

Эффективность иммунокорректирующей терапии часто болеющих детей

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, В.Н. Красножен², Д.Т. Шаяпова³, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова¹, Т.М. Ибрагимов¹, А.А. Кадриев¹

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2а

Резюме

Введение. Для всех острых респираторных инфекций характерно поражение слизистой оболочки дыхательных путей, снижение местной иммунной защиты и ослабление неспецифических факторов защиты организма.

Цель. Определить клиническую эффективность использования иммунокорректирующего препарата на основе топических бактериальных лизатов у часто болеющих детей.

Материалы и методы. Проведена оценка микробиологического спектра микробиологического пейзажа слизистой носоглотки у 65 детей с острым бронхитом и воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей: 33 ребенка принимали иммунокорректирующий препарат на фоне базовой терапии – основная группа; 32 ребенка получали только базовую терапию – группа сравнения. Также исследована возможность регуляции микробиоты с полипатогенными функциями на фоне использования топических бактериальных лизатов.

Результаты и обсуждение. Результатом проведенной терапии явилось клиническое улучшение, характеризующееся купированием фарингоскопических признаков хронического тонзиллита у детей на фоне приема иммунокорректирующего препарата. Анализ микробиоты слизистой ротоглотки обеих групп до начала терапии выявил видовое разнообразие условно-патогенной флоры: у всех пациентов выявлены *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, семейство *Enterobacteriaceae* и *Candida albicans* в диагностически значимых титрах 10^5 – 10^{10} . После проведенного лечения в основной группе существенно изменилось соотношение микробиоты носоглотки, отмечена стимуляция выработки компонентов местного иммунитета, снижение обсемененности полипатогенной флорой до диагностически незначимых титров. При сравнении видового состава микробиоты в изучаемых группах после проведенного лечения топическими бактериальными лизатами обнаружен статистически достоверный положительный эффект без дополнительного применения антибактериальных препаратов. Все дети и их родители отметили удобную лекарственную форму исследуемого препарата и приятные органолептические качества. Таким образом, иммуностимулирующая активность бактериальных лизатов в форме таблеток для рассасывания позволяет использовать их для восстановления функции иммунной системы и обеспечения должной местной иммунной защиты организма.

Выводы. Показано, что исследуемый иммунокорректирующий препарат снижает обсемененность слизистой верхних дыхательных путей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, устраняет фарингоскопические признаки дисбиоза носоглотки у часто и длительно болеющих детей, что дает основание для рекомендации данного препарата к более широкому внедрению в педиатрическую практику с целью лечения детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, часто и длительно болеющие, респираторные инфекции, иммунокорректирующая терапия, топические бактериальные лизаты, эффективность

Для цитирования: Закирова АМ, Красножен ВН, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ, Ибрагимов ТМ, Кадриев АА. Эффективность иммунокорректирующей терапии часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2024;18(7):98–109. <https://doi.org/10.21518/ms2024-067>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of immunocorrective therapy for frequently ill children

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Vladimir N. Krasnozhen², Dilyara T. Shayapova³, Albert G. Kadriev¹, Elina L. Rashitova¹, Timur M. Ibragimov¹, Amir A. Kadriev¹

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia

Abstract

Introduction. All acute respiratory infections are characterized by damage to the mucous membrane of the respiratory tract, a decrease in local immune defense and a weakening of nonspecific protective factors.

Aim. To characterize the clinical effectiveness of the use of the immunocorrective drug in frequently ill children.

Materials and methods. The article assessed the microbiological spectrum of the rhinopharyngeal landscape in 65 children: 33 children took an immunocorrective drug in addition to conventional therapy – the main group; 32 children received conventional therapy (the comparison group), and also investigated the possibility of regulating their polypathogenic microbiota using topical bacterial lysates.

Results and discussion. The result of the therapy was a clinical improvement characterized by the relief of pharyngoscopic signs of chronic tonsillitis in children while taking topical bacterial lysates in form of lozenges. Analysis of the microbiota of the oropharyngeal mucosa in the studied patients of both groups before the start of therapy revealed the species diversity of opportunistic flora, among which *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, the family *Enterobacteriaceae* and *Candida albicans* were identified in all patients in diagnostic significant titers of 10^5 – 10^{10} . After treatment in the main group, the ratio of the microbiota of the nasopharynx significantly changed, stimulation of the production of local immunity components was noted, which was confirmed by a decrease in the intensity of contamination of microbiota with polypathogenic functions to diagnostically insignificant titers.

When comparing the species composition of the microbiota in the studied groups after treatment with topical bacterial lysates, a statistically significant positive effect was found without additional use of antibacterial drugs.

Conclusions. It has been shown that the immunocorrective drug eliminates pharyngoscopic signs of rhinopharyngeal dysbiosis in children who are often and long-term ill.

Keywords: children who are often and long-term ill, respiratory infections, immunocorrective therapy, bacterial lysates, effectiveness

For citation: Zakirova AM, Krasnozhen VN, Shayapova DT, Kadriev AG, Rashitova EL, Ibragimov TM, Kadriev AA. Effectiveness of immunocorrective therapy for frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(7):98–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-067>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост заболеваемости, связанной с респираторными инфекциями, отмечается в ежегодных отчетах Министерства здравоохранения РФ¹ [1]. Еженедельный мониторинг Роспотребнадзора и эпидемиологические исследования указывают на особенности циркуляции возбудителей респираторных заболеваний² [2, 3]. Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующие позиции в структуре патологии населения в мире и являются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью [4], следовательно, повышенная предрасположенность часто болеющих детей к вирусным и бактериальным инфекциям является важнейшей медико-социальной проблемой. Частота повторных эпизодов ОРИ зависит от возрастных факторов. Так, у дошкольников в первый год посещения детского учреждения на этапе адаптации частота ОРИ составляет 8–10 эпизодов в год и более. В последующем кратность заболеваний снижается и уже на втором году посещения детского дошкольного учреждения составляет 5–6, иногда до 8 раз, а на третьем – 3–4 эпизода в год. При этом в группе детей с рекуррентными респираторными инфекциями повторные эпизоды ОРИ регистрируются практически ежемесячно [5]. Эпителий дыхательных путей является одним из ключевых компонентов в системе защиты организма от развития респираторных нарушений. Роль эпителия дыхательного тракта в системе защиты организма многогранна и включает барьерную функцию, эффективную работу мукоцилиарного клиренса, а также модуляцию эпителиальных и других типов клеток, участвующих в воспалении

под влиянием секреторных продуктов. Эффективное сочетание всех этих функций обеспечивает нормальное функционирование эпителиального слоя легких.

Существует прямая корреляция между воспалительной реакцией верхних дыхательных путей и бронхиального дерева [6]. Известно, что дети дошкольного возраста имеют высокую восприимчивость к возбудителям ОРИ. Это обусловлено незрелостью иммунной системы ребенка, малой частотой предыдущих контактов с вирусами, несовершенным фагоцитозом, сниженной барьерной функцией слизистых оболочек респираторного тракта, низким уровнем секреторного иммуноглобулина А и активности интерферонов. Перечисленные факторы способствуют ослаблению противовирусной защиты, что приводит к проникновению возбудителей и развитию заболевания [7].

Известно, что после вторжения в дыхательные пути многие патогены запускают механизмы иммуносупрессии, препятствующие эффективному иммунному ответу. Так, *Staphylococcus aureus* индуцирует гибель нейтрофильных гранулоцитов [8]. Доказана его способность манипулировать естественными механизмами подавления врожденного иммунного ответа за счет стимуляции рецепторов на основе тирозина (ITIM – Immunoreceptor Tyrosine Inhibitory Motif – иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив), оказывающих иммуносупрессивное действие [9]. Известны медиаторы, которые используют *Streptococcus pyogenes* для ингибирования слияния фагосом с лизосомами в макрофагах [10]. Следует учитывать значимую роль биопленок, которые частично маскируют микроорганизмы от иммунного ответа. Клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют, что сам инфекционный возбудитель, воздействуя на иммунологическую реактивность у детей с рекуррентной респираторной патологией, угнетает и без того ослабленный иммунитет. Дети из группы часто болеющих подвергаются

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. Режим доступа: https://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=250769.

² Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. 2023. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/.

ОРИ всесезонно, и зачастую заболевания характеризуются неблагоприятным течением ввиду высокой вирусно-бактериальной нагрузки и незрелости защитных механизмов слизистых оболочек дыхательных путей.

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Описанные факторы развития заболеваний и высокая частота ОРВИ заставляют предпринимать усилия к созданию искусственного иммунитета у детей, склонных к рекуррентным респираторным инфекциям, путем активной иммунизации против основных патогенов инфекций верхних дыхательных путей, составляющих до 90% заболеваемости у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Особое внимание следует уделять группе часто и длительно болеющих детей, которые независимо от времени года неоднократно переносят заболевания респираторного тракта и склонны к торпидному, рецидивирующему или хроническому течению. Подобной группе детей необходимы дополнительные меры по защите от бактериальных инфекций респираторного тракта, поскольку на фоне вирусной атаки происходит иммунный дисбаланс. При этом заболевания протекают тяжело, требуют применения трудоемких технологий лечения с большими фармакоэкономическими затратами.

Поиск комплексных лекарственных средств, эффективных в лечении часто болеющих детей, продиктован необходимостью снижения носительства в носо-, ротоглотке микробиоты с полипатогенными функциями, а также для сокращения числа случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ), нормализации системы мукозального местного иммунитета, снижения лекарственной нагрузки и возможности исключения развития осложнений.

В последние годы в медицинском сообществе сформировалась концепция бережного отношения к лимфоидной ткани аденоидов и небных миндалин. В литературе описана взаимосвязь развития рекуррентных респираторных, инфекционных и аллергических заболеваний с проведением тонзиллэктомии или аденоидэктомии в детском возрасте [11–15]. Важное значение приобретает консервативная терапия хронической патологии лимфоидного кольца [12, 13, 16–22]. Как известно, респираторные инфекции представляют собой заболевания, возникновение, течение и исход которых хорошо поддаются регулированию направленной иммунотерапии. Видовое многообразие этиологических агентов инфекций респираторного тракта не позволяет проводить иммунопрофилактику против всех возбудителей инфекций дыхательных путей [23, 24]. Известно, что вакцинация является наиболее эффективным и действенным методом профилактики инфекционных заболеваний [25–27]. Однако для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость, а специфический иммунитет против них непродолжителен. Особую значимость в этой связи приобретает выбор эффективных иммунологических препаратов для профилактики и лечения ОРЗ у часто болеющих детей [28]. Иммуномодуляторы – уникальная группа лекарственных препаратов, которая одинаково эффективно применяется

в профилактике и терапии ОРЗ. Наиболее перспективным методом иммунотерапии и иммунопрофилактики часто и длительно болеющих детей следует считать группу иммуномодуляторов микробного происхождения – вакциноподобные препараты, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкретных возбудителей [27, 29]. Применение бактериальных лизатов (смесь различных инактивированных бактерий) как безопасных средств неспецифической профилактики острых респираторных инфекций у детей получило широкое распространение во многих странах мира, поскольку клинический эффект этих препаратов направлен на снижение частоты, продолжительности и тяжести респираторных инфекций [27, 30]. С 1970-х годов во многих метаанализах, систематических обзорах, многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показан высокий уровень доказательности клинико-терапевтической и профилактической эффективности, переносимости и позитивного влияния бактериальных лизатов на различные звенья иммунитета у детей и взрослых [31–35].

Как известно, существуют различные препараты системного и местного действия на основе бактериальных лизатов³ [36]. При этом системно и местно действующие бактериальные лизаты не являются альтернативными, хотя их фармакологические механизмы и спектр клинических эффектов от применения во многом пересекаются. Выбор того или иного препарата зависит от персонализированной клинической ситуации: у бактериальных лизатов с системным иммуностимулирующим действием основные фармакологические эффекты реализуются вдали от зоны первичной доставки, что ставит под вопрос целесообразность их назначения в острой фазе заболевания; у топических бактериальных лизатов в форме таблеток для рассасывания основной комплекс эффектов реализуется непосредственно во входных воротах инфекции – на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, что обуславливает целесообразность их назначения на любой стадии заболевания [37–39].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Рассмотрим механизмы фармакологических эффектов системно действующих бактериальных лизатов. Ключевое значение в действии таких препаратов имеет доставка бактериальных антигенов (АГ) к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишки (GALT – the gut-associated lymphoid tissue – кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань), в частности к пейеровым бляшкам (кишечным аналогами глоточной и небных миндалин). Первыми клетками-мишенями их действия являются дендритные, локализирующиеся среди эпителиоцитов подъязычной зоны, – клетки Лангерганса. Последние захватывают бактериальные АГ и мигрируют в дренирующие (подчелюстные, шейные) лимфатические узлы, где представляют АГ Т- и В-клеткам. Происходит

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

миграция АГ-примированных (имеют иммуноглобулиновый рецептор, специфический именно к АГ бактерий, посылающим сигнал) В-клеток из кишечника в дыхательные пути. В респираторном тракте они дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие димерные IgA, которые путем транспорта через эпителиальные клетки превращаются в секреторные иммуноглобулины А (slgA). Таким образом, инициация адаптивного иммунного ответа в GALT приводит к повышению синтеза slgA не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Однако, ввиду ограниченного состава лизатов (отсутствие лизата грибкового возбудителя *C. albicans* и лактобактерий) и системного действия, они не могут применяться в лечении и профилактике грибковых заболеваний полости рта, в стоматологии и при любых хирургических вмешательствах в ротоглотке [39].

Среди препаратов, содержащих в своем составе бактериальные лизаты, в первую очередь следует выделить бактериальные лизаты для интраназального применения и в форме таблеток для рассасывания в полости рта⁴ [40]. При их применении происходит доставка иммуностимулирующего комплекса непосредственно к месту проникновения патогенных вирусов и бактерий, где и реализуются ключевые патогенетические события [38, 41]. Эффективность применения лизатов связана с активацией эффекторов врожденного иммунитета и с инициацией системы адаптивного иммунитета [30]. Несмотря на то что лизаты приближены к вакцинам, механизм их действия на иммунную систему отличен. Лизаты представляют собой комплексные PAMP-содержащие (PAMP – pathogen-associated molecular patterns – патоген-ассоциированные молекулярные образы) препараты, стимулирующие врожденные звенья мукозального иммунитета в основном через сигнальные PRR-pattern Recognition Receptors (образ-распознающие рецепторы) эпителиоцитов, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов, обеспечивая повышение сопротивляемости самым разнообразным патогенам, в т. ч. вирусам [42–45]. Так, установлено, что различные PRR, расположенные на поверхности клеток врожденного иммунитета, строго комплементарны определенным консервативным структурам микроорганизмов [25, 32, 46, 47]. В лимфоидных фолликулах лимфоэпителиального кольца Пирогова – Вальдейера реализуются локальные циклические процессы – от захвата АГ до синтеза slgA. В этом отношении лизаты при рассасывании в полости рта действуют на небные и язычную миндалины. Топические лизаты бактерий также стимулируют систему комплемента, поглотительную и переваривающую активность нейтрофилов⁵ [38, 48–50]. Они способны непосредственно стимулировать функцию фагоцитирующих клеток, которые уже вышли за пределы тканей макроорганизма и продолжают работать, находясь в криптах миндалин, слизи и слюне. Это фармакологическое действие возможно только для местнодействующих иммуностимуляторов.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств, поиск по МНН «лизатов бактерий смесь». Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад, Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=250769.

Таким образом, механизмы и особенности их действия направлены на стимуляцию антиинфекционной защиты в месте первичного введения, что является рациональной фармакологической стратегией профилактики и лечения инфекций [38]. При использовании препарата в форме таблеток для рассасывания в полости рта в организм поступают антигены и МАМП (микроб-ассоциированные молекулярные паттерны) возбудителей инфекций дыхательных путей или ротоглотки в удобной для восприятия иммунной системой лекарственной форме, обеспечивающей повышение/восстановление эффективности мукозального иммунного ответа [51]. Применение препарата Имудон в остром периоде заболевания рационально, т. к. позволяет оказывать действие непосредственно в очаге инфекционно-воспалительного процесса [38]. Препараты группы PAMP (ИРС19 и Имудон) могут использоваться также для профилактики повторных острых респираторных инфекций, таких как ринофарингит, синусит, тонзиллит, ларингит, острый и рецидивирующий бронхит, у часто и длительно болеющих детей [52–55].

Все многообразие местных иммуностимулирующих эффектов, а также особенности клинического действия топических лизатов невозможно объяснить только локальными циклическими процессами в пределах организованной лимфоидной ткани миндалин без участия дренирующих лимфатических узлов и рециркуляции созревающих иммунокомпетентных клеток. В этой связи рассмотрим системные иммунные механизмы в фармакологических эффектах топических бактериальных лизатов. В восприятии инициирующих адаптивный иммунный ответ сигналов участвует не только организованная лимфоидная ткань миндалин, но и другие зоны первичной доставки лизатов. При этом в разных участках слизистой оболочки могут образовываться т. н. индуцируемые лимфоидные фолликулы, являющиеся местом финишной миграции АГ-примированных В-клеток и их окончательной дифференцировки в плазматические антителопродуценты. Вероятно, локальные и системные механизмы адаптивного иммунного ответа, индуцируемые топическими бактериальными лизатами, работают как единая взаимосвязанная система, обеспечивающая выработку slgA в различных сегментах слизистой оболочки, подвергнутых воздействию АГ и других иммуностимулирующих компонентов разрушенных бактерий [38].

Несомненным преимуществом бактериальных лизатов является то, что на фоне доказанной эффективности они не наносят вреда микробиому человека, не оказывают негативного влияния на обмен веществ, сочетаются с другими лекарственными средствами, могут применяться для лечения на любой стадии заболевания респираторного тракта, а также с профилактической целью⁶ [1, 38]. Использование их при ОРВИ верхних дыхательных путей является обоснованным независимо от этиологического фактора (вирусы, бактерии, грибки) [19, 38, 54–58]. Назначение топических бактериальных лизатов пациентам с неосложненными инфекционными процессами обеспечивает снижение или

⁶ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад, Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=250769.

отказ от использования системных этиотропных препаратов, особенно системных антибиотиков, что, без сомнения, является важным с учетом общемировой тенденции к росту антибиотикорезистентности. При этом совместное применение бактериальных лизатов с антибиотиками (в тех случаях, когда назначение антибактериальной терапии необходимо) повышает эффективность этиотропной терапии [19, 56, 57]. В этой связи важно подчеркнуть, что использование бактериальных лизатов одновременно с противовирусными и/или антибактериальными средствами является рациональной стратегией лечения пациентов с респираторными заболеваниями [56, 57, 59]. Примечательно, что лизаты бактерий не могут спровоцировать развитие инфекционного процесса в организме человека, поскольку не содержат в своем составе жизнеспособных клеток респираторных возбудителей, что обуславливает высокий профиль безопасности препаратов данной группы⁷ [60].

Хронические очаги инфекции (такие как поражение зубочелюстной системы, воспаление околоносовых пазух, а также искривление носовой перегородки) приводят к развитию хронических заболеваний носоглотки и изменению реактивности организма. При хроническом воспалении в носо-, ротоглотке происходит скопление микробиоты с полипатогенными функциями. Глоточная и небные миндалины подвержены инфекционным и воспалительным заболеваниям, которые сопровождаются гипертрофией аденоидных вегетаций и развитием аденоидита. Патология глоточной миндалины у часто и длительно болеющих детей приводит к формированию «замкнутого круга», где воспаленные аденоидные вегетации способствуют росту частоты эпизодов ОРВИ, в то время как рекуррентные респираторные заболевания усиливают гипертрофию лимфоидной ткани, приводя к хронизации процесса [16]. Таким образом, хроническая патология глоточной и небных миндалин способствует развитию частых ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей, снижая сопротивляемость организма [61].

Результатами около 200 научных публикаций в PubMed показано разнообразие положительных эффектов бактериальных лизатов на иммунологические процессы в организме [62]. Так, в частности, Имудон помогает сократить частоту повторных инфекций у детей за счет уникального состава и непосредственного воздействия на микрофлору ротовой полости. Назначение топических бактериальных лизатов у детей позволяет заметно сократить число заболеваний ОРЗ [63]. Данный факт обуславливает повышенный интерес врачей многих специальностей к аспектам использования бактериальных лизатов у пациентов с инфекционной патологией респираторного тракта.

Лекарственное средство Имудон выпускается в виде таблеток для рассасывания и представляет собой поливалентный антигенный комплекс, смесь лизатов бактерий (в пересчете на сухое вещество), состав которого соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки: *Streptococcus pyogenes* *groupe A* + *Enterococcus faecium* + *Enterococcus*

faecalis + *Streptococcus gordonii* + *Staphylococcus aureus* + *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae* + *Corinebacteria pseudodiphtheriticum* + *Fusiformis nucleatum ss fusiforme* + *Candida albicans* + *Lactobacillus johnsonii* + *Lactobacillus helveticus* + *Lactobacillus delbrueckii ss lactis* + *Lactobacillus fermentum*. Среди вспомогательных веществ для производства таблеток используют: натрия дезоксирибозат, тиомерсал, глицин, лактозы моногидрат, маннитол, натрия сахаринат, повидон, натрия гидрокарбонат, ароматизатор мятный, магния стеарат, а также лимонную кислоту безводную, цитрат которой улучшает микроциркуляцию крови в очагах воспаления, уменьшая отек и гиперемию слизистой оболочки ротоглотки⁸ [38, 64, 65]. Имудон в момент рассасывания взаимодействует со слизистой оболочкой непосредственно в очаге инфекции, где формируется основной иммунный ответ. Активация факторов местного иммунитета обуславливает защиту против бактериальных, грибковых и вирусных возбудителей, что позволяет применять Имудон в качестве средства для лечения боли в горле любой этиологии. Данный факт отличает Имудон от других топических препаратов, применяемых при лечении боли в горле. Имудон повышает концентрацию лизоцима и интерферонов I типа соответственно в назальном секрете и в слюне, способствует устранению очага инфекции в носо-, ротоглотке в результате повышения фагоцитарной активности нейтрофилов, завершенности фагоцитоза, повышения уровня эрадикации и дальнейшей элиминации возбудителей в паренхиме небных миндалин и снижения внутриклеточной персистенции возбудителей⁹ [16, 31, 38, 48, 49]. Препарат относится к первым представителям иммуномодуляторов микробного происхождения и обладает выраженными иммуногенными свойствами, а специфический и неспецифический антиинфекционный и противовоспалительный эффекты проявляются снижением способности стимулированных нейтрофилов выделять в межклеточное пространство токсичные радикалы. Местное иммунологическое действие заключается в увеличении числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке дыхательных путей, индукции специфических секреторных антител класса А, повышении концентрации лизоцима в слюне и стимуляции фагоцитоза. Формирование иммунологической памяти после курсовой терапии препаратом Имудон обеспечивает лечебный и продолжительный противорецидивный эффекты. Применение бактериальных лизатов Имудон при остром течении инфекции повышает эффективность проводимой терапии (табл. 1) [3, 4, 19, 38, 55, 57, 66–68].

Таким образом, комплексная антиинфекционная и противовоспалительная терапия лекарственным средством Имудон целесообразна в отношении патологии полости рта и глотки.

Цель – оценить клиническую эффективность использования иммунокорректирующего препарата Имудон у часто и длительно болеющих детей.

⁸ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имудон® таблетки для рассасывания, П N014990/01. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/imudon_320.

⁹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=250769.

● **Таблица 1.** Схема применения препарата Имудон при остром течении инфекции, в качестве лечения и профилактики [3, 4, 19, 38, 55, 57, 66–68]

● **Table 1.** Imudon dosage schedule in acute infection, as a therapy for treatment and prevention [3, 4, 19, 38, 55, 57, 66–68]

Стадия применения	Вид терапии	Эффект от применения Имудон
Лечение • на ранних стадиях заболевания, при первых признаках недомогания ¹ [3]	Монотерапия фарингитов различной степени тяжести ¹ [3]	Способствует предотвращению острой боли в горле* [4, 38, 55, 66]
• в разгар заболевания при тяжелом течении инфекции вирусной/бактериальной этиологии ¹ [3]	Комбинированная терапия с местными и системными препаратами ¹ [3]	Усиливает действие системных препаратов, снижает вирусную нагрузку и риски возникновения бактериальных осложнений [4, 19, 67, 68]
Долечивание во избежание хронизации заболевания ¹ [3]	Монотерапия боли в горле на фоне ОРВИ ¹ [3]	Способствует выздоровлению и сокращению количества рецидивов [3, 19, 38]
Профилактика • (курсовой прием перед высоким сезоном респираторных заболеваний ¹ [3])	Монотерапия при хронических респираторных инфекциях различной этиологии	Активирует собственные защитные силы организма для противостояния организма в будущем, профилактический эффект до 3 месяцев [57]

* За счет выраженного противовоспалительного действия.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имудон® таблетки для рассасывания, П N014990/01. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/imudon__320.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 65 детей дошкольного и младшего школьного возраста (средний возраст $7,31 \pm 3,86$ года), относящихся к группе диспансерного наблюдения – часто болеющие дети, которые проходили лечение на базе детского стационара ГАУЗ ЦГКБ №18 г. Казани в 2023 г. с диагнозом «Острый бронхит» с сопутствующими воспалительными заболеваниями носоглотки (острый ринит, фарингит, ринофарингит, обострения хронического синусита и тонзиллита). Основную группу составили 33 ребенка, у которых к стандартной терапии (лечебно-охранительный режим, рациональная диета, противовирусная терапия, муколитики, отхаркивающие средства, орошение полостей носа и зева изотоническим раствором хлорида натрия, витаминно-кислородный коктейль, массаж, лечебная физкультура) был добавлен иммунокорректирующий препарат Имудон (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм») по 1 таблетке для рассасывания (не разжевывая) в ротовой полости 6 раз в день с интервалом в 1–2 ч в течение 10 дней с первого дня поступления. Перед приемом обязательным являлось полоскание ротовой полости и отказ от еды в течение часа после принятия лекарства, поскольку пища и вода не позволяют действующим веществам взаимодействовать с ферментами слюнных желез и оказывать противовоспалительный эффект.

Группу сравнения составили 32 ребенка, у которых проводилась стандартная терапия бронхита и сопутствующего симптомокомплекса без использования иммунокорректирующих средств.

Из анамнеза известно, что все дети переносили эпизоды острых респираторных инфекций (острый ринит, фарингит, ринофарингит, обострения хронического синусита и тонзиллита) более 10 раз в течение года с длительностью заболеваний от 5 до 21 дня в зависимости от возникновения осложнений (острый бронхит, внебольничная пневмония). Для решения поставленных задач выполнено клиническое (сбор анамнеза, жалоб, полное физикальное

обследование), лабораторно-инструментальное обследование (клинический и биохимический анализы крови, рентгенография, спирометрия, определение микробного пейзажа слизистой ротоглотки культуральным методом). При необходимости назначались консультации узких специалистов: оториноларинголога и аллерголога-иммунолога.

Оценка эффективности применения препарата у детей основной группы проводилась на основании клинических данных и бактериологического мониторинга.

Критерии включения пациентов:

- 1) Возраст пациентов от 3 до 11 лет.
- 2) Подписанное законными представителями пациентов информированное согласие.
- 3) Заболеваемость ОРЗ более 10 раз в течение года (наблюдение педиатром, оториноларингологом амбулаторно).
- 4) Допустимое сопутствующее проводимое лечение: лекарственные средства, применяемые для лечения фоновых заболеваний, кроме заболеваний органов дыхания.

Критерии исключения:

- 1) Пациенты, принимающие системную антибактериальную терапию в период исследования на момент включения.
- 2) Аллергия на компоненты изучаемого препарата.
- 3) Наличие у пациентов тяжелых фоновых соматических заболеваний, включая атопию, бронхиальную астму, аутоиммунные заболевания (красная волчанка, склеродермия), болезни крови, гипертония), а также пациенты на бессолевой диете, поскольку в составе препарата Имудон содержится хлорид натрия.

Исследование проведено в строгом соответствии с федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 01.09.2010 (с ред. от 01.01.2017).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Анализ динамики показателей при сравнении двух периодов «до лечения» и «после лечения» проводили на основе непараметрического критерия Уилкоксона. Различия считали достоверными при p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

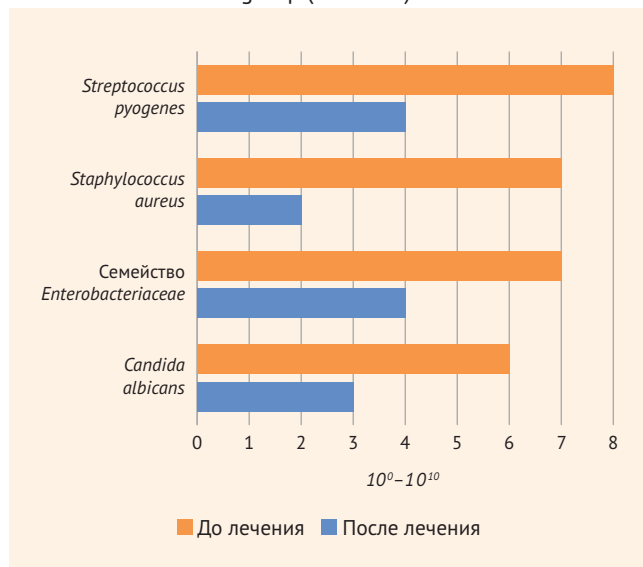
На момент поступления у всех детей клинические проявления характеризовались наличием респираторного и лимфопролиферативного синдромов. Фарингоскопическая картина отличалась выраженной застойной гиперемией небных дужек, увеличением миндалин, нередко спаянных с дужками, зернистостью задней стенки глотки.

В результате проведенной терапии наблюдалось клиническое улучшение, характеризующееся купированием фарингоскопических признаков хронического тонзиллита у детей основной группы.

Анализ микробиоты слизистой ротоглотки у обследованных пациентов обеих групп до начала терапии выявил видовое разнообразие условно-патогенной флоры, среди которых у всех пациентов выявлены *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, семейство *Enterobacteriaceae* и *Candida albicans* в диагностически значимых титрах 10^5 – 10^{10} . Поскольку такие агенты, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae* [3], были выявлены не у всех обследованных детей, они не были включены в исследование. Как известно, сочетание высокопатогенного *Streptococcus pyogenes* с грибами рода *Candida* является крайне неблагоприятным фактором, влияющим на течение инфекционного процесса, сопровождающегося хроническим воспалением [69]. Так, в основной группе на момент включения пациентов в исследование титр *Streptococcus pyogenes* составил в среднем 10^8 [10^6 – 10^{10}], *Staphylococcus aureus* – 10^7 [10^5 – 10^9], семейство *Enterobacteriaceae* – 10^7 [10^6 – 10^9], *Candida albicans* – 10^6 [10^5 – 10^7]. В группе сравнения, соответственно, *Streptococcus pyogenes* – 10^9 [10^7 – 10^{10}], *Staphylococcus aureus* – 10^7 [10^5 – 10^8],

● **Рисунок 1.** Видовой численный состав изучаемой условно-патогенной и патогенной микробиоты до и после лечения в основной группе (средние значения (10^0 – 10^{10}))

● **Figure 1.** Species numerical composition of the studied opportunistic and pathogenic microbiota before and after treatment in the main group (10^0 – 10^{10})



Enterobacteriaceae – 10^6 [10^5 – 10^7], *Candida albicans* – 10^6 [10^5 – 10^8]. После проведенного лечения в основной группе существенно изменилось соотношение микробиоты ротоглотки, отмечена стимуляция местного иммунитета, которая подтверждена снижением обсемененности флорой с полипатогенными функциями до диагностически незначимых титров – в отношении *Streptococcus pyogenes* ($p = 0,0291$ по отношению к исходным данным), *Staphylococcus aureus* ($p = 0,0347$ по отношению к исходным данным), семейство *Enterobacteriaceae* ($p = 0,0359$ по отношению к исходным данным) и *Candida albicans* ($p = 0,0405$ по отношению к исходным данным) (рис. 1, 2).

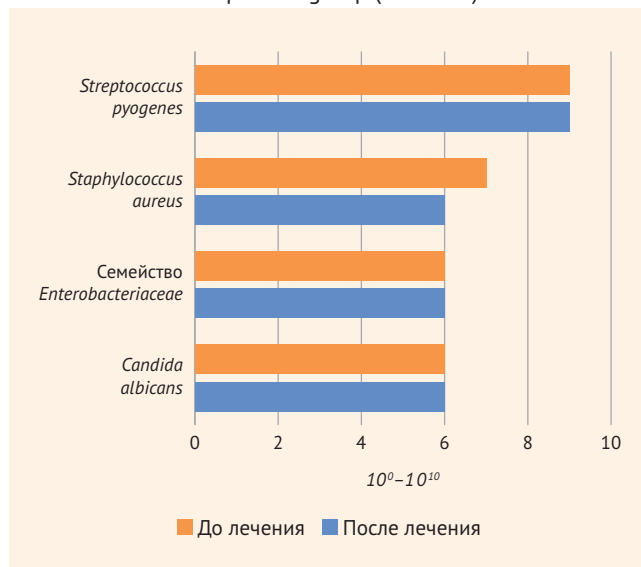
При сравнении видового состава микробиоты в изучаемых группах после проведенного лечения топически-бактериальными лизатами обнаружен статистически достоверный положительный эффект без дополнительного применения антибактериальных препаратов (табл. 2).

Примечательно, что в ходе исследования в основной группе не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов, ухудшения характера течения заболевания, аллергических и нежелательных лекарственных реакций как на основные, так и на вспомогательные вещества в составе изучаемого препарата. Все дети основной группы и их родители отметили удобную лекарственную форму исследуемого препарата.

Полученные результаты показали, что дети дошкольного и младшего школьного возраста, часто и длительно болеющие являются носителями микробиоты с полипатогенными функциями и могут быть пролечены топически-бактериальными лизатами с целью санации ротоглотки. Поскольку в группах наблюдения отсутствовали тяжелые клинические проявления заболевания, несмотря на то, что было диагностировано носительство патогенной и условно-патогенной микрофлоры по результатам

● **Рисунок 2.** Видовой численный состав изучаемой условно-патогенной и патогенной микробиоты до и после лечения в группе сравнения (средние значения (10^0 – 10^{10}))

● **Figure 2.** Species numerical composition of the studied opportunistic and pathogenic microbiota before and after treatment in the comparison group (10^0 – 10^{10})



● **Таблица 2.** Видовой состав микробиоты в изучаемых группах после проведенного лечения бактериальными лизатами
 ● **Table 2.** Species composition of the microbiota in the studied groups after treatment with bacterial lysates

Видовой состав микробиоты	Основная группа	Группа сравнения	p*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10 ⁴ [10 ² –10 ⁵]	10 ⁹ [10 ⁷ –10 ⁹]	p = 0,0095
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ² [10 ¹ –10 ³]	10 ⁶ [10 ⁵ –10 ⁷]	p = 0,0163
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	10 ⁴ [10 ³ –10 ⁵]	10 ⁶ [10 ⁴ –10 ⁷]	p = 0,0317
<i>Candida albicans</i>	10 ³ [10 ² –10 ⁴]	10 ⁶ [10 ⁵ –10 ⁷]	p = 0,0284

*p – по отношению к группе сравнения.

бактериологического исследования и на фоне фарингоскопической картины, потребности в назначении антибактериальных средств не возникло. Таким образом, топическая иммунокоррекция препаратом Имудон при носительстве патогенной микробиоты в диагностически значимых титрах может стать альтернативой антибактериальным средствам у детей или являться дополнением к ней при наличии фоновых заболеваний и при неблагоприятной эпидемиологической обстановке.

Топические лизаты бактерий имеют обширный опыт применения в клинической практике и доказанную клинико-экономическую эффективность в профилактике и лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей [16, 19, 52–55, 57, 70–73]. В нашей работе продемонстрирована высокая эффективность иммунокорригирующего лечения препаратом Имудон у часто болеющих детей, что обусловлено способностью препарата активировать собственные защитные силы организма.

Полученные результаты дают основания рекомендовать препарат Имудон к более широкому внедрению в педиатрическую практику для лечения детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

ВЫВОДЫ

1) Полученные результаты продемонстрировали положительное влияние топических бактериальных лизатов на снижение титра микробиоты с патогенными функциями носо- и ротоглотки у часто болеющих детей с острым бронхитом, что подтверждает эффективность Имудона как иммунокорригирующего препарата.

2) Доказана хорошая сочетаемость с противовирусными препаратами и сопутствующей терапией ОРИ. Неинвазивный способ применения изучаемых бактериальных лизатов создает высокую комплаентность у пациентов и их родителей.

3) Поскольку патология носо- и ротоглотки (острый ринит, фарингит, ринофарингит, обострения хронического синусита и тонзиллита), имеющаяся у часто и длительно болеющих детей, может являться проявлением иммунного дисбаланса, местное применение бактериальных лизатов позволит повысить резистентность организма ребенка и, безусловно, рекомендовано для внедрения в клиническую практику педиатров.

4) Уменьшение численности микробиоты с полипатогенными функциями на фоне применения топического бактериального лизата Имудон в перспективе будет способствовать сокращению числа рецидивов ОРИ у пациентов.

Поступила / Received 08.01.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2024
 Принята в печать / Accepted 14.02.2024

Список литературы / References

- Семененко ТА, Акимкин ВГ, Бурцева ЕИ, Ноздрачева АВ, Симонова ЕГ, Тутельян АВ и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
- Семененко ТА, Акимкин ВГ, Бурцева ЕИ, Ноздрачева АВ, Симонова ЕГ, Тутельян АВ et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiologiia i Vaktsinoprofilaktika*. 2022;21(4):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
- Avendaño Carvajal L, Perret Pérez C. Epidemiology of Respiratory Infections. In: Bertrand P, Sánchez I (eds.). *Pediatric Respiratory Diseases*. Springer, Cham.; 2020, pp. 263–272. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6_28.
- Горелов АВ, Калужин ОВ, Рязанцев СВ, Савенкова МС, Мелехина ЕВ, Гуров АВ. Оптимизация лечения инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей в условиях меняющегося характера циркуляции сезонных патогенов. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(3):137–149. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-137-149>.
- Gorelov AV, Kalyuzhin OV, Ryazantsev SV, Savenkova MS, Melekhina EV, Gurov AV. Optimizing the treatment of inflammatory and infectious respiratory diseases in conditions of changes in the circulation patterns of seasonal pathogens. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(3):137–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-137-149>.
- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Золотова АВ, Степанова ВА. 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 VM, Nikiforova GN, Zolotova AV, Stepanova VA. 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>.
- Пикуза ОИ, Закирова АМ, Хакимова АФ. Клинико-иммунологическая эффективность бактериальных лизатов у часто болеющих детей. *РМЖ*. 2012;(2):46–47. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Klinikoimmunologicheskaya_effektivnosty_bakterialnyh_lizatov_u_chasto_boleyuschiy_detey/.
- Pikuza OI, Zakirova AM, Khakimova AF. Clinical and immunological effectiveness of bacterial lysates in frequently ill children. *RMJ*. 2012;(2):46–47. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Klinikoimmunologicheskaya_effektivnosty_bakterialnyh_lizatov_u_chasto_boleyuschiy_detey/.
- Княжеская НП, Фабрика МП. Бактериальные лизаты в профилактике острых и хронических заболеваний респираторного тракта. *Поликлиника*. 2017;(4):21–23. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/article2017_4\(3\)_21.php](http://www.poliklin.ru/article2017_4(3)_21.php).
- Knyazheskaya NP, Fabrika MP. Bacterial lysates in the prevention of acute and chronic diseases of the respiratory tract. *Poliklinika*. 2017;(4):21–23. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/article2017_4\(3\)_21.php](http://www.poliklin.ru/article2017_4(3)_21.php).
- Колосова НГ. Эффективность бактериальных лизатов в профилактике респираторных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2016;(9). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436551>.
- Kolosova NG. Efficacy of bacterial lysates in the prevention of respiratory infections in children. *Lechaschi Vrach*. 2016;(9). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436551>.
- Nizet V. Bacteria and phagocytes: mortal enemies. *J Innate Immun*. 2010;2(6):505–507. <https://doi.org/10.1159/000320473>.
- Van Avondt K, van Sorge NM, Meyaard L. Bacterial immune evasion through manipulation of host inhibitory immune signaling. *PLoS Pathog*. 2015;11(3):e1004644. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004644>.
- Hertzén E, Johansson L, Wallin R, Schmidt H, Kroll M, Rehn AP et al. M1 protein dependent intracellular trafficking promotes persistence and replication of *Streptococcus pyogenes* in macrophages. *J Innate Immun*. 2010;2(6):534–545. <https://doi.org/10.1159/000317635>.

11. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(7):594–603. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0614>.
12. Карпова ЕП, Тулупов ДА, Карнеева ОВ, Поляков ДП. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1054_kr21j35MZ.pdf?ysclid=lumw0kzt1m942271257.
13. Артюшкин СА, Еремина НВ, Рязанцев СВ, Карнеева ОВ, Крюков АИ, Кунельская НЛ и др. *Хронический тонзиллит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1.
14. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
15. 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>.
16. Тюркина СИ, Минасян ВС, Савенкова МС, Китайгородский АП, Овечкина НВ, Кац ТГ и др. Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2013;(1):26–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-i-profilaktika-adenoiditov-bakterialnymi-lizatami-u-chasto-boleyuschih-detey>.
17. Тюркина СИ, Минасян ВС, Савенкова МС, Китайгородский АП, Овечкина НВ, Кац ТГ и др. *Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей. Детские инфекции*. 2013;(1):26–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-i-profilaktika-adenoiditov-bakterialnymi-lizatami-u-chasto-boleyuschih-detey>.
18. Крюков АИ, Дайхес НА, Ким ИА, Носуля ЕВ, Кунельская НЛ, Зубарева ЕА и др. *Диагностика хронического тонзиллита*. М.; 2020. 27 с. Режим доступа: https://nikio.ru/wp-content/uploads/2020/08/ХРОН. ТОНЗИЛЛИТ_МЕТ.РЕКОМ_.pdf.
19. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. *Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263/>.
20. Гаращенко ТИ, Володарская ВГ. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(5):81–85. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizat-dlya-mestnogo-primeneniya-v-profilaktike-i-lechenii-hronicheskogo-tonzillita-u-detey>.
21. Гаращенко ТИ, Володарская ВГ. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(5):81–85. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizat-dlya-mestnogo-primeneniya-v-profilaktike-i-lechenii-hronicheskogo-tonzillita-u-detey>.
22. Крюков АИ (ред.). *Лечебно-диагностическая тактика при аденоидах и аденоидитах в детском возрасте*. М.; 2018. Режим доступа: https://nikio.ru/wp-content/uploads/2022/04/ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ_ТАКТИКА_ПРИ_АДЕНОИДАХ_И_АДЕНОИДИТАХ_В_ДЕТСКОМ.pdf.
23. Богомилский МР, Радциг ЕЮ, Баранов КК, Матвеева АЮ, Пихуровская АА. Комплексная терапия аденоидита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):46–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-terapiya-adenoidita-u-detey>.
24. Богомилский МР, Радциг ЕЮ, Баранов КК, Матвеева АЮ. Complex therapy of adenoiditis in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):46–49. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-terapiya-adenoidita-u-detey>.
25. Гаращенко ТИ. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(1):92–96. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1003?locale=ru_RU.
26. Гаращенко ТИ. Bacterial lysates for local administration in prevention and treatment of chronic adenoiditis among children. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):92–96. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1003?locale=ru_RU.
27. Заплатников АЛ, Гирина АА, Глухарева НС, Бурцева ЕИ, Коровина НА, Свиницкая ВИ. Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности. *Лечащий врач*. 2015;(4):51–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436204>.
28. Заплатников АЛ, Гирина АА, Глухарева НС, Бурцева ЕИ, Коровина НА, Свиницкая ВИ. Immunoprophylaxis of acute respiratory infections: routine practice and new opportunities. *Lechaschi Vrach*. 2015;(4):51–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436204>.
29. Карпова ЕП, Заплатников АЛ, Тулупов ДА. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(5):80–84. <https://doi.org/10.17116/otorino201580580-84>.
30. Карпова ЕП, Заплатников АЛ, Тулупов ДА. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2015;80(5):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580580-84>.
31. Заплатников АЛ, Гирина АА, Свиницкая ВИ, Леписева ИВ, Лешик МВ. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):284–291. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Bakterialnyye_lizaty_tradicionnyye_predstavleniya_inovaya_paradigma/?ysclid=lsx7mhhf2563467441.
32. Заплатников АЛ, Гирина АА, Свиницкая ВИ, Леписева ИВ, Лешик МВ. Bacterial lysates: traditional concepts and a new paradigm. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):284–291. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Bakterialnyye_lizaty_tradicionnyye_predstavleniya_inovaya_paradigma/?ysclid=lsx7mhhf2563467441.
33. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. *Red Book: 2018–2021. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. 1213 p. Available at: <https://unitedvrg.com/2019/06/29/red-book-2018-2021-report-of-the-committee-on-infectious-diseases-31st-edition-2018-pdf/?ysclid=lsx987y9e5408711709>.
34. Рязанцев СВ, Коноплев ОИ, Сапова КИ. Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов. *РМЖ*. 2015;(23):1387–1390. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bakterialnyye_lizaty_v_lechenii_zabolevaniydyhatelnyh_putey_i_LOR-organov/.
35. Рязанцев СВ, Коноплев ОИ, Сапова КИ. 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/Bakterialnyye_lizaty_v_lechenii_zabolevaniydyhatelnyh_putey_i_LOR-organov/.
36. Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
37. Намазова ЛС, Вознесенская НИ, Эфендиева КЕ, Торшхоева РМ. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2003;1(3):83–87. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-imudona-u-detey-s-ostroy-respiratornoy-infektsiyey>.
38. Намазова ЛС, Вознесенская НИ, Эфендиева КЕ, Торшхоева РМ. Application of Imudon for treatment of acute respiratory infection in children. *Pediatric Pharmacology*. 2003;1(3):83–87. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-imudona-u-detey-s-ostroy-respiratornoy-infektsiyey>.
39. Малахов АБ, Колосова НГ, Хабибуллина ЕВ. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):44–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-programmah-profilaktiki-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.
40. Малахов АБ, Колосова НГ, Хабибуллина ЕВ. Bacterial lysates in programs for the prevention of respiratory infections in children. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(4):44–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-programmah-profilaktiki-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.
41. 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>.
42. Заплатников АЛ, Гирина АА, Глухарева НС, Леписева ИВ, Коровина НА, Свиницкая ВИ. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):96–101. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
43. Заплатников АЛ, Гирина АА, Глухарева НС, Леписева ИВ, Коровина НА, Свиницкая ВИ. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):96–101. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
44. Cazzola M, Anapuru S, Page CP. 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>.
45. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen K-L, Schaad UB. 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>.
46. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:98–209. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.032>.

36. Намазова-Баранова ЛС, Привалова ТЕ, Шадрин СА. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;(10):32–38. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/664>.
- Namazova-Baranova LZ, Privalova TE, Shadrin SA. Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology. *Current Pediatrics*. 2011;(10):32–38. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/664>.
37. Иванова НА. Системные бактериальные лизаты: механизм действия и показания к применению. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2015;(2):29–32. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/818/81859133bdee380ba8079fbee24fa627.pdf>.
- Ivanova NA. Systemic bacterial lysates: mechanism of action and indications for use. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015;(2):29–32. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/818/81859133bdee380ba8079fbee24fa627.pdf>.
38. Калюжин ОВ. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016;94(2):69–74. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornyh-infektsiy>.
- Kalyuzhin OV. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practical Medicine*. 2016;94(2):69–74. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornyh-infektsiy>.
39. Калюжин ОВ. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;(3):77–82. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/473>.
- Kalyuzhin OV. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechaschi Vrach*. 2018;(3):77–82. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/473>.
40. Заплатников АЛ, Гирин АА, Леписева ИВ, Свиницкая ВИ. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике. *Фарматека*. 2020;(9):31–37. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.31-37>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV, Svintsitskaya VI. Topical bacterial lysates in pediatric practice. *Farimateka*. 2020;(9):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.31-37>.
41. Li D, Zhang Y, He Y, Zhang C, Wang J, Xiong Y et al. Protein-protein interaction analysis in crude bacterial lysates using combinational method of ¹⁹F site-specific incorporation and ¹⁹F NMR. *Protein Cell*. 2017;8(2):149–154. <https://doi.org/10.1007/s12338-016-0336-8>.
42. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989;54(1):1–13. <https://doi.org/10.1101/sqb.1989.054.01.003>.
43. Janeway CA Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*. 1992;13(1):11–16. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90198-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90198-G).
44. Medzhitov R, Janeway CA Jr. How does the immune system distinguish self from nonself? *Semin Immunol*. 2000;12:185–188. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0230>.
45. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>.
46. Хаитов РМ. *Иммунология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 521 с. Режим доступа: <https://gduv.com/files/articles/2748/immunologiya.pdf>.
47. Заплатников АЛ, Глухарева НС, Сугян НГ, Гирин АА, Мозжухина МВ, Лазарева СИ и др. Лечебно-профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата и перспективы его применения в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):113–119. Режим доступа: <https://pediatra-journal.ru/archive?show=369§ion=5504>.
- Zaplatnikov AL, Gluhareva NS, Sugyan NG, Girina AA, Mozhuhina MV, Lazareva SI et al. Therapeutic and prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate and prospects for its use in pediatric practice. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(2):113–119. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=369§ion=5504>.
48. Крышень КЛ, Гайдай ДС, Гушин ЯА, Макарова МН, Макаров ВГ, Калюжин ОВ. Комплекс бактериальных лизатов при интраназальном введении подавляет воспаление на модели асептического лимфаденита *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(3):357–362. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-3-357-362>.
- Kryshen KL, Gaidai DS, Gushchin YaA, Makarova MN, Makarov VG, Kalyuzhin OV. Bacterial lysate complex administered intranasally suppresses inflammation in an *in vivo* model of aseptic lymphadenitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(3):357–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-3-357-362>.
49. Крышень КЛ, Кухаренко АЕ, Вичаре АС, Гайдай ЕА, Крышень АА, Гушин ЯА и др. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты бактериального лизата на моделях асептического лимфаденита и пневмококковой пневмонии *in vivo*. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1):111–112. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AAI-1758>.
- Kryshen KL, Kukhareno AE, Vichare AS, Gaidai EA, Kryshen AA, Gushchin YaA et al. Antiinflammatory and immunomodulating effects of the bacterial lysate in the *in vivo* models of aseptic lymphadenitis and pneumococcal pneumonia. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(1):111–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AAI-1758>.
50. Ferrara F, Rial A, Suárez N, Chabalgoity JA. Polyvalent Bacterial Lysate Protects Against Pneumonia Independently of Neutrophils, IL-17A or Caspase-1 Activation. *Front Immunol*. 2021;12:562244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.562244>.
51. Шахов АВ, Красильникова СВ. Эффективность топических бактериальных лизатов при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки. *Медицинский совет*. 2023;17(7):66–71. <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.
- Shakhov AV, Krasilnikova SV. Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.
52. Мухомедзянова ЛВ, Андриянова ИВ, Каширцева ИА. Опыт использования ИРС-19 в реабилитации детей после острых респираторных инфекций. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(2):61–62. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/downloads/ru/030042-46682012213>.
- Mukhomedyanova LV, Andriyanova IV, Kashirtseva IA. Experience with the use of IRS-19 for the rehabilitation of children after acute respiratory infections. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;(2):61–62. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/downloads/ru/030042-46682012213>.
53. Лучихин ЛА, Мальченко ОВ. Эффективность препарата Имудон в лечении больных острыми и хроническими заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(3):62–64. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8747/>.
- Luchikhin LA, Malchenko OV. The effectiveness of Imudon in the treatment of patients with acute and chronic diseases of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2001;(3):62–64. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8747/>.
54. Гарашенко Т, Володарская В. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):109–112. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203?locale=ru_RU.
- Garashchenko T, Volodarskaya V. Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children. *Current Pediatrics*. 2009;8(6):109–112. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203?locale=ru_RU.
55. Дроздова МВ, Преображенская ЮС, Рязанцев СВ, Павлова СС. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):51–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.
- Drozдова MV, Preobrazhenskaya YuS, Ryzantsev SV, Pavlova SS. Inflammatory diseases of the pharynx in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;16(1):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.
56. Лискова ЕВ, Киргизова СБ, Жеребятёва ОО, Михайлова ЕА, Ляшенко ИЭ, Фомина МВ и др. Биологические свойства *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* под воздействием препарата индуктора эндогенного интерферона ИРС-19. *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;7(2):42–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-svoystva-staphylococcus-aureus-i-klebsiella-pneumoniae-pod-vozdeystviem-preparata-induktora-endogenno-go-interferona>.
- Liskova EV, Kirgizova SB, Zherebyatyeva OO, Mikhaylova EA, Lyashenko IE, Fomina MV et al. Biological properties of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* under the influence of the drug of the inducer of endogenous interferon IRS-19. *Orenburg Medical Herald*. 2019;7(2):42–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-svoystva-staphylococcus-aureus-i-klebsiella-pneumoniae-pod-vozdeystviem-preparata-induktora-endogenno-go-interferona>.
57. Коровина НА, Леписева ИВ, Заплатникова ЛВ, Иванов ВА. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009;88(5):104–109. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2499.pdf.
- Korovina NA, Lepiseva IV, Zaplatnikova LV, Ivanov VA. The effectiveness of topical immunotherapy with bacterial lysates in frequently ill children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(5):104–109. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2499.pdf.
58. Кладова ОВ, Корнюшин МА, Легкова ТП, Рыжова ЕА, Земсков ЛА, Бутакова ЕП. Клиническая эффективность имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне острых респираторных заболеваний. *Детские инфекции*. 2005;4(1):53–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-imudona-u-bolnyh-s-tonzillofaringitom-na-fone-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy>.

- Kladova OV, Korniyushin MA, Legkova TP, Ryzhova EA, Zemskova LA, Butakova EP. Clinical efficacy of Imudone in patients with tonsillopharyngitis against the background of acute respiratory diseases. *Children Infections*. 2005;4(1):53–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-imudona-u-bolnyh-s-tonzilofaringitom-na-fone-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy>.
59. Намазова ЛС, Ботвиньева ВВ, Торшхоева РМ, Тагизаде ТГ, Таранушенко ТЕ. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у ЧБД, проживающих в мегаполисе. *Детские инфекции*. 2007;(2):49–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-i-profilaktika-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-chasto-boleyuschih-detey-prozhivayuschih-v-megapolisah>.
 - Namazova LS, Botvinyeva VV, Torshkoeva RM, Tagizade TG, Taranushenko TE. Treatment and prevention of acute respiratory diseases caused by infections in frequently ailing infants/children residing in megapolises. *Children Infections*. 2007;(2):49–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-i-profilaktika-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-chasto-boleyuschih-detey-prozhivayuschih-v-megapolisah>.
 60. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – Mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonal Allergol Pol*. 2008;76:353–359. Available at: https://journals.via-medical.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27879/22693.
 61. Преображенская ЮС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2020;(16):116–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-116-121>.
 - Preobrazhenskaya YuS, Drozdova MV, Ryazantsev SV. Differential diagnosis of chronic tonsillitis in frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-116-121>.
 62. D'Alò GL, Zorzi E, Loria A, Terracciano E, Zaratti L, Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828>.
 63. Таранушенко Т, Артемова С, Гончарук З. Профилактическая эффективность топического применения у здоровых детей из организованных коллективов смеси бактериальных лизатов. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;(6):61–64. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1282?locale=ru_RU.
 - Taranushenko T, Artemova S, Goncharuk Z. Preventive efficacy of topical application of the bacterial lysates mixture among the healthy children from organized collectives. *Current Pediatrics*. 2007;(6):61–64. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1282?locale=ru_RU.
 64. Заплатников АЛ, Гирин АА, Бурцева ЕИ, Леписева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):50–59. <https://doi.org/10.32364/26188430-2023-6-1-50-59>.
 - Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, Lepiseva IV, Maykova ID, Svinitskaya VI 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>.
 65. Киселева ИВ, Ксенафонтов АД. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(4):624–638. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-RAR-1826>.
 - Kiseleva IV, Ksenafontov AD. Rhino- and RS-viruses in the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(4):624–638. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-RAR-1826>.
 66. Акулич ИИ, Лопатин АС. Применение Имудона после тонзиллэктомии. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(6):57–58. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=155997&ysclid=ltfppb6shk245782995>.
 - Akulich II, Lopatin AS. Применение Имудона после тонзиллэктомии. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2006;(6):57–58. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=155997&ysclid=ltfppb6shk245782995>.
 67. Кладова ОВ, Фомина ВЛ, Фельдфис ЛЛ. Бактериальные лизаты у часто болеющих детей в период подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями. *Детские инфекции*. 2009;8(3):48–53. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kvchaj>.
 - Kladova OV, Fomina VL, Feldfiks LI. Bacterial lysates in sickly children in periods of acute respiratory infections morbidity increase. *Children Infections*. 2009;8(3):48–53. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/kvchaj>.
 68. Шамшева ОВ, Зверева НН. Лечебная и профилактическая эффективность комплексного топического иммуномодулятора при острых респираторных инфекциях. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(1):73–76. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/542>.
 - Shamsheva OV, Zvereva NN. Therapeutic and prophylactic effectiveness of topical immunomodulator in treatment of acute respiratory infections. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):73–76. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/542>.
 69. Гарашенко ТИ, Гарашенко МВ, Овечкина НВ, Кац ТГ. 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/archive?show=300§ion=2498>.
 - Garashchenko TI, Garashchenko MV, Ovechkina NV, Kats TG. Clinical and immunological effectiveness of Imudon in frequently and long-term ill children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(5):98–104. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=300§ion=2498>.
 70. Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Местная терапия остро́го тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2022;(2):50–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/.
 - Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. Local therapy of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2022;(2):50–54 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/.
 71. Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2.
 72. Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гарашенко ТИ и др. Острый риносинусит: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://gbpkochi.ru/upload/medialibrary/9f1/h1jommyg1xipgocbclzi80y7tguodaql.pdf>.
 73. Чугунова ОЛ, Мелехина ЕВ, Музыка АД. Рациональный подход к выбору противовирусной терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(1):52–57. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.1.200082>.
 - Chugunova OL, Melekhina EV, Muzyka AD. A rational approach to the choice of antiviral therapy for acute respiratory infections in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(1):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.1.200082>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова, В.Н. Красножен

Концепция и дизайн исследования – А.М. Закирова, В.Н. Красножен, Д.Т. Шаяпова

Написание текста – А.М. Закирова, Д.Т. Шаяпова, А.Г. Кадриев

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, Т.М. Ибрагимов, А.А. Кадриев

Обзор литературы – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, Т.М. Ибрагимов, А.А. Кадриев

Анализ материала – А.М. Закирова, Д.Т. Шаяпова

Статистическая обработка – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, Т.М. Ибрагимов, А.А. Кадриев

Редактирование – А.М. Закирова, В.Н. Красножен, Д.Т. Шаяпова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.М. Закирова, В.Н. Красножен, Д.Т. Шаяпова, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова, Т.М. Ибрагимов, А.А. Кадриев

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Vladimir N. Krasnozhen

Study concept and design – Alfiya M. Zakirova, Vladimir N. Krasnozhen, Dilara T. Shayapova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Dilara T. Shayapova, Albert G. Kadriev

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, Timur M. Ibragimov, Amir A. Kadriev

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Timur M. Ibragimov, Amir A. Kadriev

Material analysis – **Alfiya M. Zakirova, Dilara T. Shayapova**

Statistical processing – **Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Timur M. Ibragimov, Amir A. Kadriev**

Editing – **Alfiya M. Zakirova, Vladimir N. Krasnozhen, Dilara T. Shayapova**

Approval of the final version of the article – **Alfiya M. Zakirova, Vladimir N. Krasnozhen, Dilara T. Shayapova, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova, Timur M. Ibragimov, Amir A. Kadriev**

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Красножен Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1564-7726>; SPIN-код: 4020-8920; vn_krasnozhen@mail.ru

Шаяпова Дилара Тагировна, заведующая пульмонологическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; dsgb18@mail.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Ибрагимов Тимур Маратович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-1122-0132>; ibragimov20024@mail.ru

Кадриев Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Vladimir N. Krasnozhen, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1564-7726>; vn_krasnozhen@mail.ru

Dilara T. Shayapova, Head of the Pulmonology Department of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; dsgb18@mail.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Elina L. Rashitova, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Timur M. Ibragimov, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1122-0132>; ibragimov20024@mail.ru

Amir A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; Russialevis2929@mail.ru