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Krasnoproshina L.I. Correction of the disorders of the mouth cavity biocenosis among the children with chronic tonsillitis, aided by the topical bacterial lysate. *Current Pediatrics*. 2007;6(2):107–109. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1059>.
 39. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шабаетова Н.А. Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):31–37. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1268>. Privalova T.E., Shadrin S.A., Shabaeva N.A. Experience of bacterial topical lysate use in preschool educational establishments. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(3):31–37. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1268>.
 40. Лучихин Л.А., Тетцоева З.М., Богданец С.А. Иммуноотерапия препаратом ИРС-19 больными острым и хроническим синуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2002;(3):44–46. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2002/3/>. Luchikhin L.A., Tetsoeva Z.M., Bogdanets S.A. Immunotherapy of patients with acute and chronic sinusitis with preparation IRS-19. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2002;(3):44–46. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2002/3/>.
 41. Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Демина Е.Д., Легкова Т.П., Корнюшин М.А. Местный иммуномодулятор ИРС-19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции*. 2006;5(4):51–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>. Kladova O.V., Uchaikin V.F., Demina E.D., Legkova T.P., Korniyushin M.A. Local immunomodulator IRS-19 in the complex therapy of acute respiratory infections. *Children Infections*. 2006;5(4):51–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>.
 42. Тетеркина М.Н., Лопатин А.С. Клиническая оценка эффективности препарата ИРС 19 в профилактике обострений хронического / рецидивирующего ринусинусита. *Российская ринология*. 2007;(3):22–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9579615>. Teterkina M.N., Lopatin A.S. Clinical evaluation of the effectiveness of the drug IRS 19 in the prevention of exacerbations of chronic / recurrent rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2007;(3):22–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9579615>.
 43. Артемова С.Ю., Таранушенко Т.Е., Гончарук З.Н. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):118–121. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>. Artemova S.Yu., Taranushenko T.E., Goncharuk Z.N. Effectiveness of topical bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in younger schoolchildren in organized groups. *Current Pediatrics*. 2008;7(6):118–121. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>.
 44. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Иванова В.А. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009;88(6):104–109. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2499.pdf. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Ivanova V.A. Therapeutic and prophylactic efficacy of the topical immunomodulator IRS®19 in frequently ill children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(6):104–109. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2499.pdf.
 45. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В., Свиницкая В.И. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике. *Фарматека*. 2020;(9):31–37. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.31-37>. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V., Svintsitskaya V.I. Topical bacterial lysates in pediatric practice. *Pharmateka*. 2020;(9):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.31-37>.

Информация об авторах:

Шахов Андрей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; shakhovav54@yandex.ru

Красильникова Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; mashkovasv@mail.ru

Information about the authors:

Andrei V. Shakhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; shakhovav54@yandex.ru

Svetlana V. Krasilnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Volga Research Medical University; Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; mashkovasv@mail.ru