

Место бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей

С.Я.Косяков[✉], К.Н.Бубнова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
[✉]serkosykov@yandex.ru

Всем известна широкая распространенность заболеваний верхних дыхательных путей. Частое необоснованное назначение пациентам антибактериальной терапии, резистентность бактериальных штаммов заставляют врачей искать новые группы препаратов с целью предупреждения возникновения инфекционных респираторных заболеваний. Наиболее спорная и дискутируемая группа иммуномодуляторов представляет интерес на пути решения данной проблемы. Бактериальные лизаты являются наиболее эффективной группой препаратов среди иммуномодуляторов, снижающих частоту острых респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Необходимость назначения препаратов данной группы, в частности ОМ-85, возникает у часто болеющих детей и пациентов с доказанным вторичным иммунным дефицитом.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, ОМ-85, инфекции верхних дыхательных путей.

Для цитирования: Косяков С.Я., Бубнова К.Н. Место бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей. Consilium Medicum. 2017; 19 (11.1. Болезни органов дыхания): 17–20. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.1.17-20

REVIEW

Place of the bacterial immunotherapy in the treatment and prevention of inflammatory diseases of the upper respiratory tract

S.Ya.Kosyakov[✉], K.N.Bubnova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadna, d. 2/1
[✉]serkosykov@yandex.ru

Abstract

Everybody knows the wide prevalence of the upper respiratory tract diseases. It is very common that the main part of patients doesn't need in prescribed antibiotics. Everywhere the bacterial resistance has been growing up for nowadays. It gets physicians to find a new group of drugs which will prevent the respiratory diseases. The most contradictory and debatable group of the immunomodulators may be interesting at this case. Bacterial lysate represents the most effective group of drugs among the immunomodulators, which reduce the frequency of acute respiratory infections and the exacerbations of chronic respiratory diseases. The necessity of the prescription of this medicines, in particular the OM-85, occurs in group of frequently ill children and patients with the proven secondary immune deficiency.

Key words: bacterial lysate, OM-85, Immuno-modulators, respiratory tract infections.

For citation: Kosyakov S.Ya., Bubnova K.N. Place of the bacterial immunotherapy in the treatment and prevention of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. Consilium Medicum. 2017; 19 (11.1. Respiratory Organs Diseases): 17–20. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.1.17-20

Острые респираторные инфекции занимают ведущую роль в общей заболеваемости как взрослых, так и детей. В большей группе риска находятся дети из-за особенностей анатомического строения ЛОР-органов и недостаточности собственной иммунной защиты. Основным этиологическим фактором, как известно, являются вирусы. Бактериальное воспаление возникает как осложнение на фоне возникшего вторичного иммунодефицитного состояния. Недостаточная профилактика, отсутствие полноценного лечения инфекций верхних дыхательных путей может привести к неблагоприятным последствиям во взрослом возрасте.

Одной из проблем современной медицины на данный момент является прогрессирующая резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В нашей практике мы часто встречаемся с необоснованным назначением антибактериальных препаратов многим пациентам с острыми заболеваниями верхних дыхательных путей. Нельзя забывать, респираторные заболевания, вызванные бактериальной инфекцией, встречаются не столь часто [1]. Проблема антибиотикорезистентности определяется также тем, что она затрагивает не только медицинскую область, но и сферу социальной жизни, экономическую составляющую. Широкое распространение резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов, рост осложненных форм инфекционных заболеваний

верхних дыхательных путей ведут и к увеличению стоимости лечения и к росту больничной летальности. Возрастает частота отогенных и риносинусогенных гнойно-септических и внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах [2–4].

Все чаще врачи задумываются о необходимости усиления иммунной защиты организма пациентов для предотвращения заболеваний верхних дыхательных путей, особенно в осенне-зимний период. В связи с этим интерес вызывает группа препаратов с иммунотропным эффектом, которая широко назначается терапевтами, врачами общей практики и оториноларингологами. Возникает вопрос: достаточно ли мы знаем о препаратах данной группы? При использовании иммунотропных средств мы искусственно вмешиваемся в, казалось бы, генетически наложенный и сложный морфофункциональный механизм иммунной защиты человека. Необходимость в коррекции защитной системы организма широко дискутируется. Известно, что в США нет зарегистрированных иммунотропных препаратов с доказанной клинической эффективностью. Несмотря на это, в России в настоящее время зарегистрировано более 300 коммерческих препаратов с иммуномодулирующим действием, выражающимся в активации специфического (вакцинирующий эффект) и неспецифического (иммуностимулирующий эффект) иммунитета. Так присутствует ли действительно иммуномодулирующий эффект?

Есть ли необходимость приема данных препаратов с целью профилактики, а также в составе комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей? Мы проанализировали имеющиеся данные о клинической эффективности препаратов с иммунотропной активностью на примере иммуномодуляторов.

Хотелось бы отметить, что единой утвержденной классификации иммунотропных препаратов не существует. Условно их можно разделить на 3 основные группы: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, и иммунодепрессанты [5, 6]. Иммуномодуляторы, обладающие иммунотропностью и нормализующие конкретное нарушение звена иммунной системы (Т-, В-клеточный иммунитет, фагоцитоз), относят к группе иммунокорректоров, иными словами, иммуномодуляторам «точечного действия» [7]. Современная классификация иммуномодуляторов выделяет 3 группы препаратов: экзогенные, эндогенные и химически чистые [6]. Основными представителями экзогенных иммуномодуляторов являются продукты микробного происхождения: антигены микробных клеток [8]. Создание типоспецифических вакцин для профилактики острых респираторных инфекций затруднено, так как существует огромное количество возбудителей данной группы заболеваний. Нам известны наиболее частые патогены, вызывающие острые респираторные инфекции как у детей, так и у взрослых. Разработка и использование вакциноподобных препаратов против конкретной группы патогенов для создания специфического и неспецифического иммунитета представляет большой интерес.

Препараты с иммуномодулирующим эффектом нивелируют вторичный иммунодефицит, возникающий на фоне длительно протекающего хронического заболевания верхних дыхательных путей, частых острых респираторных инфекций. Врачи общей практики, терапевты и оториноларингологи при назначении иммуномодуляторов и иммуностимуляторов не всегда получают ожидаемый эффект. Стимуляция иммунной системы с их точки зрения должна одержать верх над инфекционным процессом и привести к реконвалесценции. Нельзя забывать, что данная группа препаратов должна использоваться только в комплексе с основной патогенетической терапией. Блок соустьев околоносовых пазух, наличие искривления перегородки носа, одонтогенная инфекция и, как результат, – затянувшийся верхнечелюстной синусит, наличие у пациента рефлюкс-ассоциированной патологии ЛОР-органов – на данные моменты и многие другие клиницист должен обращать внимание в первую очередь. Грамотный подбор патогенетической терапии и проведение соответствующего хирургического лечения – ключ на пути к успеху. В данном случае речь не идет о вторичной иммунной недостаточности, и показаний к проведению иммуностимулирующей терапии нет. Затяжное течение связано с особенностями анатомии, сопутствующей патологией и другими факторами. Снижение защитных свойств иммунной системы происходит далеко не у всех пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей по данным иммунологов. Вторичная иммунная недостаточность – понятие клиническое, которое требует подтверждения анамнестическими данными и клинико-лабораторными исследованиями. Нельзя также забывать, что случайные изменения в иммунном статусе не свидетельствуют об иммунной недостаточности [9].

Мукозальный иммунитет респираторного тракта является сложным примером морфофункциональной защиты нашего организма от патогенов. Первым барьером на пути инфекции выступает перицеллюлярная слизь, вырабатываемая бокаловидными клетками и местными слизистыми железами. Она содержит бактерицидные гидролитические ферменты (лизоцим, лактоферрин), интерфероны (ИФН), секреторные антитела. Также отмечено боль-

шое содержание дефенсины – низкомолекулярных катионных пептидов, богатых цистеином и оказывающих прямое антимикробное действие. Так, например, β -дефенсины слизистых оболочек верхних дыхательных путей ингибируют синтез провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α , индуцируют дифференцировку дендритных клеток и ко-стимулирующих факторов, регулируют хемотаксис через индукцию интерлейкина (ИЛ)-8, стимулируют ангиогенез, заживление ран, апоптоз. Данный механизм позволяет эпителию сформировать и контролировать собственный биоценоз слизистой оболочки верхних дыхательных путей [10]. Мукоцилиарный транспорт позволяет элиминировать осевшие частицы и микроорганизмы, предупредить их патогенное влияние на слизистую оболочку. На уровне эпителиальных клеток и факторов неспецифического иммунитета возможна элиминация бактериальных агентов без развития воспалительной реакции [11]. Осенне-зимний период неразрывно связан с отопительным сезоном. Влажность воздуха становится низкой, что негативно сказывается на защитной функции слизистой верхних дыхательных путей. Умеренная ирригационная терапия и дополнительное увлажнение воздуха в помещении будут способствовать нормализации защитных свойств слизистой оболочки без стимуляции работы иммунной системы.

В том случае, если у пациента отмечаются частые острые вирусные инфекции, необходимо помнить об образовании очагов некроза эпителия с потерей полноценной неспецифической иммунной защиты, усилением гипериммунной реакции с присоединением воспалительного компонента. Таким образом, нивелирование воспалительной реакции будет способствовать репаративным процессам в слизистой оболочке и нормализации иммунной защиты. В данном случае рекомендовано назначение иммуномодуляторов. Отсутствие препаратов данной группы в составе комплексной терапии может стать причиной более тяжелого течения заболеваний, развития осложнений и ухудшения прогноза. Перед назначением препаратов с иммуностимулирующей терапией рекомендована консультация иммунолога для определения наличия вторичного иммунодефицита.

Для многих иммуномодуляторов отсутствуют доказательства их эффективности и безопасности при респираторных инфекциях. Назначение данных препаратов не приводит как к существенному снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями, так и уменьшению числа бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов. В свою очередь, бактериальные иммуномодуляторы обладают обоими вышеупомянутыми эффектами [12].

Препаратором из группы бактериальных иммуномодуляторов является ОМ-85, представленный под торговыми наименованиями Бронхо-Мунал и Бронхо-Ваксом и успевший зарекомендовать себя с положительной стороны. Препарат выпускается в форме капсул для взрослых с 12 лет в дозировке 7,0 мг и 3,5 мг для детей с 6 мес. Представляет собой стандартизованный лиофилизат бактериальных лизатов следующих 8 микроорганизмов, наиболее часто вызывающих патологию верхних дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*. Происходит имитация естественного хода активации иммунной системы. Препарат обладает системным действием, предназначен для перорального приема. В показаниях к применению данного препарата производитель указывает:

- в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей;
- для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита.

В исследовании с участием здоровых волонтеров было показано, что после первых 10 дней приема ОМ-85 концентрация IgA в слюне в среднем повышалась на 100% и возвращалась к первоначальному уровню через месяц. У волонтеров, которые повторили курс ОМ-85 через 1 мес, повышенная концентрация IgA в слюне сохранялась как минимум в течение 100 дней, уровень IgG и IgM в крови повышался после приема ОМ-85 на 50–100% от исходного и сохранялся как минимум в течение 149 дней [13].

Представляет интерес исследование C.Parola и соавт., в котором было подробно изучено влияние ОМ-85 на функцию дендритных клеток человека, в большом количестве содержащихся в пейеровых бляшках кишечника. ОМ-85 стимулирует синтез транскрипционного фактора NF-кВ (ядерный фактор «каппа-би»), BAFF, способствующего выживанию периферических незрелых В-лимфоцитов, индуцирующего рост, дифференцировку и гибель клеток, митоген-активируемой протеинкиназы, цитокинов (ИЛ-6, CCL2, CCL3, CCL20 и CCL22), ответственных за активацию В-клеточного иммунного ответа с последующей продукцией IgA. Препарат незначительно усиливает выработку фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β , ИФН- β_1 , ИЛ-12, ИЛ-23, APRIL, CCL4, CCL19 и CXCL10. Способствует повышению продукции Т-клеток через активацию дендритных клеток [14]. После активирующего воздействия на иммунокомпетентные клетки, расположенные в лимфоидной ткани кишечника (пейеровы бляшки), В-лимфоциты, стимулированные антигенами препаратом ОМ-85, мигрируют в респираторный тракт, где созревают в плазматические клетки, продуцируют антитела против бактерий, содержащихся в лизате.

В исследовании на мышах, зараженных вирусом гриппа, было показано, что прием препарата ОМ-85 не увеличивает продолжительность заболевания. В группе приема бактериального лизата наблюдалось наиболее быстрое снижение уровня вирусной нагрузки (на 5-й день), а также усиление выработки CD $^{8+}$ Т-лимфоцитов (на 10-й день). Через 1 нед стойкий иммунный ответ против *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae* продемонстрировали мыши, предварительно иммунизированные ОМ-85 [15].

В исследованиях у людей было установлено регуляторное влияние препарата ОМ-85 на иммунную систему. Необоснованное широкое применение антибактериальных препаратов (например, у детей) способствует снижению собственной микробной стимуляции иммунной системы. Имеет место уменьшение иммунного ответа, связанного с группой Т-хелперов 1-го типа (Th1), ответственных за клеточный иммунный ответ, реализуемый через снижение продукции цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2 и др.). Одновременно происходит усиление иммунного ответа, связанного с Th2, что может способствовать гиперпродукции IgE и развитию атопических заболеваний [16]. ОМ-85, стимулируя ИЛ-10, приводит к активации Th1-хелперов и подавляет активность клеток Th2 у мышей. Данное исследование позволило сделать вывод о переключении иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип и снижении аутоиммунных реакций [17].

Таким образом, основные эффекторные воздействия препарата ОМ-85 на иммунную систему следующие:

- повышение уровня ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ ;
- стимуляция Th1 иммунного ответа, выраженная в снижении уровня ИЛ-4 и IgE;
- увеличение фагоцитарной активности клеток за счет повышения уровня NO, O₂ адгезивных молекул;
- секреция IgA, а также IgG, IgM;
- за счет активации секреции ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-12 повышение макрофагальной и моноцитарной активности [18].

Перейдем к клиническому эффекту иммуностимулирующих препаратов. Нами было найдено большое количество отечественных и зарубежных публикаций. Хотелось бы отметить, что одним из недостатков проведен-

ных исследований была гетерогенность представленных популяций. Нами не было выявлено качественных отечественных исследований оценки эффекта иммуномодулирующей активности ОМ-85 при заболеваниях верхних дыхательных путей. Несмотря на это, зарегистрированный и используемый в Европе препарат ОМ-85 продемонстрировал хорошую иммуностимулирующую активность и безопасность. Большее количество исследований проводилось на группах детей, страдающих частыми респираторными инфекциями. В отечественной медицине используют термин «часто болеющие дети» (ЧБД). К этой категории пациентов относят: детей до 1 года – 4 и более эпизодов острого респираторного заболевания (ОРЗ) в год; детей до 3 лет – 6 и более эпизодов ОРЗ в год; детей старше 5 лет – 5 и более эпизодов ОРЗ в год [19]. С нашей точки зрения, именно у таких пациентов целесообразно использование бактериального лизата ОМ-85 с целью профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, а также в составе комплексной терапии в период острой респираторной инфекции и обострения хронических заболеваний.

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, проведенном в Швейцарии и Германии, было показано, что снижение эпизодов острых респираторных инфекций на 16% было выявлено в группе детей, принимающих ОМ-85. Авторы отметили большую клиническую эффективность препарата у детей с предшествующими 3 и более эпизодами острых респираторных инфекций в течение 5 мес [20]. Снижение острых инфекционных заболеваний ЛОР-органов было продемонстрировано также у группы пациентов, принимавших ОМ-85 в течение 90 дней с целью профилактики, – 39,5%. В период 180 дней наблюдения не было выявлено эпизодов острой инфекционной патологии, в отличие от группы контроля – 16,5%. В дополнительной системной антибактериальной терапии не нуждались 44% иммунизированных детей, в отличие от группы контроля – 23,5% [21].

Анализ данных, проведенный А.С.Колбиным, также продемонстрировал необходимость использования бактериальных лизатов в группе детей с высоким риском развития острых инфекций дыхательных путей. Также он отметил высокую безопасность приема бактериальных иммуномодуляторов [12, 22].

В нескольких испытаниях был подтвержден профилактический эффект иммуностимуляторов у детей, однако только ОМ-85 показал эффективность в профилактике и терапии хронического риносинусита у взрослых. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 284 больных с хроническим гнойным гайморитом, сравнивались следующие группы: 1-й назначался пероральный прием препаратов на основе бактериальных лизатов (ОМ-85), 2-й – плацебо в дополнение к стандартной терапии (антибиотики или муколитики). Лечение проводилось курсами по 3–10 дней в течение 3 мес. С первых дней и до конца лечения, а также по прошествии 6 мес проводилось регулярное обследование околоносовых пазух пациентов. Во время курса терапии и в последующем периоде наблюдалось уменьшение основных симптомов (головная боль, гнойные выделения из носа, кашель и отхаркивание) было статистически более значимым в группе, получавшей иммуностимуляторы по сравнению с группой плацебо. На основании результатов данного исследования пероральные формы ОМ-85 включены в Европейские рекомендации по риносинуситу 2012 г. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2012 г.) для лечения взрослых пациентов с инфекционными заболеваниями околоносовых пазух [23].

Заключение

На данный момент иммуномодуляторы на основе бактериальных лизатов являются наиболее эффективными с точки зрения доказательной базы и безопасными, что позволяет их применять у детей и взрослых. Иммуностимулирующая терапия, назначенная по показаниям и по адекватным схемам, является эффективным лечебно-профилактическим методом, позволяющим значительно сократить частоту и длительность обострений, увеличить длительность ремиссии и снизить потребность в антибактериальной терапии.

Иммуномодуляторы не должны назначаться здоровым людям. Данные препараты применяются преимущественно вместе с основной симптоматической и этиотропной терапией, а также в качестве профилактического средства у людей с клиническими проявлениями вторичного иммунного дефицита. Препаратором выбора может стать ОМ-85, имеющий удобные формы выпуска как для взрослых, так и для детей. В тех учреждениях, где имеется возможность консультации аллерголога-иммунолога, предпочтительно направить больного к специалисту, который определит показания к назначению адекватной иммунотропной терапии и оценит ее эффективность.

Литература/References

1. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O et al. Viruses and Bacteria in the Etiology of the Common Cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (2): 539–42.
2. Gulliford MC, Dregan A, Moore MV et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. Published online 2014 Oct 27. DOI: 10.1136/bmjjopen-2014-006245
3. Little P, Stuart B, Francis N et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* 2013; 382 (9899): 1175–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60994-0
4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365 (9459): 579–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0
5. Воробьев А.А. Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине. Вестн. РАМН. 2002; 4: 3–6. / Vorob'ev A.A. Immunomodulatory: principy klassifikacii i strategija primenjenija v medicine. Vestn. RAMN. 2002; 4: 3–6. [in Russian]
6. Машковский М.Д. Препараты, корректирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры). В кн.: Лекарственные средства (Пособие для врачей). Часть II. М.: Медицина, 1993. / Mashkovskij M.D. Preparaty, korrigirujushhie processy imuniteta (immunomodulatory, immunokorrektory). V kn.: Lekarstvennye sredstva (Posobie dlja vrachej). Chast' II. M.: Medicina, 1993. [in Russian]
7. Немировская Т.И., Ковтун В.П., Абрамцева М.В. и др. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2014; 3 (51): 19–26. / Nemirovskaja T.I., Kovtun V.P., Abramceva M.V. i dr. Immunomodulatory bakterial'noj prirody, zaregistrirovannye v Rossiskoj Federacii. Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie. 2014; 3 (51): 19–26. [in Russian]
8. Хайтов Р.М., Пингин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клин. медицина. 1996; 74 (8): 7–12. / Haitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulatory i nekotorye aspekty ih klinicheskogo primeneniya. Klin. medicina. 1996; 74 (8): 7–12. [in Russian]
9. Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в общеклинической практике. Когда, кому, зачем? Доктор.Ру. 2015; 7 (108): 5–10. / Luss L.V. Mesto immunomoduljatorov v obshheklinicheskoy praktike. Kogda, komu, zachen? Doktor.Ru. 2015; 7 (108): 5–10. [in Russian]
10. Быкова В.П., Баhtин А.А. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей – связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета. Рос. ринология. 2016; 1. DOI: 10.17116/rosrino201624143-49 / Bykova V.P., Bahtin A.A. Jepitelial'nye struktury slizistyh obolochek verhnih dyhatel'nyh putej – svyazujushhee zveno vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta. Ros. rinologija. 2016; 1. DOI: 10.17116/rosrino201624143-49 [in Russian]
11. Schneider DS, Ayres JS. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (11): 889–89.
12. Колбин А.С. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины. Педиатр. фармакология. 2007; 4 (3): 26–34. / Kolbin A.S. Primenenie immunostimuljatorov pri ostryh infekcijah dyhatel'nyh putej u detej. Zarubezhnyj opyt – vzglijad s pozicij dokazatel'noj mediciny. Pediatr. farmakologija. 2007; 4 (3): 26–34. [in Russian]
13. Mauel J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. *Respiration* 1994; 61 (1): 8–15.
14. 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). DOI: 10.1371/journal.pone.0082867
15. Pasquali C, Salami O, Taneja M et al. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 41.
16. Малахов А.Б., Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Эффективность и безопасность бактериальных лизатов при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у детей (обзор литературы). Практ. пульмонология. 2016; 3: 44–9. / Malahov A.B., Dronov I.A., Shahnazarova M.D. Jeffektivnost' i bezopasnost' bakterial'nyh lizatov pri recidivirujushhih infekcijah dyhatel'nyh putej u detej (obzor literatury). Prakt. pul'monologija. 2016; 3: 44–9. [in Russian]
17. Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol* 2011; 4 (1): 53–65.
18. Fernando De Benedetto, Gianfranco Sevieri. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8 (1): 33. DOI: 10.1186/2049-6958-8-33
19. Альбиккий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов: Медицина, 1986. / Al'bickij V.Yu., Baranov A.A. Chasto boleznye deti. Kliniko-social'nye aspekty, puti ozdorovlenija. Saratov: Medicina, 1986. [in Russian]
20. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with acute recurrent infections of the upper respiratory tract. *Chest* 2002; 122: 2042–9.
21. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration* 1991; 58: 150–4.
22. Карапулов А.В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности. Дет. инфекции. 2012; 11 (3): 62–4. / Karapulov A.V. Immunomodulacija pri respiratornyh infekcijah: ot ponimanija celej i mehanizmov dejstvija k klinicheskoy jeffektivnosti. Det. infekcii. 2012; 11 (3): 62–4. [in Russian]
23. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullo J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50 (23): 1–298.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косиков Сергей Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: serkosykov@yandex.ru
Бубнова Ксения Николаевна – аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: bubnova_kn@bk.ru