

Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике

В.М. Свистушкин✉, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Г.Н. Никифорова, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

А.В. Золотова, ORCID: 0000-0002-3700-7367, zolotova.anna.vl.@gmail.com

В.А. Степанова, ORCID: 0000-0001-7469-5755, viktoraya.stepanova.97@mail.ru

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

Резюме

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов респираторного тракта занимают лидирующие позиции в структуре патологии населения земного шара и остаются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Распространенность и частота заболеваний данной нозологической группы вносят определяющий вклад в структуру причин временной нетрудоспособности, что влечет за собой значительные негативные социальные и экономические последствия. В этом аспекте увеличение резистентности возбудителей к этиотропным препаратам и недостаточность арсенала патогенетических лекарственных средств стимулируют медицинское сообщество к поиску альтернативных подходов к лечению больных респираторной патологией. Одним из таких терапевтических направлений является применение иммуномодуляторов, самой часто используемой группой которых являются бактериальные лизаты. В современной литературе накоплено достаточно убедительных данных об эффективности использования бактериальных лизатов системного действия, в результате применения которых происходит активация иммунных клеток желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, приводит к восстановлению ауторегуляции иммунного ответа во всем организме, снижению частоты инфекционных и аллергических заболеваний. Наиболее поздние разработки отечественных фармакологов представляют собой топические бактериальные лизаты, чей принцип действия основан на локальной активации мукозального иммунитета в дыхательных путях. Несомненным преимуществом является то, что бактериальные лизаты при всей своей эффективности не наносят вреда микробиому человека, практически не вызывают побочных реакций, хорошо сочетаются с другими лекарствами, а также могут применяться на любой стадии болезни, в т. ч. с профилактической целью.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, вирусы, бактерии, мукозальный иммунитет, топические бактериальные лизаты

Для цитирования: 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. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-49-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice

Valeriy M. Svistushkin✉, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Galina V. Nikiforova, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

Anna V. Zolotova, ORCID: 0000-0002-3700-7367, zolotova.anna.vl.@gmail.com

Viktoriya A. Stepanova, ORCID: 0000-0001-7469-5755, viktoraya.stepanova.97@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute and chronic infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract occupy a leading position in the structure of the pathology of the world's population and remain the most frequent reason for patients seeking medical care. The prevalence and frequency of this disease in this nosological group makes a decisive contribution to the structure of the causes of temporary disability, which entails significant negative social and economic consequences. In this aspect, the spread of resistance of pathogens to etiotropic drugs and the insufficient arsenal of pathogenetic drugs stimulate the medical community to search for alternative approaches to the treatment of patients with respiratory pathology. One of these therapeutic areas is the use of immunomodulators, the most commonly used group of which are bacterial lysates. In the modern literature, sufficiently convincing data have been accumulated on the effectiveness of the use of bacterial lysates of systemic action, as a result of which the immune cells of the gastrointestinal tract are activated, which in turn leads to the restoration of autoregulation of the immune response throughout the body, and a decrease in the frequency of infectious and allergic diseases. The latest developments of domestic pharmacologists are topical bacterial lysates, the principle of which is based on the local activation of mucosal immunity in the

respiratory tract. The undoubted advantage is that bacterial lysates, with all their effectiveness, do not harm the human microbiome, practically do not cause side reactions, combine well with other drugs, and can also be used at any stage of the disease, including for prophylactic purposes.

Keywords: respiratory tract infections, viruses, bacteria, mucosal immunity, topical bacterial lysates

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Stepanova V.A. Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):49–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-49-56.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые и хронические инфекции верхних отделов респираторного тракта занимают лидирующие позиции в структуре инфекционных заболеваний населения земного шара, являясь наиболее частой причиной обращения больных за медицинской помощью к врачам многих специальностей: оториноларингологам, пульмонологам, педиатрам, терапевтам и др. Несмотря на успехи практического здравоохранения, число таких пациентов увеличивается [1–3]. С одной стороны, это обусловлено улучшением диагностики и статистического контроля, с другой – ростом заболеваемости. Увеличению числа пациентов с респираторной патологией способствует ряд факторов, основными из которых являются ухудшение экологической ситуации, нерациональное лечение, распространение в популяции иммунопатологических и других хронических заболеваний, миграция и концентрация населения.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основным этиотропным фактором развития острого воспаления в дыхательных путях являются респираторные вирусы. Данная группа патогенов представлена вирусами разных таксономических групп: вирусами гриппа, парагриппа, риновирусами, коронавирусами, аденовирусами, метапневмовирусами, бокавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и др. В некоторых случаях респираторный синдром могут вызывать и представители энтеровирусов, например вирусы Коксаки и ЕСНО [4, 5]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдается спад числа эпизодов сезонных ОРВИ и гриппа на фоне нарастания заболеваемости COVID-19, что обуславливает рассмотрение любого случая ОРВИ вне зависимости от эпидемиологического анамнеза как подозрение на COVID-19¹. При определенных условиях вирусы проникают через слой муцина к эпителиоцитам, повреждают и инфицируют клетки слизистой оболочки, что обуславливает развитие воспалительной реакции в области внедрения патогена. Именно в клетках слизистой оболочки респираторного тракта происходит репликация вирусов, на следующем этапе клоны вирусов через поврежденные барьерные клетки проникают в кровотоки, развивается вирусемия [6]. Вирусные частицы, продукты распада клеток и структур инфицированного челове-

ка, а также ряд провоспалительных цитокинов обеспечивают общетоксическое действие на организм, изменения со стороны сосудов и нарушение микроциркуляции. Проявления разных респираторных вирусных инфекций имеют общие черты, обусловленные тропностью возбудителей к эпителию дыхательных путей, а именно развитие в разной степени выраженности респираторного и интоксикационного синдромов. При наличии неблагоприятных для человека условий в дальнейшем возможны присоединение бактериальных возбудителей и развитие соответствующих осложнений. Вышеуказанные этапы развития респираторной патологии могут быть как последовательными, так и существовать одновременно [7, 8]. Основные бактериальные этиотропные факторы респираторной патологии представлены пневмококком, гемолитическим стрептококком группы А, гемофильной палочкой, моракселлой, атипичными возбудителями и некоторыми другими.

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При любой инфекционной патологии традиционно применяют три терапевтических направления: этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Симптоматическое лечение является основным при легком течении заболевания и, как правило, значимо не влияет на исход патологии. Пациентам со среднетяжелой и тяжелой клинической картиной необходимо активное воздействие на различные звенья инфекционного процесса. Однако широкое применение этиотропных препаратов для лечения таких пациентов неизбежно приводит к росту микробной резистентности и, как следствие, к снижению эффективности терапии. Возможности патогенетического влияния на воспалительную реакцию в настоящее время ограничены, арсенал таких препаратов небольшой, что ставит перед медицинским сообществом задачу поиска альтернативных средств терапии больных респираторными инфекциями [4, 5].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из перспективных вариантов является использование иммунотропных препаратов, в т.ч. бактериальных лизатов для коррекции недостаточного либо неадекватного иммунного ответа с целью эрадикации возбудителя инфекционного заболевания [9].

Бактериальные препараты впервые были успешно применены более 120 лет назад нью-йоркским врачом

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 10. 2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf.

Уильямом Коли у пациента с неоперабельной формой рака. В этом случае была инъекционно введена смесь убитых *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens*. Таким способом были пролечены более 1 000 онкологических пациентов, практически во всех случаях врачи получили определенный положительный эффект [10].

Использование продуктов расщепления бактериальных клеток на фрагменты клеточной стенки бактерий и их внутриклеточного содержимого (бактериальных лизатов) как средства модуляции иммунного ответа было предложено в 1970-е гг. [11]. Бактериальные лизаты (БЛ) не наносят вреда микробиому человека, практически не вызывают побочных реакций, хорошо сочетаются с другими лекарствами, эффективны на любой стадии болезни и могут быть использованы с профилактической целью. При использовании у пациентов с неосложненными инфекционными процессами БЛ обеспечивают снижение показаний к назначению системных этиотропных препаратов. Лизаты не могут вызывать развитие инфекционного процесса, так как не содержат жизнеспособных возбудителей, но воспринимаются рецепторами иммунокомпетентных клеток как патогены. Основным результатом применения данной группы лекарственных препаратов – активация мукозального иммунитета в дыхательных путях. В клинической практике применяются иммуностимулирующие лекарственные средства с преимущественно системным эффектом и топические бактериальные лизаты, действующие непосредственно в локусе введения. В респираторной медицине используются лизаты бактерий, наиболее часто являющихся причиной развития воспалительного заболевания.

К настоящему времени опубликовано множество исследований об эффективности и безопасности применения данной группы препаратов при многих заболеваниях различных органов и систем как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Так, положительные результаты при использовании бактериальных лизатов наблюдались у пациентов с бронхиальной астмой, хроническим риносинуситом, отитом, пародонтитом, хронической обструктивной болезнью легких, хроническими кожными инфекциями и некоторыми другими патологическими процессами [12–19]. Бактериальных лизаты широко используются практически во всех странах мира, накопленный опыт демонстрирует целесообразность применения данных лекарственных средств для профилактики, в комплексном лечении острых и рецидивирующих респираторных инфекций, а также на этапах реабилитации реконвалесцентов [20–22]. Однако результаты анализа 170 научных публикаций в Pubmed показали, что многие свойства и особенности действия бактериальных лизатов остаются недостаточно исследованными с позиций доказательной медицины и требуют дальнейшего изучения [23]. Все вышеуказанное обуславливает значительный интерес врачей различных специальностей ко многим аспектам применения данной группы иммуно-тропных препаратов у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией, в т.ч. органов респираторного тракта.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Организм человека достаточно хорошо защищен от воздействия различных повреждающих агентов. Более половины элементов иммунной системы сосредоточено в области естественной границы организма с окружающей средой, представлены лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистой оболочкой, формирующей мукозальный иммунитет. Ежедневно контактируя с элементами окружающей среды, будь то воздух, пища, вода, человек получает информацию об антигенной структуре имеющихся в них микроорганизмов. В норме подобный процесс приводит к постоянной стимуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, готовности организма к эффективной эрадикации возможных патогенов различной природы [24].

Врожденный иммунитет представлен неспецифическими клеточными элементами, такими как нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры, механическим барьером в виде сохранной слизистой оболочки, механизмом мукоцилиарного клиренса, рядом бактерицидных веществ (лизоцимом, лактоферрином, системой комплемента), а также системой интерферонов, направленных на подавление репликации вирусов [25].

При проникновении возбудителя через первую линию защиты – слизистую оболочку – в результате его контакта с Toll-подобными рецепторами (TLR) возникает локальная активация нейтрофилов и макрофагов [26, 27]. Данный механизм является наиболее древним и наименее специфичным, направлен на распознавание наиболее часто встречаемых структур бактериальных клеток (эндотоксинов грамотрицательных и пептидогликанов грамположительных бактерий), обеспечивает паракринную активацию иммунокомпетентных клеток через систему интерлейкинов, стимуляцию покоящихся моноцитов и их дифференцировку в дендритные клетки. Описанный процесс приводит к включению механизма антиген-презентации и формированию приобретенного иммунитета [9]. Ряд исследователей предполагает также возможность повышения экспрессии молекул (таких как LFA, ICAM, Mac-1), участвующих в миграции иммунных клеток из сосудистого русла в периферические ткани, усиления выработки супероксидов макрофагами, повышающих иммунный ответ на внедрение патогена [12].

Приобретенный иммунитет имеет более сложную организацию и обеспечивается функциями ретикуло-эндотелиальной системы, лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, вырабатываемыми В-лимфоцитами IgA, IgG, IgM, Т-лимфоцитами. Реакции на антигенную стимуляцию имеют более специфический характер и заключаются преимущественно в активации гуморальных и клеточных механизмов иммунного ответа [12].

При нарушении естественных механизмов защиты возникают инфекционные заболевания, изменяется структура иммунного ответа, что может привести к развитию атопии [16, 28]. При росте патологии под влиянием возбудителей происходит снижение активности иммунной системы, что обусловлено продуктами их жизнедеятельности и лизи-

са, при недостаточности иммунного ответа инфекционно-воспалительный процесс может приобрести рецидивирующее или хроническое течение [29].

Наличие в регионарных лимфатических узлах и слизистой оболочке клеток памяти после применения бактериальных лизатов обуславливает быстрый иммунный ответ за счет поликлональной активации В-лимфоцитов, дифференцировки их в плазматические, секреции специфических классов иммуноглобулинов, преимущественно IgA, которые играют важную роль в местном иммунитете [30, 31]. Кроме того, включаются механизмы клеточного иммунитета, активируя Т-хелперы посредством секреции ИФН- γ , интерлейкина-12 [32]. В популяции пациентов, страдающих atopическими заболеваниями, на фоне использования БЛ выявлен эффект снижения активности CD4+ клеток [33].

Таким образом, использование неспецифических иммуномодуляторов приводит к усилению естественных защитных противоинфекционных механизмов, параллельно снижая патологическую гиперактивность и воспаление, характерные для atopических заболеваний. Бактериальные лизаты местного действия активируют неспецифический врожденный и адаптивный иммунитет. При модуляции врожденного иммунитета происходят индукция синтеза интерферона, активация комплемента, повышение уровня лизоцима, увеличение активности фагоцитоза, при модуляции приобретенного – преимущественное образование IgA, секреция sIgA.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

В клинической практике для лечения больных с респираторной патологией успешно применяются топические бактериальные иммунные препараты Имудон® и ИРС®19.

Имудон® используется для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки у взрослых и детей с трех лет. Это лекарственное средство представляет собой сбалансированный комплекс лизатов, а именно *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii ss lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus pyogenes* groupe A, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus gordinii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum ss fusiforme* и *Candida albicans*, имеющих в своем составе компоненты, активизирующие противовоспалительные механизмы [34–36]. Противовоспалительная активность препарата Имудон® выражается в снижении общего числа лейкоцитов и гранулоцитов в крови, уровня циркулирующего TNF- α и гистологических признаков местной воспалительной реакции [37]. Имудон® в момент рассасывания взаимодействует со слизистой оболочкой непосредственно в очаге инфекции, где и активирует иммунный ответ для борьбы с первопричиной заболевания. Особый механизм действия препарата обеспечивает не только лечебный, но и профилактический эффект. Активация факторов местного иммунитета обуславливает защиту в отношении бактериальных, грибковых и вирусных возбудителей, дан-

ное свойство отличает Имудон® от других топических препаратов, применяемых при лечении боли в горле. Он способствует устранению очага инфекции в результате увеличения фагоцитарной активности нейтрофилов, завершения фагоцитоза, повышения уровня эрадикации возбудителей в паренхиме небных миндалин и уменьшения внутриклеточной персистенции возбудителей. Вышеперечисленные механизмы обеспечивают нормализацию микробиома полости рта и глотки, снижают риск рецидивов [23]. Препарат не раздражает слизистую оболочку и хорошо переносится [34, 35, 38–40]. Возможность применения бактериальных лизатов после хирургического лечения обусловлена их свойством уменьшать выраженность воспалительного процесса и реактивных изменений в послеоперационной области, снижать обсемененность патогенами раневой поверхности, ускорять процессы регенерации и способствовать купированию болевого синдрома [41].

Препарат ИРС®19 показан для лечения и профилактики острых и хронических и профилактики хронических заболеваний верхних отделов дыхательных путей и бронхов, восстановления местного иммунитета после перенесенного гриппа и других вирусных инфекций, при подготовке к плановому хирургическому вмешательству на лор-органах и в послеоперационном периоде. В составе ИРС®19 имеются лизаты *Streptococcus pneumoniae* type I, II, III, V, VIII, XII, *Haemophilus influenzae* type B, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Staphylococcus aureus ss aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria subflava*, *Neisseria perflava*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus dysgalactiae* group C, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* group G. При распылении ИРС®19 равномерно покрывает слизистую оболочку полости носа, и уже в течение первого часа развиваются немедленные реакции врожденного иммунитета. Препарат ИРС®19 активирует целый комплекс иммунных реакций непосредственно в носоглотке, в т.ч. выработку собственного интерферона, лизоцима, секреторного IgA, и фагоцитоз. Препарат работает против как вирусных, так и бактериальных инфекций, не вмешивается в механизмы центральной иммунной системы и разрешен к применению с трех месяцев жизни. Препарат ИРС®19 может быть использован в качестве экстренной иммунозащиты в сезон гриппа и ОРВИ, обеспечивая не только значительное снижение вероятности заражения, но и сокращение сроков лечения практически в 2 раза, если пациент уже заболел. После применения препаратов ИРС®19 и Имудон® для профилактики защитный барьер может сохраняться до 4 мес. [35, 42, 43].

По технологии изготовления микроорганизмы, входящие в состав Имудона® и ИРС®19, разрушаются с помощью специальной методики лизиса, сохраняющей важнейшие непатогенные антигенные детерминанты. Попадая на слизистую оболочку, лизаты бактерий вызывают защитные иммунные реакции подобно тем, которые развиваются в ответ на интервенцию возбудителя. Мобилизация защитных механизмов происходит через несколько минут после попадания препарата на поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей. При этом бактериальные лиза-

ты образуют на поверхности слизистой оболочки тонкий равномерный слой, что создает оптимальные условия для всасывания. Местная иммунологическая эффективность препаратов обеспечивается прежде всего увеличением количества иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, возрастанием уровня специфических и секреторных антител с образованием защитной пленки из IgA на поверхности, препятствующей фиксации микроорганизмов. Таким образом, при применении бактериальных лизатов осуществляется основной принцип вакцинации [5]. При этом следует подчеркнуть, что препараты действуют не только как индукторы адаптивного иммунного ответа в отношении входящих в состав патогенов, но и как стимуляторы различных компонентов врожденного антибактериального и противовирусного иммунного ответа. Неспецифическое действие местной иммунизации реализуется за счет активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами, повышения уровня лизоцима и опсонинов, возрастания комплемента и индукции выработки интерферона.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Важно, что Имудон® и ИРС®19 действуют местно, т.е. непосредственно во входных воротах инфекции в дыхательные пути, чем и объясняются минимальное количество нежелательных явлений и быстрое наступление желаемого эффекта [15, 44–47].

В исследовании эффективности применения ИРС®19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями было продемонстрировано, что у таких пациентов снижена индуцированная выработка интерферонов на фоне нормального сывороточного уровня. В ходе исследования у 66,7% детей на фоне проведения терапии ИРС®19 наблюдалась нормализация интерферонового статуса, а включение ИРС®19 в комплексную терапию сопровождалось снижением заболеваемости ОРЗ в 1,86 раз ($p < 0,05$) в течение первых трех месяцев наблюдения и в 1,48 раз ($p < 0,05$) в течение первого года наблюдения [47]. В других исследованиях [48, 49] изучалась эффективность профилактического применения топических бактериальных лизатов, при этом одним из методов оценки эффективности было исследование клеточного состава назального секрета, который продемонстрировал статистически значимое увеличение доли нейтрофилов, макрофагов, свидетельствуя о повышении рекрутинга данных клеточных элементов из сосудистого русла. Для сравнения в контрольной группе исследования существенного изменения клеточного состава назального секрета установлено не было. Также в ходе проспективного исследования было доказано снижение заболеваемости пациентов исследуемой группы в 3–5 раз. Прием препарата Имудон® демонстрирует большую динамику снижения выраженности симптомов фарингита, таких как боль, сухость, саднение, першение в горле, дисфония и снижение выраженности болевого синдрома, по сравнению с группой сравнения [34]. Действуя непосредственно в очаге поражения, Имудон® может применяться в качестве этиотропной терапии у детей с тонзиллофарингитом на фоне острого

респираторного заболевания. Присоединение Имудона® к базисной терапии существенно ускоряет выздоровление: в 2 раза быстрее купируются интоксикационный синдром, симптомы воспаления, снижаются обсемененность микроорганизмами и риск развития кандидоза [39].

В обзорах отечественной литературы продемонстрирован срез результатов более чем 10-летнего применения ИРС®19 и Имудона® в клинической практике. Данные подавляющего большинства исследований демонстрируют снижение частоты ОРВИ при профилактическом приеме бактериального препарата и эффективность при экстренной иммунопрофилактике. Использование топических бактериальных лизатов позволяет сократить сроки заболевания и снизить риски возможных осложнений, нормализация на этом фоне биоценоза рото- и носоглотки позволяет снизить потребность в применении антибактериальных препаратов [29–31]. При этом если есть необходимость в назначении антибактериальной терапии, бактериальные лизаты могут быть назначены в комплексе, так как не имеют негативного взаимодействия, а даже наоборот – потенцируют их действие [29]. Определенный интерес вызывают результаты использования ИРС®19 в комплексе с этиотропным лечением при патологии глоточной миндалины. Авторы отмечают, что указанная выше схема лечения позволяет более эффективно провести санацию лимфоидной ткани носоглотки, обеспечивает уменьшение объема аденонозиллярной ткани, что позволяет во многих случаях сохранить глоточную миндалину, обеспечивающую неспецифическую и специфическую защиту детского организма [50]. В свою очередь, Имудон®, снижая активность воспалительных проявлений и снижая степень обсемененности патогенными возбудителями в глотке, приводит к нормализации структуры небных миндалин, что может уменьшить потребность в хирургических методах лечения и сохранить лимфоидную ткань у ребенка [51].

Всеми исследователями были отмечены удобная лекарственная форма, продолжительный клинический эффект, низкая частота непереносимости лизатов и возникновения побочных эффектов.

Бактериальные лизаты, по мнению некоторых авторов, могут быть назначены также пациентам после перенесенного COVID-19, когда велика восприимчивость к инфекции из-за сохранения остаточных явлений, снижающих функциональную активность неспецифических факторов защиты [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные в научной литературе результаты проведенных исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность использования бактериальных лизатов в самых различных направлениях медицинской практики. Эти препараты обладают высокой эффективностью в профилактике и лечении больных острыми респираторными инфекциями (ОРИ), при этом основным механизмом их действия, по-видимому, является регуляция механизмов врожденного иммунитета.

Обобщая данные проанализированных исследований, можно заключить, что применение топических бактериальных лизатов снижает частоту ОРИ, сокращает сроки заболевания, частоту осложнений и хронизации патологического процесса, благоприятно сказывается на функции иммунной

системы пациентов и играет значимую роль в терапии хронических респираторных заболеваний.



Поступила / Received 10.03.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2021
 Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

- Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е., Торшоева Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2003;1(3):83–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18838906>.
- Шахназарова М.Д., Колосова Н.Г. Бактериальные лизаты в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия (Прил. к журналу Consilium Medicum)*. 2018;3(5):40–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-lechenii-i-profilaktike-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detej>.
- Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
- Ljubin-Sternak S., Marijan T., Ivković-Jureković I., Čepin-Bogović J., Gagro A., Vraneš J. Etiology and Clinical Characteristics of Single and Multiple Respiratory Virus Infections Diagnosed in Croatian Children in Two Respiratory Seasons. *J Pathog*. 2016;2168780. doi: 10.1155/2016/2168780.
- Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В., Сологуб Т.В., Агафонов В.М., Авдеева М.Г. и др. *Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Национальное научное общество инфекционистов; 2014. 69 с. Режим доступа: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.
- Cardinale F., Lombardi E., Rossi O., Bagnasco D., Bellocchi A., Menzella F. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1019–1026. doi: 10.1080/17476348.2020.1793673.
- Суховецкая В.Ф., Дондурей Е.А., Дриневский В.П., Соминина А.А., Майорова В.Г., Писарева М.М. и др. Лабораторная диагностика острых респираторных вирусных инфекций в условиях эволюционной изменчивости вирусов гриппа. *Журнал инфектологии*. 2012;4(1):36–41. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/83#>.
- Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период. *Медицинский альманах*. 2011;4(4):110–112. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16376330>.
- Villa E., Garelli V., Braido F., Melioli G., Canonica G.W. May We Strengthen the Human Natural Defenses with Bacterial Lysates? *World Allergy Organ J*. 2010;3(2 Suppl.):S17–S23. doi: 10.1186/1939-4551-3-S2-S17.
- McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–158. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888599>.
- Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – Mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76:353–359. Available at: https://journals.via-medica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27879/22693.
- Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. doi: 10.1016/j.anaai.2015.02.008.
- Рычкова Т.И., Борисова Т.Л. Применение имудона у детей с бронхообструктивным синдромом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):505а. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12934553>.
- Яковлев А.Б., Савенков В.В. Актинолизат в терапии гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки: история, преимущества, перспективы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(6):354–358. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-6-354-358.
- Marengo R., Ortega Martell J.A., Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020;9:275–290. doi: 10.1007/s40121-020-00289-3.
- Гумерова М.И., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Чемикосова Т.С., Хуснаризанова Р.Ф. Микробиологическая оценка эффективности использования бактериальных лизатов (Имудона) в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Проблемы стоматологии*. 2008;2(2):15–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25918572>.
- Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez-Berrocá M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. et al. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. *Pathogens*. 2020;9(2):102. doi: 10.3390/pathogens9020102.
- Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
- Lau S. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):293–295. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ede9.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В., Свинцицкая В.И. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике. *Фарматека*. 2020;9(9):31–37. doi: 10.18565/pharmateca.2020.9.31-37.
- Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Чувилов Д.Г., Чувилова А.Г., Ким М.Н. Бактериальные лизаты в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(5):91–98. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/354/2016_5_4728.pdf.
- Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):300–308. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.019.
- D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
- Sydora B.C., Martin S.M., Lupicki M., Dieleman L.A., Doyle J., Walker J.W. et al. Bacterial antigens alone can influence intestinal barrier integrity, but live bacteria are required for initiation of intestinal inflammation and injury. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):429–436. doi: 10.1097/00054725-200606000-00001.
- Губанова С.Г., Пивнева Н.Д. Некоторые аспекты терапии болезней ротоглотки топическими иммуномодуляторами. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):173–176. doi: 10.15690/vsp.v11i1.152.
- Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK dependent pathway. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
- Guani-Guerra E., Negrete-García M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Terán L.M. Human β-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*. 2011;42(3):189–194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.005.
- Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The Immunotherapeutic Role of Bacterial Lysates in a Mouse Model of Asthma. *Lung*. 2017;195:563–569. doi: 10.1007/s00408-017-0003-8.
- Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):92–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-lechenie-respiratornyh-zabolevaniy-u-chasto-boleyuschih-detej-topicheski-bakterialnymi-lizatami>.
- 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. doi: 10.4161/hv.29784.
- Béné M.C., Kahl L., Perruchet A.M., Hermes H., Mösges M., Normier G. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. *Scand J Immunol*. 1993;38(5):496–498. doi: 10.1111/j.1365-3083.1993.tb02594.x.
- Liu Y.-W., Dong S.-H., Zhan G.-Y., Tan H.-Z., Peng Y.-Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:3332–3336. Available at: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3332-3336-Effect-of-bacterial-lysate-and-the-immunologic-mechanism-in-treating-bronchiolitis.pdf>.
- Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Fiermonte P., Dambra P., Massagli M. et al. Effects of oral bacterial immunotherapy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome: a pilot study. *BioDrugs*. 2005;19:393–399. doi: 10.2165/00063030-200519060-00006.
- Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;3(3):62–64. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8747/>.
- Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016; (2–2):69–75. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornyh-infektsij/>.
- Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545.
- Крышень К.Л., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Гайдай Е.А., Крышень А.А., Гушин Я.А. и др. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты бактериального лизата на моделях асептического лимфаденита и пневмококковой пневмонии in vivo. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1):111–122. doi: 10.15789/1563-0625-AAI-1758.

38. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018;39(1):81–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34902273>.
39. 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(1):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>.
40. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(3):581–596. doi: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596.
41. Акулич И.И., Лопатин А.С. Применение Имудона после тонзиллэктомии. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(6):57–58.
42. Намазова-Баранова Л., Привалова Т., Шадрин С. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(5):32–38. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/664/>.
43. 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>.
44. Mora R., Salzano F.A., Mora E., Guastini L. Efficacy of a topical suspension of bacterial antigens for the management of chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1593–1597. doi: 10.1007/s00405-011-1816-3.
45. Cao C., Wang J., Li Y., Li Y., Ma L., Abdelrahim M.E.A., Zhu Y. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;e13981. doi: 10.1111/ijcp.13981.
46. De Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P., Ruszczynski M., Hendriks R.W., Braunstahl G.J. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190175. doi: 10.1183/16000617.0175-2019.
47. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Суздальников А.В., Иванов В.А. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;88(5):104–109. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=300§ion=2499>.
48. Таранушенко Т.Е., Артемова С.Ю., Гончарук З.Н. Профилактическая эффективность топического применения у здоровых детей из организованных коллективов смеси бактериальных лизатов. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):61–64. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1282>.
49. Артемова С., Таранушенко Т., Гончарук З. 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>.
50. Тюркина С.И., Минасян В.С., Савенкова М.С., Китайгородский А.О., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. и др. Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2013;12(1):26–30. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-26-30.
51. 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/1203/0>.

References

1. Namazova L.S., Voznesenskaya N.I., Efendieva K.E., Torshkoeva R.M. The use of Imudon in children with acute respiratory infection. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2003;1(3):83–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18838906>.
2. Shakhnazarova M.D., Kolosova N.G. Bacterial lysates in the treatment and prevention of acute respiratory infections in children. *Pediatriya (Pril. k zhurnalul Consilium Medicum) = Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(3):40–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-lechenii-i-profilaktike-ostroyh-respiratornyh-infektsiy-u-detej>.
3. Cazzola M., Anapurap 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. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
4. Ljubin-Sternak S., Marijan T., Ivković-Jureković I., Čepin-Bogović J., Gagro A., Vraneš J. Etiology and Clinical Characteristics of Single and Multiple Respiratory Virus Infections Diagnosed in Croatian Children in Two Respiratory Seasons. *J Pathog*. 2016;2168780. doi: 10.1155/2016/2168780.
5. Shestakova I.V., Malyshev N.A., Lebedev V.V., Sologub T.V. *Acute respiratory viral infections in adults: clinical guidelines*. Moscow; Natsional'noye nauchnoye obshchestvo infektzionistov; 2014. 69 p. (In Russ.) Available at: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.
6. Cardinale F., Lombardi E., Rossi O., Bagnasco D., Bellocchi A., Menzella F. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1019–1026. doi: 10.1080/17476348.2020.1793673.
7. Sukhovetskaya V.F., Dondurey E.A., Drinevskiy V.P., Somninina A.A., Mayorova V.G., Pisareva M.M. et al. Laboratory diagnostics acute respiratory virus infections under evolutionary variability influenza viruses. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2012;4(1):36–41. (In Russ.) Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/83#>.
8. Liskova E.V. Clinical picture of influenza at the present period. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2011;(4):110–112. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16376330>.
9. Villa E., Garelli V., Braido F., Melioli G., Canonica G.W. May We Strengthen the Human Natural Defenses with Bacterial Lysates? *World Allergy Organ J*. 2010;3(2 Suppl.):S17–S23. doi: 10.1186/1939-4551-3-S2-S17.
10. McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Imca Orthop J*. 2006;26:154–158. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888599>.
11. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – Mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76:353–359. Available at: https://journals.via-medica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27879/22693.
12. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. doi: 10.1016/j.anaai.2015.02.008.
13. Rychkova T.I., Borisova T.L. The use of imudon in children with broncho-obstructive syndrome. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2006;5(1):505a. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12934553>.
14. Yakovlev A.B., Savenkov V.V. Actinolizat in the treatment of the purulent-inflammatory processes of the skin and subcutaneous tissues: history and prospects. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):354–358. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-6-354-358.
15. Marengo R., Ortega Martell J.A., Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020;9:275–290. doi: 10.1007/s40121-020-00289-3.
16. Gumerova M.I., Aznabaeva L.F., Arefieva N.A., Chemikosova T.S., Khunzarizanova R.F. Microbiological evaluation of the effectiveness of the use of bacterial lysates (Imudon) in the complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry*. 2008;(2):15–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25918572>.
17. Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez-Berrocá M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. et al. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. *Pathogens*. 2020;9(2):102. doi: 10.3390/pathogens9020102.
18. Jurkiewicz D., Zieliński-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
19. Lau S. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):293–295. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ede9.
20. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V., Svintsiyskaya V.I. Topical bacterial lysates in pediatric practice. *Farmateka*. 2020;(9):31–37. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2020.9.31-37.
21. Markova T.P., Yarlina L.G., Chuvirov D.G., Chuvirova A.G., Kim M.N. Bacterial lysates in pediatrics. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(5):91–98. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/354/2016_5_4728.pdf.
22. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):300–308. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.019.
23. D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
24. Sydora B.C., Martin S.M., Lupicki M., Dieleman L.A., Doyle J., Walker J.W. et al. Bacterial antigens alone can influence intestinal barrier integrity, but live bacteria are required for initiation of intestinal inflammation and injury. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):429–436. doi: 10.1097/00054725-200606000-00001.
25. Gubanov S.G., Pivneva N.D. Some aspects of the treatment of oropharyngeal diseases with topical immunomodulators. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(1):173–176. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i1.152.
26. Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK dependent pathway. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
27. Guan-Guerra E., Negrete-García M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Terán L.M. Human β-defensin-2 induction in nasal mucosa after adminis-

- tration of bacterial lysates. *Arch Med Res.* 2011;42(3):189–194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.003.
28. Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The Immunotherapeutic Role of Bacterial Lysates in a Mouse Model of Asthma. *Lung.* 2017;195:563–569. doi: 10.1007/s00408-017-0003-8.
 29. Savenkova M., Afanseva A., Minasyan V., Tyurkina S. Prophylaxis and treatment of respiratory diseases and frequently ailing children with topical bacterial lysates. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2009;8(6):92–96. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-lechenie-respiratornyh-zabolevaniy-u-chasto-boleyuschih-detey-topicheskimi-bakterialnymi-lizatami>.
 30. Coviello S., Wimmenauer V., Polack F.P., Irusta 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. doi: 10.4161/hv.29784.
 31. Béné M.C., Kahl L., Perruchet A.M., Hermes H., Mösges M., Normier G. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. *Scand J Immunol.* 1993;38(5):496–498. doi: 10.1111/j.1365-3083.1993.tb02594.x.
 32. Liu Y.-W., Dong S.-H., Zhan G.-Y., Tan H.-Z., Peng Y.-Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:3332–3336. Available at: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3332-3336-Effect-of-bacterial-lysate-and-the-immunologic-mechanism-in-treating-bronchiolitis.pdf>.
 33. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Fiermonte P., Dambra P., Massagli M. et al. Effects of oral bacterial immunotherapy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome: a pilot study. *BioDrugs.* 2005;19:393–399. doi: 10.2165/00063030-200519060-00006.
 34. Luchikhin L.A., Malchenko O.V. The effectiveness of the drug Imudon in the treatment of patients with acute and chronic inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2001;3(3):62–64. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8747/>.
 35. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practicheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2016;(2-2):69–75. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornyh-infekcij/>.
 36. Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545.
 37. Kryshen K.L., Kukhareno A.E., Vichare A.S., Gaidai E.A., Kryshen A.A., Gushchin Y.A. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of the bacterial lysate in the *in vivo* models of aseptic lymphadenitis and pneumococcal pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia).* 2020;22(1):111–122. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-AAI-1758.
 38. Shchubelko R.V., Zuikova I.N., Shuljenko A.E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya = Immunology.* 2018;39(1):81–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34902273>.
 39. 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. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2005;4(1):53–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>.
 40. Garib F.Yu., Rizopulu A.P. Interactions of pathogenic bacteria with innate immune reactions of host. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2012;2(3):581–596. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596.
 41. Akulich I.I., Lopatin A.S. Therapy of Imudon after tonsillectomy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2006;(6):57–58. (In Russ.)
 42. Namazova-Baranova L., Privalova T., Shadrin S. Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2011;10(5):32–38. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/664>.
 43. 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. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2006;5(4):51–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>.
 44. Mora R., Salzano F.A., Mora E., Guastini L. Efficacy of a topical suspension of bacterial antigens for the management of chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1593–1597. doi: 10.1007/s00405-011-1816-3.
 45. Cao C., Wang J., Li Y., Ma L., Abdelrahim M.E.A., Zhu Y. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;e13981. doi: 10.1111/ijcp.13981.
 46. De Boer G.M., Żótkiewicz J., Strzelec K.P., Ruzczyński M., Hendriks R.W., Braunstahl G.J. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020;29:190175. doi: 10.1183/16000617.0175-2019.
 47. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Suzdalenkov A.V., Ivanov V.A. Efficiency of topical immunotherapy with bacterial lysates in frequently ill children. *Pediatriya = Pediatrics.* 2009;88(5):104–109. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=300§ion=2499>.
 48. Taranushenko T.E., Artemova S.Yu., Goncharuk Z.N. Preventive efficacy of topical application of the bacterial lysates mixture among the healthy children from organized collectives. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2007;6(5):61–64. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1282>.
 49. Artemova S., Taranushenko T., Goncharuk Z. Effectiveness of topical bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in younger schoolchildren in organized groups. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2008;7(6):118–121. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>.
 50. Tyurkina S.I., Minasyan V.S., Savenkova M.S., Kitaigorodsky A.P., Ovechkina N.V., Katz T.G., Lapshina T.A. Treatment and prevention of adenoiditis with bacterial lysates in sickly children. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2013;12(1):26–30. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-26-30.
 51. Garashchenko T., Volodarskaya V. Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2009;8(6):109–112. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203/0>.

Информация об авторах:

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gn_nik_63@mail.ru

Золотова Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zolotova.anna.vl@gmail.com

Степанова Виктория Андреевна, клинический ординатор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; viktoraya.stepanova.97@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru

Anna V. Zolotova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zolotova.anna.vl@gmail.com

Victoria A. Stepanova, Clinical Resident of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; viktoraya.stepanova.97@mail.ru