

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59

Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии

А.Л. Заплатников¹, А.А. Гирина², Е.И. Бурцева³, И.В. Леписева⁴, И.Д. Майкова⁵,
В.И. Свинцицкая¹, М.В. Лешик¹, Н.В. Короид⁵, Н.Ф. Дубовец⁵

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

³Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУЗ «ДРБ», Петрозаводск, Россия

⁵ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам иммунотерапии и иммунопрофилактики острых, рекуррентных и рецидивирующих инфекций (РРИ) органов дыхания у детей. Отмечена высокая эффективность активной специфической иммунопрофилактики против гриппа, пневмококковой и Hib-инфекции. Подчеркивается, что использование комбинированной иммунопрофилактики (вакцинация + неспецифические иммунопрофилактические средства) позволяет добиться максимального превентивного эффекта, особенно у детей с РРИ респираторного тракта. Обсуждаются вопросы механизма действия, лечебно-профилактической эффективности, а также переносимости и безопасности топических бактериальных лизатов (БЛ) в педиатрической практике. Рассмотрено патогенетическое обоснование применения топического БЛ ИРС 19 при профилактике и лечении острых, рекуррентных и рецидивирующих инфекций респираторного тракта у детей. Отмечено положительное влияние топического БЛ Имудон на течение инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, а также его профилактический эффект. Подчеркивается хорошая переносимость топических БЛ при использовании в педиатрической практике. Принимая во внимание то обстоятельство, что максимального превентивного эффекта по снижению ОРВИ у детей с РРИ органов дыхания можно достичь, используя комбинированную иммунизацию, в качестве неспецифического иммунопрофилактического средства с успехом могут быть использованы топические БЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация, грипп, дети, иммунитет, иммунотерапия, иммунопрофилактика, острые респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, рецидивирующие заболевания органов дыхания, топические бактериальные лизаты, тренированный иммунитет, часто болеющие дети.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):50–59. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.

Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy

A.L. Zaplatnikov¹, A.A. Girina², E.I. Burtseva³, I.V. Lepiseva⁴, I.D. Maykova⁵,
V.I. Svintsitskaya¹, M.V. Leshik¹, N.V. Koroid⁵, N.F. Dubovets⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow Russian Federation

²Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

³D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

⁴Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

⁵Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is focused on the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy of acute, recurrent and repeat respiratory infections in children. The authors underscore the high efficacy of active specific immunoprophylaxis against influenza virus, pneumococcal and Hib-infections. They emphasize that the use of combined immunoprophylaxis (vaccine + non-specific immunoprophylactic agents) is effective for achieving the maximal preventive effect, especially in children with recurrent and repeat respiratory infections. The article elucidates such issues as the mode of action and the efficacy of therapy and prevention, as well as the tolerability and safety of topical bacterial lysates in pediatric practice. It also reviews the pathogenetic rationale of using topical bacterial lysate IRS 19 in the prevention and treatment of acute, recurrent and repeat respiratory infections in children. The authors highlight the beneficial therapeutic effects of topical bacterial lysate Imudon on the clinical course of infectious and inflammatory oropharyngeal diseases and its preventive action. The authors outline the good tolerability of topical bacterial lysates used in pediatric practice. Taking into consideration that achievement of the most effective prevention of acute respiratory

infections (ARI) in children with recurrent and repeat respiratory infections is possible via combination of immunizations, whereas topical bacterial lysates can be applied successfully as non-specific immunoprophylactic agents.

KEYWORDS: vaccination, influenza, children, immunity, immunotherapy, immunoprophylaxis, acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, repeat respiratory infections, topical bacterial lysates, trained immunity, frequently ill children.

FOR CITATION: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями в человеческой популяции [1–3]. При этом наибольшую остроту проблема высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) приобретает у детей с рекуррентными и рецидивирующими инфекциями (РПИ) органов дыхания, что обусловлено не только медицинскими (более тяжелое течение и частые бактериальные осложнения, требующие назначения антибиотиков, риск хронизации и др.), но и социально-педагогическими (снижение успеваемости и необходимость реадaptации к коллективу из-за частых пропусков занятий, психоэмоциональный дискомфорт в семье и др.) и экономических проблемами [4–6]. Особо следует подчеркнуть, что последние касаются как каждой семьи (упущенная выгода родителей из-за частых больничных листов по уходу за ребенком, дополнительные затраты на лечение и реабилитацию), так и государства в целом, так как в структуре экономических потерь, обусловленных заболеваемостью, ОРИ по-прежнему занимают ведущие позиции [1–3].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГРИПП В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

В первый год пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 было отмечено сокращение заболеваемости ОРИ у детей, что привело к снижению внимания к данной проблеме у родителей и части врачей-педиатров. Однако необходимо понимать, что снижение заболеваемости ОРИ у детей в этот период было обусловлено не улучшением здоровья детей и повышением их резистентности к возбудителям сезонных ОРИ, а целым рядом противоэпидемических мероприятий: строгой изоляции больных и контактных до получения отрицательных результатов на SARS-CoV-2, строгого соблюдения режимных мероприятий, максимального сокращения числа контактов, использования индивидуальных средств защиты, прекращения посещения детских дошкольных учреждений, дистанционного обучения школьников и т. д. Особо необходимо отметить, что эксперты предупреждали о том, что в период пандемии COVID-19 возбудители ОРВИ, хотя и с определенными особенностями, но продолжают циркулировать, поэтому, как только будут сниматься ограничительные меры, возможен подъем заболеваемости сезонными респираторными инфекциями [7–11]. В этом плане представляет особый интерес анализ вирусологического мониторинга возбудителей ОРВИ в предпандемический (доковидный) период (2018–2019 гг.), а также в сезонах 2019–2020 гг. (начало пандемии COVID-19) и 2020–2021 гг., который позволил выявить целый ряд особенностей [7, 8]. Так, если в сезоне 2018–2019 гг. в структуре ОРВИ ведущими возбудителями являлись вирусы гриппа, риновирусы

и респираторно-синцитиальные вирусы (РС-вирусы), то в период сезонов 2019–2020 гг. и 2020–2021 гг. SARS-CoV-2 существенно повлиял на активность циркуляции возбудителей ОРВИ. В целом установлено, что в период появления SARS-CoV-2 (2019–2020 гг.) отмечалось снижение активности вирусов парагриппа, аденовирусов, риновирусов и метапневмовирусов. При этом, если в 2019–2020 гг. в тройке ведущих возбудителей ОРВИ помимо SARS-CoV-2 еще были вирусы гриппа и риновирусы, то в 2020–2021 гг. основным возбудителем безоговорочно стал SARS-CoV-2, а риновирусы и вирусы парагриппа выявлялись значительно реже. Отмечено также, что в период 2019–2020 гг. и 2020–2021 гг. «респираторных» сезонов также снижалась активность РС-вирусов. Особо следует отметить, что в сезоне 2020–2021 гг. SARS-CoV-2 практически полностью вытеснил из циркуляции вирусы гриппа. В то же время было отмечено необычное смещение периода максимальной активности РС-вирусов с осенне-зимнего на весенний период с пиком заболеваемости на 20-й неделе 2021 г. [12]. При этом, несмотря на снижение активности вирусов гриппа в первый год пандемии COVID-19, Всемирная организация здравоохранения и Министерство здравоохранения РФ настоятельно рекомендовали продолжить активную работу по привлечению населения к вакцинации против гриппа, подчеркивая, что достижение позитивного результата иммунизации возможно только при высоком уровне охвата прививками: не менее 60% среди всего населения и 75% в группах риска [13]. И если в предшествующие сезоны (2020–2021 гг. и 2021–2022 гг.) благодаря работе Минздрава России и Роспотребнадзора в нашей стране удавалось достичь необходимого уровня вакцинации, то в текущем эпидемическом сезоне против гриппа было вакцинировано только 52% населения РФ [14]. Среди основных причин отказа от прививок следует отметить имеющий место у определенной части общества «прививочный нигилизм» [15]. При этом следует обратить особое внимание, что у детей грипп не только имеет риск тяжелого течения, но и может закончиться неблагоприятным исходом. На рисунке 1 представлены данные о количестве летальных исходов от гриппа у детей в США в период с 2018 по 2022 г. [16].

При этом авторы подчеркивают, что истинное значение данных показателей, вероятнее всего, существенно выше, так как в официальные данные включаются только те случаи, когда достоверно верифицирована гриппозная этиология заболевания. Следует обратить внимание на то, что снижение активности SARS-CoV-2 в 2022 г. сопровождалось существенным повышением заболеваемости гриппом и, как следствие, увеличением числа неблагоприятных исходов при гриппе как среди совокупного населения, так и в детской популяции [16]. При этом летальные исходы и тяжелые формы заболевания, как правило, имеют место преимущественно у непривитых пациентов. Наши данные так-

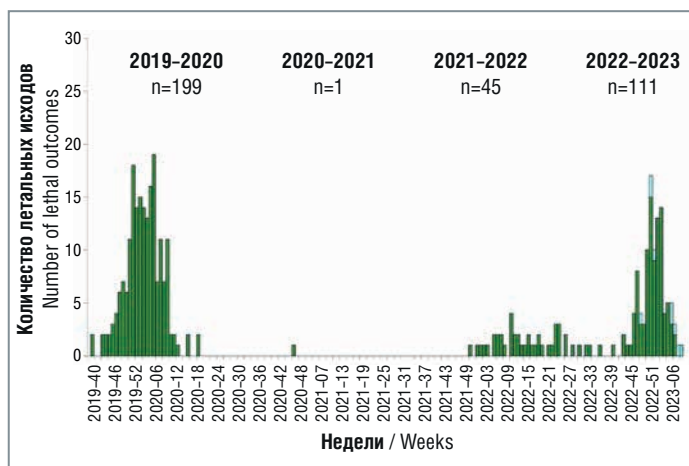


Рис. 1. Грипп-ассоциированные летальные исходы у детей (эпид. сезоны с 2019–2020 по 2022–2023, США) [16]

Fig. 1. Influenza-associated lethal outcomes in children (epidemic seasons from 2019–2020 to 2022–2023, the U.S.) [16]

же свидетельствуют о том, что тяжелые формы гриппа значительно чаще встречаются у непривитых — среди детей с лабораторно подтвержденным гриппом, госпитализированных по тяжести состояния, только 6,9% были вакцинированы против гриппа. При этом основной причиной низкого уровня вакцинации этих детей являлся отказ их родителей от иммунизации [12].

В то же время в тех случаях, когда прививочная работа проводится планомерно, с активным подключением родителей, общественности и средств массовой информации, возможно переломить родительский «прививочный нигилизм» и достичь необходимого уровня охвата прививками, даже в период пандемии. Так, ранее нами было показано, что благодаря проведенной работе в г. Ханты-Мансийске в 2020 г. был обеспечен 100% охват иммунизацией детей против гриппа. При этом не меньшее внимание уделялось и другим прививкам в рамках Национального календаря профилактических прививок, в том числе и против пневмококковой инфекции: так, в 2020 г. вакцинация и ревакцинация детей против пневмококковой инфекции были выполнены в полном объеме [12]. Следует подчеркнуть, что снижению заболеваемости ОРИ у детей раннего возраста и из групп риска, помимо вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, способствует и иммунизация против Hib-инфекции, которая позволяет предотвратить развитие данных инфекций и уменьшить частоту тяжелых и осложненных форм заболеваний. На сегодняшний день имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что одним из важнейших путей снижения у детей инфекционной, в том числе и респираторной, заболеваемости является активная специфическая иммунопрофилактика [17, 18]. Однако, учитывая ограниченные возможности вакцинации против ОРИ (грипп, пневмококковая и Hib-инфекции), для снижения респираторной заболеваемости у детей используются неспецифические иммунопрофилактические лекарственные средства (иммуномодуляторы). Наиболее высоким уровнем эффективности и безопасностью среди иммуномодуляторов с позиций доказательной медицины характеризуются бактериальные лизаты (БЛ), к которым относятся препараты для системного (ОМ-85 и др.) и для местного (ИРС 19, Имудон и др.) применения [19–44].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ (СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ)

Традиционные представления о механизме действия БЛ и, соответственно, лечебно-профилактической эффективности указанных препаратов основаны на их доказанном позитивном влиянии на врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Следует подчеркнуть, что имеется достаточный объем убедительных данных, свидетельствующих о том, что иммуномодулирующий эффект БЛ обусловлен входящими в их состав антигенами, а также неантигенными компонентами клеточной стенки бактерий (липополисахариды, протеогликаны), оставшимися неповрежденными после технологического бактериолиза. При этом было установлено, что антигены, входящие в состав препаратов, положительно влияют на выработку антител, преимущественно в системе местного иммунитета, а фрагменты клеточной стенки бактерий стимулируют фагоцитоз, повышают продукцию интерферона, лизоцима и других биологически активных веществ [19–27].

В последние десятилетия представления о фармакодинамике БЛ существенно расширились благодаря открытию более тонких механизмов распознавания иммунитетом различных микроорганизмов. Так, были расшифрованы процессы взаимодействия клеток врожденного иммунитета с консервативными молекулами клеточной стенки бактерий, которые не обладают антигенными свойствами, но являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами — PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Оказалось, что липополисахариды и протеогликаны клеточной стенки бактерий относятся к PAMP-молекулам. При этом было доказано, что указанные PAMP-молекулы распознаются циркулирующими в кровотоке нейтрофилами и моноцитами, а также тканевыми макрофагами. Особо следует отметить, что это распознавание является строго специфичным и обусловлено особыми рецепторами, находящимися на поверхности нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов. Указанные рецепторы относятся к толл-подобным рецепторам (Toll-Like Receptors, TLR). При этом отмечена строгая специфичность TLR к определенным структурам клеточной стенки бактерий. Так установлено, что TLR-2 комплементарны протеогликанам, а TLR-4 — липополисахаридам. Взаимодействие TLR нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов с протеогликанами и липополисахаридами бактериальной стенки является иницирующим в процессе обнаружения чужеродных структур (т. е. бактерий) в организме. Это распознавание не связано с антигенными структурами бактерий, поэтому является универсальным и направлено на активацию врожденного иммунитета и созревание дендритных клеток. В результате происходит стимуляция фагоцитоза и активация натуральных киллеров, что сопровождается повышением продукции различных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 2, ИЛ-10, ИЛ-12, интерфероны) [25–33].

Благодаря потенцированию функциональной активности натуральных киллеров и увеличению продукции интерферона создаются условия для торможения репликации вирусов в случае их поступления в организм. В свою очередь, повышение эффективности фагоцитоза препятствует размножению и распространению бактерий, а возрастание продукции указанных выше цитокинов способствует подключению адаптивного иммунитета к процессу иммунного реагирования. Так, отмечено, что на

фоне применения БЛ одновременно с активацией механизмов врожденного иммунитета на дендритных клетках возрастает экспрессия костимулирующих молекул, а на лимфоцитах повышается чувствительность рецептора к ИЛ-2. Все это инициирует презентацию бактериальных антигенов Т- и В-лимфоцитам. Благодаря этому клоны тех Т- и В-лимфоцитов, рецепторы которых комплементарны антигенам, начинают активно дифференцироваться, что является отражением старта адаптивного иммунного ответа на распознанные антигены (формирование приобретенного иммунитета). В результате этого В-лимфоциты, рецепторы которых комплементарны бактериальным антигенам, содержащимся в БЛ, дифференцируются до плазмочитов, которые начинают продуцировать антитела к распознанным антигенам [25–33].

В дальнейшем, после уточнения роли мурамил-дипептида (МП) — основной структурной единицы протеогликанов бактериальной стенки — наше понимание механизмов иммуномодулирующего действия БЛ существенно расширилось. Так, было установлено, что рецептором для МП является лейкоцитарный внутриклеточный белок NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2). Взаимодействие МП с NOD2 приводит к активации универсального фактора транскрипции NF- κ B (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза, а также активирующего белок 1 (Activating Protein-1, AP-1), играющего важную роль в клеточной пролиферации, и регуляторных факторов интерферона 5 и 7 (Interferon Regulatory Factor, IRF5, IRF7). Кроме этого, усиливается экспрессия генов ИЛ (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18), фактора некроза опухоли и интерферона α/β . Высказывается предположение, что именно за счет этого сохраняется протективный противовирусный эффект после окончания курса приема БЛ [33–36].

Еще одним из возможных механизмов длительного сохранения профилактического эффекта БЛ после отмены препаратов является активно изучаемый в настоящее время феномен тренированного иммунитета. Предполагается, что в основе тренированного иммунитета лежит эпигенетическая модификация, которая отмечается в клетках врожденного иммунитета (моноциты, натуральные киллеры, тканевые макрофаги) при их взаимодействии с РАРМ-молекулами, содержащимися в БЛ. Установлено, что при эпигенетической модификации отмечается усиление экспрессии определенных генов, которое не связано с нарушениями последовательности нуклеотидов в ДНК. При этом в формировании эпигенетической модификации обсуждается роль NOD-рецепторов, распознающих МП — центральную структуру РАРМ-молекул клеточной стенки бактерий. В процессе взаимодействия NOD-рецепторов и РАРМ-молекул, содержащихся в БЛ, в клетках врожденного иммунитета происходит активация транскрипционных факторов (NF- κ B и др.). Это сопровождается активацией эпигенетических ферментов и метаболическим репрограммированием моноцитов, натуральных киллеров и тканевых макрофагов, результатом которого является модификация гистонов и ремоделирование хроматина. Благодаря этому укладка нитей ДНК в гистонах становится менее плотной, что увеличивает доступность эпигенетических энзимов к определенным фрагментам ДНК. Это способствует более быстрой и выраженной экспрессии генов, отвечающих за активацию факторов врожденного иммунитета, в случае

проникновения возбудителей в организм в последующие периоды после окончания курса приема БЛ [37, 38].

Таким образом, лечебно-профилактическая эффективность БЛ обусловлена их комбинированным иммуномодулирующим механизмом действия, связанным с одновременной активацией врожденного и адаптивного иммунитета. При этом длительное сохранение позитивного влияния БЛ на состояние врожденного иммунитета после окончания лечения становится более понятным с учетом расшифровки тонких механизмов БЛ на молекулярном уровне (взаимодействие РАРМ-молекул с NOD-рецепторами, приводящее к активации факторов транскрипции и эпигенетической модификации, способствующих формированию тренированного иммунитета) [32–38].

ТОПИЧЕСКИЕ БЛ ПРИ ОСТРЫХ, РЕКУРРЕНТНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА: ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К топическим БЛ относятся такие препараты, как ИРС 19 и Имудон [39, 40]. При этом О.В. Калюжин [27], обсуждая клинико-иммунологическую эффективность указанных топических БЛ, обращает внимание на особенности их механизма действия. Автор подчеркивает, что главной ареной их фармакологических эффектов является зона первичного контакта со слизистой верхних дыхательных путей (слизистая носа — для ИРС 19, слизистая ротоглотки — для Имудона). Благодаря этому место непосредственного воздействия препарата на слизистую становится мишенью миграции В-лимфоцитов, распознающих бактериальные антигены, представленные в БЛ, после окончательной дифференцировки В-лимфоцитов в плазмочиты. Именно это определяет повышение продукции специфических антител в системе местного иммунитета, особенно в местах первичного взаимодействия препарата со слизистой («эффект хоминга») и обуславливает высокую лечебно-профилактическую эффективность топических БЛ.

Эффективность топических БЛ убедительно подтверждена многолетней клинической практикой и результатами клинических исследований, свидетельствующими о достоверном снижении заболеваемости ОРВИ, частоты рецидивных и уменьшении обострений рецидивирующих заболеваний респираторного тракта [27, 31, 32, 41–54]. Для оценки лечебно-профилактической эффективности анализируемых топических БЛ предлагаем отдельно охарактеризовать каждый из них, а также рассмотреть результаты клинических исследований, в которых проводилось изучение переносимости и эффективности каждого из этих препаратов.

Топический БЛ ИРС 19 выпускается в виде спрея для интраназального применения и содержит смесь лизатов таких бактерий, как *Streptococcus pneumoniae, type I*; *Streptococcus pneumoniae, type II*; *Streptococcus pneumoniae, type III*; *Streptococcus pneumoniae, type V*; *Streptococcus pneumoniae, type VIII*; *Streptococcus pneumoniae, type XII*; *Haemophilus influenzae, type B*; *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*; *Staphylococcus aureus ss aureus*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Moraxella catarrhalis*; *Neisseria subflava*; *Neisseria perflava*; *Streptococcus pyogenes group A*; *Streptococcus dysgalactiae group C*; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus group G*. Показаниями

к назначению препарата ИРС 19 являются лечение острых и хронических и профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-месячного возраста. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, а также аутоиммунные заболевания [39].

Эффективность, хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности препарата ИРС 19 были продемонстрированы в ряде отечественных и зарубежных клинических исследований [41–50]. Наш опыт применения препарата ИРС 19 подтверждает результаты исследований, проведенных другими авторами. В открытом контролируемом рандомизированном исследовании нами была изучена клинико-иммунологическая эффективность топического БЛ ИРС 19 у 50 детей (возраст от 3,5 года до 5 лет) с РРИ, посещающих дошкольный организованный коллектив [47]. Основную группу составили 22 ребенка, которым кроме стандартных общеукрепляющих мероприятий был назначен препарат ИРС 19 (продолжительность курса 2 нед., режим дозирования соответствовал инструкции по медицинскому применению [39]). В группе сравнения ($n=28$) использовали только общие оздоровительные мероприятия. Установлено, что применение препарата ИРС 19 приводило к существенному повышению индуцированной продукции интерферона α (ИФН- α). При этом в основной группе восстановление способности лейкоцитов к адекватному синтезу ИФН- α было отмечено у 66,7% детей (средние геометрические титры ИФН- α 5,3 \log_{22} , концентрация 57,7 МЕ/мл), в то время как в группе сравнения — только у 33,3% (средние геометрические титры ИФН- α 3,2 \log_{22} , концентрация 14,6 МЕ/мл) ($p<0,05$).

Особо следует подчеркнуть, что выявленная у детей положительная иммунологическая динамика на фоне применения ИРС 19 сопровождалась длительным терапевтическим эффектом. Мониторинг за исследуемыми пациентами в течение 15 мес. позволил установить, что частота ОРИ в течение одного года после окончания лечения снизилась почти в 2 раза — на 42,6% в основной группе и на 14,8% в группе сравнения ($p<0,05$). При этом снижение заболеваемости ОРИ сопровождалось значительным уменьшением рецидивов хронических заболеваний носоглотки и сокращением использования антибиотиков. Особо необходимо отметить, что максимально выраженные межгрупповые различия заболеваемости ОРИ имели место в течение первых трех месяцев наблюдения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что максимальный профилактический эффект препарата сохраняется как минимум в течение трех месяцев после применения. Так, в этот период дети, получавшие ИРС 19, болели ОРИ в 1,86 раза реже по сравнению с детьми из группы сравнения ($p<0,05$). Следует обратить внимание, что у детей основной группы за счет снижения частоты ОРИ сокращалось и число пропусков посещения детского коллектива — посещаемость в 1-й год мониторинга возросла на 43,8% по сравнению с исходным периодом. В группе же сравнения посещаемость детского коллектива увеличилась лишь на 16,9% ($p<0,05$). Анализ результатов применения препарата позволил сделать вывод о его хорошей переносимости и отсутствии в ходе исследования побочных эффектов и нежелательных явлений (НЯ) [47].

Далее в открытом рандомизированном контролируемом исследовании мы изучали профилактическую эффек-

тивность препарата ИРС 19 у детей дошкольного возраста с РРИ верхних дыхательных путей в условиях формирования нового организованного коллектива, используя препарат в качестве средства для экстренной иммунопрофилактики [48]. Препарат назначали с момента заезда детей в пульмонологический санаторий, все дети ($n=41$, возраст от 3 до 6 лет) находились на санаторном оздоровлении. Дети основной группы ($n=24$) с момента поступления в санаторий в качестве экстренной иммунопрофилактики на протяжении двух недель принимали ИРС 19 согласно инструкции по медицинскому применению [39]. Установлено, что применение ИРС 19 сопровождалось снижением заболеваемости ОРИ и способствовало существенному уменьшению частоты обострений хронических очагов инфекции в носоглотке, уменьшая необходимость использования системных антибиотиков. Так, за время пребывания в санатории эпизоды ОРИ у детей основной группы имели место только в 22,0% случаев, тогда как в группе сравнения — в 41,1% (индекс эпидемиологической эффективности ИРС 19 равен 1,87, коэффициент эпидемиологической эффективности — 46,3%) ($p<0,05$). Во всех случаях препарат переносился хорошо, побочных эффектов и НЯ отмечено не было [48]. Применение препарата ИРС 19 в качестве средства экстренной иммунопрофилактики у детей с РРИ в период адаптации к новому коллективу позволило не только существенно снизить заболеваемость ОРИ и частоту обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, но и повысить уровень реализации восстановительного лечения (программа санаторной реабилитации в полном объеме была реализована у 87,5% детей из основной группы против 64,7% детей из контрольной группы, $p<0,05$). Таким образом, проведенные нами исследования и результаты, полученные другими авторами, свидетельствуют о высокой лечебно-профилактической эффективности и хорошей переносимости БЛ ИРС 19 у часто болеющих детей, а также у пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей и бронхов [27, 31, 32, 41–50].

К топическим БЛ относится также препарат Имудон, который выпускается в виде таблеток для рассасывания и содержит смесь лизатов *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii ss lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus pyogenes* *groupe A*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus gordonii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum ss fusiforme*, *Candida albicans*. Топический БЛ Имудон разрешен для применения у детей с трехлетнего возраста. Показаниями к назначению препарата Имудон являются лечение и профилактика заболеваний ротоглотки (тонзиллит, фарингит, стоматит, глоссит, гингивит, парадонтит, парадонтоз и др.), а также предоперационная подготовка и послеоперационный период после тонзилэктомии. Противопоказаниями к использованию топического БЛ Имудон являются повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе, аутоиммунные заболевания [40]. О.В. Калужин [27] отметил, что включение в состав препарата Имудон лизатов бактерий рода *Lactobacillus*, вероятно, потенцирует противовоспалительные эффекты препарата, а добавление к ним фрагментов клеточной стенки разрушенных *C. albicans* способно потенцировать стимулирующее

действие противoinфекционного врожденного иммунного ответа [27].

Теоретические предположения подтверждаются результатами клинических исследований, свидетельствующих о том, что применение препарата Имудон сопровождается положительным клиническим эффектом (как лечебным, так и профилактическим) при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях ротоглотки [51–54].

Так, Л.А. Лучихин и соавт. [51] показали, что назначение топического БЛ Имудон способствует более быстрому купированию болевого синдрома и других воспалительных проявлений при тонзиллофарингите. В свою очередь, Т.И. Гарашенко и соавт. [52] изучали влияние препарата Имудон на течение хронического тонзиллита у 48 детей в возрасте от 5 до 10 лет, из которых у 42% отмечалась гипертрофия небных миндалин 3-й степени. Было установлено, что после проведенного лечения имело место значительное улучшение микробного пейзажа слизистой ротоглотки, выражающееся в снижении степени обсемененности такими возбудителями, как, например, *S. aureus*, *C. albicans*. На фоне терапии было достигнуто существенное (в 3 раза) снижение частоты контаминации слизистых *S. pyogenes* [52].

Т.И. Гарашенко и соавт. [52] отметили позитивное влияние топического БЛ Имудон на микробный пейзаж ротоглотки, выражающееся в уменьшении носительства *S. pyogenes* у детей с хроническим тонзиллитом, что впоследствии могло снизить потребность в хирургическом лечении и позволить сохранить лимфоидную ткань у таких детей. Количество детей с гипертрофией небных миндалин 3-й степени сократилось в 2,5 раза. В целом отмечалось существенное уменьшение числа рецидивов заболевания и эпизодов ОРВИ. Авторы отметили, что 94% наблюдаемых детей ответили позитивной клинической динамикой на проводимую терапию [52].

О.В. Кладова и соавт. [53] изучили клинико-микробиологическую эффективность препарата Имудон у 50 детей (от 3 до 14 лет) из группы часто болеющих детей в период, когда они переносили ОРВИ средней тяжести. Клиническими проявлениями ОРВИ при этом являлись симптомы острого тонзиллофарингита (27 детей) и острого стенозирующего ларинготрахеобронхита (23 ребенка). У детей, применявших топический БЛ Имудон, продолжительность основных клинических симптомов сокращалась в 1,5–2 раза по сравнению с данным показателем у детей, получавших только базисную терапию без включения исследуемого препарата. Максимальный клинический эффект был отмечен уже на 2-е сутки приема препарата Имудон у 56% детей. При экспертной балльной оценке у пациентов из основной группы в большинстве (93%) случаев клинический эффект был отличным, у 7% — хорошим, в то время как в группе сравнения — у 60 и 20% соответственно; кроме того, у 20% пациентов группы сравнения клинический эффект был слабо выражен. На фоне терапии препаратом Имудон отмечен санирующий эффект — снижалась частота контаминации слизистой ротоглотки *C. albicans* и патогенной бактериальной флорой.

Проведенное лечение характеризовалось не только клиническим улучшением, но и восстановлением количественного и качественного состава нормофлоры ротоглотки. Авторы подчеркнули хорошую переносимость препарата Имудон и отсутствие побочных эффектов и НЯ при его использовании у детей [53].

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ОРВИ И ГРИППА

Среди многих причин недостаточного охвата детей прививками особое место занимают временные медицинские отводы, которые обусловлены интеркуррентными заболеваниями, развившимися незадолго до планируемой вакцинации. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев этими интеркуррентными заболеваниями являются ОРВИ, мы предприняли различные меры по снижению их заболеваемости в преддверии запланированной прививки. При этом максимальный эффект был отмечен в тех случаях, когда в качестве профилактических средств использовали препараты-иммуномодуляторы. Следует обратить особое внимание на то, что анализ результатов исследований, проведенных нами в 90-е годы прошлого столетия, показал, что если ребенок с РПИ респираторного тракта в предвакцинальный период получал рибосомальный иммуномодулятор или топический БЛ ИРС 19, то благодаря эффективному предупреждению ОРВИ существенно сокращалась частота временных медицинских отводов, что увеличивало охват прививками. Это, в свою очередь, позволяло сформировать эффективный коллективный иммунитет и существенно уменьшить риск заболевания не только вакцинированных, но и непривитых детей из данного детского коллектива. Кроме того, было отмечено, что в результате указанной комбинированной иммунизации имело место и снижение частоты ОРВИ в поствакцинальный период. Оказалось, что последнее благоприятно влияло на отношение родителей к вакцинации и позволяло преодолеть их «прививочный нигилизм» (рис. 2) [55].

На основании полученных данных нами был разработан метод комбинированной иммунопрофилактики гриппа и других ОРВИ, который впоследствии был запатентован и с успехом внедрен в широкую практику [55]. Дальнейшее использование указанного метода комбинированной иммунопрофилактики показало его высокую эффективность в предупреждении ОРВИ у детей, только начинающих по-

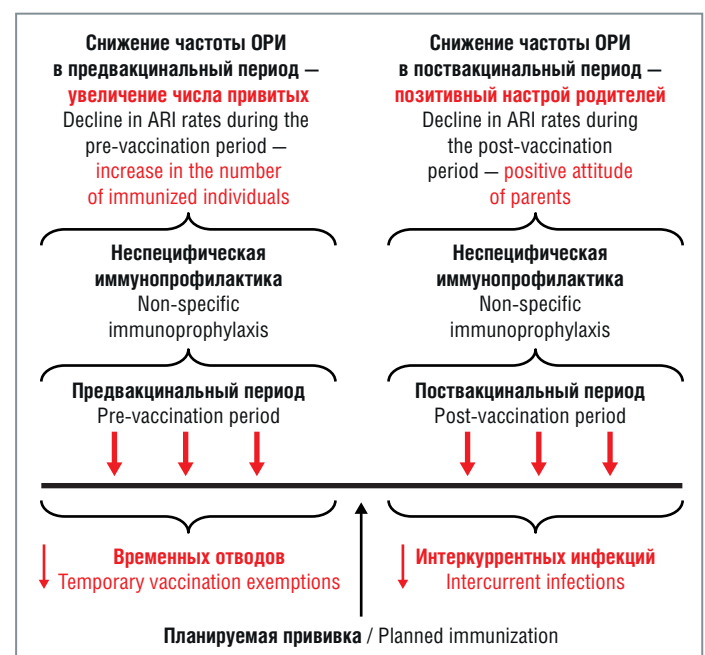


Рис. 2. Принципы комбинированной иммунопрофилактики [55]

Fig. 2. Principles of combined immunoprophylaxis [55]

сещать организованный детский коллектив, или у детей в период адаптации к новому организованному коллективу, а также у детей с РПИ или рецидивирующими заболеваниями органов дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что иммунопрофилактика и иммунотерапия являются важным звеном в комплексной программе по снижению заболеваемости детей ОРВИ, а также уменьшению у них частоты РПИ и обострений при рецидивирующих/хронических заболеваниях органов дыхания. При этом обязательным условием является вакцинация детей против гриппа, пневмококковой и H1b-инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок. Для профилактики ОРВИ у детей могут быть с успехом использованы неспецифические иммунопрофилактические средства, среди которых наибольшую доказательную базу имеют БЛ. Особое место при этом занимают топические БЛ. Анализ результатов представленных клинических исследований позволяет вывод о высокой лечебно-профилактической эффективности и хорошей переносимости топических БЛ ИРС 19 и Имудон. Принимая во внимание, что максимального превентивного эффекта по снижению ОРВИ у детей с РПИ органов дыхания можно достичь, используя комбинированную иммунизацию (вакцинация + неспецифическая иммунопрофилактика), в качестве неспецифического иммунопрофилактического средства с успехом могут быть использованы топические БЛ ИРС 19 и Имудон. ▲

Литература

1. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. Под ред. Геппе Н.А. М.: МедКом-Про; 2018.
2. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Wang X., Li Y., O'Brien K.L. et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
4. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э. и др. Часто болеющие дети: все ли решено? Медицинский Совет. 2018;17:206–214. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
5. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Navupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–e369. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
6. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*. 2015;94(1):167–169.
7. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):16–26. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26.
8. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):4–15. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
9. Киселева И.В., Ларионова Н.В., Григорьева Е.П. и др. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(6):1009–1019. DOI: 10.15789/2220-7619-SF0-1662.
10. Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
11. Laurie K.L., Rockman S. Which influenza viruses will emerge following the SARS-CoV-2 pandemic? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):573–576. DOI: 10.1111/irv.12866.
12. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(17):261–270. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-111-120.
13. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2021–2022 годов. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2021 № 20. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-pogrippu-2021_2022.pdf (дата обращения: 21.12.2022).
14. Об эпидемиологической ситуации по заболеваемости ОРВИ в Российской Федерации и ходе иммунизации населения против гриппа. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23463 (дата обращения: 21.12.2022).
15. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
16. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. *Weekly U.S. Influenza Surveillance Report*. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> (access date: 21.12.2022).
17. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier; 2017.
18. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018: справочник*. 13-е изд., доп. М.: Боргес; 2018.
19. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике. Под ред. Ревякиной В.А., Ильиной Н.И., Геппе Н.А. М.: Медиа Сфера; 2015.
20. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012;1(234):43–47.
21. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Современные возможности иммунопрофилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(1):93–98.
22. Караулов А.В., Калюжин О.В. *Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность*. М.: МЦФЭР; 2007.
23. Заплатников А.Л. Иммунокорректоры бактериального происхождения в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2002;1:45–48.
24. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Патогенетические основы применения бактериальных иммуномодуляторов у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003;2(1):85–88.
25. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
26. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. 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. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
27. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016;3(95):120–125.
28. Adam A., Ciorbaru R., Ellouz F. et al. Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;56(3):561–567. DOI: 10.1016/0006-291x(74)90640-8.
29. Kang D., Liu G., Lundström A. et al. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10078–10082. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10078.
30. Cho J.H. Human peptidoglycan recognition protein S is an effector of neutrophil-mediated innate immunity. *Blood*. 2005;106(7):2551–2558. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0530.

31. Nowak D., Prozyński M., Pietras T. et al. Effect of bacterial extract, IRS-19, on the concentration of hydrogen peroxide and myeloperoxidase activity in nasal washings of patients with chronic bronchitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1997;45(1):67–72. PMID: 9090443.
32. Караулов А.В., Сокурено С.И., Климов Э.В. Молекулярно-биохимическое и клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодулятора ИРС®19 при лечении рецидивирующих респираторных заболеваний. *Имунопатология*. 2000;1:71–73.
33. Караулов А.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100–108.
34. Калюжин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;3:77–82.
35. Bosisio D., Salogni L., Nowak N. ОМ-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl. 55):3872.
36. Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective activation of human dendritic cells by ОМ-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
37. Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):881–884. DOI: 10.1111/eci.12132.
38. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал*. 2015;4:45–51. DOI: 10.36691/RJA444.
39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИРС® 19. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e641b3d-3e99-4ac9-8960-c2116db10094 (дата обращения: 21.12.2022).
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имудон®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48ab481f-fcce-40e0-ac94-b6856425896d (дата обращения: 21.12.2022).
41. Clavel R., Bamler F., Ronin P. Double blind cross-matching investigation of IRS®19 efficacy. *Детский доктор*. 2000;1:25–6.
42. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокоректора со свойствами вакцин ИРС 19 в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Детский доктор*. 2000;4:16–20.
43. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г., Гаращенко Т.И. Применение и механизм действия ИРС®19 в группе длительно и часто болеющих детей. *Имунология*. 2000;5:56–58.
44. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС 19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;1:24–28.
45. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Качественная клиническая практика*. 2002;1:14–22.
46. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П. и др. Местный иммуномодулятор ИРС®19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции*. 2006;1:51–54.
47. Коровина Н. А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;87(5):104–109.
48. Коровина Н.А., Иванов В.А., Заплатникова Л.В., Леписева И.В. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;88(6):116–121.
49. Привалова Т. Е., Шадрин С. А., Шабаетва Н.А. Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):31–37.
50. Намазова-Баранова Л.С., Привалова Т.Е., Шадрин С.А. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;5(10):32–38.
51. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных острыми и хроническими заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;3:62–64.
52. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):109–112.
53. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П. и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне ОРЗ. *Детские инфекции*. 2005;1:55–59.
54. Косенко И.М. Иммуномодулирующая терапия заболеваний ротоглотки у детей. *Детские инфекции*. 2010;1:56–61.
55. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Суздальников А.В. Способ профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Патент RU 2 223 783 С1. Опубликовано: 2004.02.20.

References

- Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: a clinical guide. Geppel N.A., ed. M.: MedKom-Pro; 2018 (in Russ.).
- Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
- Wang X., Li Y., O'Brien K.L. et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
- Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lokshina E.E. et al. Frequently ill children: has everything been resolved? *Meditinskiy sovet*. 2018;(17):206–215 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
- Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–e369. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
- Samsygina G.A. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatriya*. 2015;94(1):167–169 (in Russ.).
- Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L. et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):16–26 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26.
- Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I. et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
- Kiseleva I.V., Larionova N.V., Grigorieva E.P. et al. Salient features of circulating respiratory viruses in the pre- and pandemic influenza and COVID-19 seasons. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(6):1009–1019 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-SFO-1662.
- Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
- Laurie K.L., Rockman S. Which influenza viruses will emerge following the SARS-CoV-2 pandemic? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):573–576. DOI: 10.1111/irv.12866.
- Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I. et al. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Meditinskiy sovet*. 2021;(17):111–120 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-111-120.
- On measures to prevent influenza and acute respiratory viral infections in the epidemic season 2021–2022. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated July 21, 2021 No. 20. (Electronic resource.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021_2022.pdf (access date: 21.12.2021) (in Russ.).
- On the epidemiological situation of the incidence of acute respiratory viral infections in the Russian Federation and the course of immunization of the population against influenza. (Electronic resource.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23463 (access date: 21.12.2022) (in Russ.).
- Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P. et al. Adherence to immunoprevention: how to. change the situation? *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):8–18 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> (access date: 21.12.2022).

17. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Elsevier; 2017.
18. Tatchenko V.K., Ozeretskivskiy N.A. Immunoprophylaxis-2018: a reference book. 13th ed., revised. M.: Borges; 2018 (in Russ.).
19. PRIMA: Pediatric guidelines for immunomodulatory drugs in outpatient practice. Revyakina V.A., Ilina N.I., Gepe N.A., eds. M.: Media Sfera; 2015 (in Russ.).
20. Karaulov A.V. Immunomodulators for prevention and treatment of respiratory infections in children. Farmateka. 2012;1(234):43–47 (in Russ.).
21. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I. et al. Modern possibilities of immunoprophylaxis of viral and bacterial respiratory infections in children. RMJ. Medical Review. 2018;1(I):93–98 (in Russ.).
22. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotropic drugs: principles of application and clinical efficacy. M.: MTSFER; 2007 (in Russ.).
23. Zaplatnikov A.L. Immunocorrectors of bacterial origin in the prevention and treatment of respiratory infections in children. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2002;1:45–48 (in Russ.).
24. Markova T.P., Chuvirov D.G. Pathogenetic bases for the use of bacterial immunomodulators in frequently ill children. Current pediatrics (Moscow). 2003;2(1):85–88 (in Russ.).
25. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4:CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
26. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. 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. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
27. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. Practical medicine. 2016;3(95):120–125 (in Russ.).
28. Adam A., Ciorbaru R., Ellouz F. et al. Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. Biochem Biophys Res Commun. 1974;56(3):561–567. DOI: 10.1016/0006-291x(74)90640-8.
29. Kang D., Liu G., Lundström A. et al. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(17):10078–10082. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10078.
30. Cho J.H. Human peptidoglycan recognition protein S is an effector of neutrophil-mediated innate immunity. Blood. 2005;106(7):2551–2558. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0530.
31. Nowak D., Prozyński M., Pietras T. et al. Effect of bacterial extract, IRS-19, on the concentration of hydrogen peroxide and myeloperoxidase activity in nasal washings of patients with chronic bronchitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1997;45(1):67–72. PMID: 9090443.
32. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Klimov E.V. Molecular-biochemical and clinical-immunological substantiation of the use of the IRS[®]19 immunomodulator in the treatment of recurrent respiratory diseases. Immunopatologiya. 2000;1:71–3 (in Russ.).
33. Karaulov A.V., Kaliuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;85(11):100–108 (in Russ.).
34. Kalyuzhin O.V. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. Lechaschi vrac. 2018;3:77–82 (in Russ.).
35. Bosisio D., Salogni L., Nowak N. OM-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. Eur Respir J. 2011;38(Suppl. 55):3872.
36. Parola C., Salogni L., Vaira X. 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.
37. Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. Eur J Clin Invest. 2013;43(8):881–884. DOI: 10.1111/eci.12132.
38. Kalyuzhin O.V. The phenomenon of trained immunity and the mechanisms of action of nonspecific immunomodulators. Russian journal of allergy. 2015;4:45–51 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA444.
39. Instructions for the medical use of the drug IRS[®] 19. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea641b3d-3e99-4ac9-8960-c2116db10094 (access date: 21.12.2022) (in Russ.).
40. Instructions for the medical use of the drug Imudon[®]. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48ab481f-fcce-40e0-ac94-b6856425896d (access date: 21.12.2022) (in Russ.).
41. Clavel R., Bamler F., Ronin P. Double blind cross-matching investigation of IRS[®]19 efficacy. Детский доктор. 2000;1:25–6.
42. Bogomil'skiy M.R., Markova T.P., Garashchenko T.I. et al. Clinical and immunological rationale for the use of a topical bacterial immunocorrector with the properties of IRS 19 vaccines in the prevention of upper respiratory tract diseases in children. Detskiy doktor. 2000;4:16–20 (in Russ.).
43. Markova T.P., Chuvirov D.G., Garashchenko T.I. Application and mechanism of action of IRS[®]19 in the group of chronically and frequently ill children. Immunologiya. 2000;5:56–58 (in Russ.).
44. Garashchenko T.I., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. et al. Results of a multicenter study of the use of IRS 19 for the prevention of ENT diseases in frequently ill children. Detskiy doktor. 2001;1:24–28 (in Russ.).
45. Leonova M.V., Yefremenkova O.V. Local immunomodulation in diseases of the upper respiratory tract. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2002;1:14–22 (in Russ.).
46. Kladova O.V., Korniyushin M.A., Legkova T.P. et al. Local immunomodulator IRS[®]19 in the treatment of acute respiratory infections. Detskiye infektsii. 2006;1:51–54 (in Russ.).
47. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V. et al. Efficiency of topical immunotherapy with bacterial lysates in frequently ill children. Pediatriya. 2009;87(5):104–109 (in Russ.).
48. Korovina N.A., Ivanov V.A., Zaplatnikova L.V., Lepiseva I.V. Therapeutic and prophylactic efficacy of the topical immunomodulator IRS[®]19 in frequently ill children. Pediatriya. 2009;88(6):116–121 (in Russ.).
49. Privalova T., Shadrin S., Shabaeva N. Experience of bacterial topical lysate use in preschool educational establishments. Pediatric pharmacology. 2011;8(3):31–37 (in Russ.).
50. Namazova-Baranova L.S., Privalova T., Shadrin S. Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology. Current Pediatrics. 2011;10(5):32–38 (in Russ.).
51. Luchikhin L.A., Mal'chenko O.V. The effectiveness of Imudon in the treatment of patients with acute and chronic diseases of the pharynx. Vestnik otorinolaringologii. 2001;3:62–64 (in Russ.).
52. Garashchenko T.I., Volodarskaya V.G. A mixture of bacterial lysates for topical use in the prevention and treatment of chronic tonsillitis in children. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2009;8(6):109–112 (in Russ.).
53. Kladova O.V., Korniyushin M.A., Legkova T.P. et al. Clinical efficacy of Imudon in patients with tonsillopharyngitis on the background of acute respiratory infections. Detskiye infektsii. 2005;1:55–59 (in Russ.).
54. Kosenko I.M. Immunomodulatory therapy for diseases of the oropharynx in children. Detskiye infektsii. 2010;1:56–61 (in Russ.).
55. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Suzdalenkov A.V. A method for preventing influenza and acute respiratory diseases in frequently ill children. Patent RU 2 223 783 C1. Published: 2004.02.20 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Бурцева Елена Ивановна — д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России; 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; ORCID iD 0000-0003-2518-6801.

Леписева Инга Владимировна — главный врач ГБУЗ «ДРБ»; 185000, г. Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Майкова Ирина Дмитриевна — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-2700-2607.

Свиницкая Виктория Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Лешик Мария Владимировна — ассистент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9331-1419.

Короид Наталья Викторовна — заведующая инфекционным отделением № 3 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

Дубовец Наталия Федоровна — заведующая приемным отделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3278-4797.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.12.2022.

Поступила после рецензирования 20.01.2023.

Принята в печать 12.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-rector for academic affairs, Head of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology; Professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Elena I. Burtseva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya str., Moscow, 123098, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2518-6801.

Inga V. Lepiseva — Chief Doctor, Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Irina D. Maykova — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Doctor for Clinical Care, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2700-2607.

Victoria I. Svintsitskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Maria V. Leshik — assistant of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9331-1419.

Natalia V. Koroid — Head of Infectious Diseases Department No. 3, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation.

Nataliya F. Dubovets — Head of the Admission Department, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3278-4797.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.12.2022.

Revised 20.01.2023.

Accepted 12.02.2023.