

В.В. Черников

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование топического иммуномодулятора для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей

Contacts:

Vladislav Chernikov, Candidate of Medical Science, pediatrician of the department of recovery treatment of children with perinatal pathology of the Scientific Center of Children's Health of the Russian Academy of Medical Science, senior research associate of the laboratory of medical social problems of health protection of children of the Scientific Center of Children's Health of the Russian Academy of Medical Science

Address: Lomonosov Av., 2/62, Moscow, 119991, **Tel.:** (499) 134-01-67, **e-mail:** vladfirst1@gmail.com

Article received: 24.07.2012, **Accepted for publication:** 03.08.2012

В статье описано действие бактериальных лизатов на иммунную систему ребенка, целью которого является повышение сопротивляемости организма к возбудителям респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Представлен краткий обзор исследований безопасности и эффективности препарата для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний. Отмечена хорошая переносимость иммуномодулятора детьми всех возрастных групп. Лечебное действие препарата проявляется в укорочении сроков заболевания и снижении частоты осложнений острых респираторных инфекций. Благодаря иммуномодулирующему эффекту бактериальные лизаты целесообразно включать в комплексную терапию и реабилитацию детей с острыми респираторными инфекциями и другими бронхолегочными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, иммунная система, иммунный ответ, острые респираторные инфекции, бактериальные лизаты, иммуномодуляторы.

Иммунная система — одна из интегративных систем организма, она обеспечивает поддержание гомеостаза в условиях постоянного изменения влияния факторов внешней и внутренней среды. Иммунная система отвечает за поддержание антигенного гомеостаза в течение жизни человека, включая не только контроль проникновения чужеродных микроорганизмов, но и генетической однородности клеточных популяций самого организма, т.е. противоопухолевую защиту. Иммунитет можно описать как комплекс специфических защитных реакций, обеспечивающий контроль

антигенного состава внутренней среды организма и формирование специфической иммунологической памяти. Специфичность защитных реакций — способность иммунной системы отличать один антиген от другого и осуществлять развитие ответа, основанного на биологии каждого конкретного антигена. При этом под антигеном (АГ) обычно понимают молекулярные структуры, распознаваемые рецепторами лимфоцитов, способные инициировать формирование иммунного ответа и вступать в реакцию с продуктами этого ответа [1].

V.V. Chernikov

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

Topical immunomodulator in prophylaxis and treatment of acute respiratory infections in children

The bacterial lysates mechanism of action on the children immune system increasing the organism resistance against upper respiratory tract infections is described in this article. The authors represent a short review of safety and efficacy trials of the drug for acute respiratory diseases prophylaxis and treatment. The good tolerance of the drug was confirmed in all age groups. The therapeutic action of the drug consists of shortening of the disease duration and lowering of the acute respiratory infections complications rate. Due to their immunomodulation effect it is reasonable to include the bacterial lysates into the treatment and rehabilitation of children with acute respiratory infections and other bronchial and lung diseases.

Key words: children, immune system, immune response, acute respiratory infections, bacterial lysates, immunomodulators.

Нарушения в одном или нескольких звеньях иммунной системы могут приводить к развитию рецидивирующих инфекций. Нарушения клеточного иммунитета во многом обуславливают развитие осложнений после вирусных заболеваний. В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, естественные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины [1]. Факторы клеточного иммунитета действуют преимущественно против микроорганизмов, которые выживают в фагоцитах, и микроорганизмов, поражающих другие клетки. Система клеточного иммунитета особенно эффективна в отношении клеток, инфицированных вирусами. Нарушения гуморального иммунитета предрасполагают к рецидивирующим гнойным инфекциям (отит, синусит, пневмония, менингит). Возбудителями их служат различные микроорганизмы, такие как пневмококки, стрептококки, гемофильная палочка. Их фагоцитоз возможен только после опсонизации антителами. Функцию опсонингов могут выполнять антитела или комплемент. Антитела взаимодействуют с антигенами патогенов, фрагментами Fa и Fb, а фрагмент Fc может быть связан специфическими рецепторами фагоцитов [2]. Компоненты комплемента (C₁–C₄) последовательно вступают во взаимодействие с бактериями, покрытыми антителами. Отсутствие специфических антител значительно замедляет опсонизацию, захват и разрушение патогенных микроорганизмов.

Слизистая оболочка в силу своего топографического положения — первый барьер, защищающий респираторный тракт от проникновения инфекции, поэтому она первой подвергается атаке патогенов и взаимодействует с АГ. Иммунная защита слизистой оболочки обеспечивается многими факторами. Верхний слой слизистой оболочки верхних дыхательных путей покрыт слизью, в состав которой помимо муцинов входят антибактериальные защитные факторы: лизоцим, лактоферрин, дефенсины, миелопероксидаза, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента и др., а также иммуноглобулины классов А, М и G. Слизь и ее компоненты образуются за счет секрета мелких желез, расположенных в подслизистой оболочке, а также работы одноклеточных желез эпителия — бокаловидных клеток. В пределах эпителиального пласта и непосредственно под ним имеется как минимум 2 популяции клеток, способных к презентации АГ. К их числу относятся антиген-презентирующие клетки, лежащие у базальной мембраны (их аналогом в коже являются клетки Лангерганса), и клетки, осуществляющие транспорт неизмененного или процессированного АГ с поверхности эпителиального пласта (их аналогом в кишечнике являются т.н. М-клетки). Вероятно, способностью презентовать АГ обладают и обычные реснитчатые эпителиоциты, которые не являются профессиональными антиген-презентирующими клетками, но под действием цитокинов, главным образом интерферона γ (ИФН γ), могут приобретать такую способность [1]. Важным фактором неспецифической резистентности слизистой оболочки является мукоцилиарный клиренс, связанный с работой ресничек эпителиоцитов. Частота и амплитуда движения ресничек напрямую зависят от физико-химических свойств слизи,

главным образом от ее вязкости и содержания в ней муцина — компонента, обеспечивающего двухслойность слизи и ее свойства как ньютоновской жидкости [3]. При развитии воспаления слизистая оболочка становится проницаемой, в связи с чем инфекционные агенты легко проникают через нее в кровь, где в защиту уже вовлекаются другие неспецифические факторы — цитокины и комплемент [4].

В результате действия различных факторов риска бактериальные и вирусные патогены успешно преодолевают все барьеры и проникают во внутреннюю среду организма, тем самым вызывая заболевание. Среди этих факторов, например, многочисленные вредные вещества, содержащиеся в воздухе, а также его высокая влажность и холод. Холод — причина выраженной зимней сезонности острых респираторных заболеваний. Также к неблагоприятным факторам можно отнести хроническое повреждение слизистой оболочки в результате рецидивирующих воспалительных процессов, отчего в области повреждения возникает застой слизи, повышается вязкость секрета, что затрудняет отток, ослабляет его функцию и способствует развитию местной инфекции. У детей причиной частых респираторных инфекций может также быть незрелость иммунной системы в целом. Важный фактор ослабления защитных реакций — различные сопутствующие заболевания. Несмотря на проводящуюся профилактическую работу, инфекционная заболеваемость среди детей растет в основном за счет острых респираторных инфекций. Удельный вес этих инфекций в структуре первичной заболеваемости детского населения составляет около 60% [5]. Однако частота госпитализаций с данной патологией составляет примерно 35% [6]. В структуре детской смертности на долю инфекционных заболеваний приходится до 40% общего числа умерших детей в возрасте до 1 года [7].

Для профилактики и лечения инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей ежегодно создают и внедряют в практику врача новые лекарственные и иммунобиологические препараты. В настоящее время зарегистрировано около 600 препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом, созданных более чем в 50 странах мира [8]. К группе таких препаратов относят т.н. бактериальные вакцины, представляющие собой бактериальные лизаты (оказывают вакцинирующее действие); мембранные фракции (стимулируют неспецифическую резистентность организма); препараты, состоящие из бактериальных рибосом, стимулированные мембранными фракциями (оказывают как вакцинирующее действие, так и стимуляцию неспецифической резистентности организма).

Особый интерес к местным бактериальным лизатам вызван их широким спектром действия во входных воротах инфекции, влиянием на специфический и неспецифический ответ слизистых оболочек верхних дыхательных путей при почти полном отсутствии действия на системный иммунитет (в исследованиях показано, что уровень сывороточных АГ практически не изменялся). Бактериальные лизаты усиливают презентацию бактериальных АГ, секрецию противовоспалительных цитокинов,

способствуют продуктивному завершению антибактериального гуморального иммунного ответа и формированию иммунологической памяти, что имеет существенное профилактическое значение. Данная стратегия выгодна еще и тем, что секретируются противовирусные антитела, а ликвидация вирус-инфицированных клеток эффективно осуществляется NK-клетками. У больных atopическими заболеваниями бактериальные лизаты способны повышать активность Tx_1 , таким образом способствуя снижению продукции IgE и уменьшению степени выраженности клинических проявлений аллергического процесса [9]. Эти несомненные преимущества терапии бактериальными лизатами позволяют с новых позиций осветить некоторые аспекты иммуномодулирующей терапии применительно к слизистым оболочкам.

Удачным примером использования бактериальных лизатов может послужить применение иммуномодулирующего респираторного спрея ИРС 19 для профилактики и лечения острых и хронических рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и бронхов [10]. Препарат является местным иммуномодулятором, применяется в виде интраназального спрея. В его составе присутствуют АГ всех основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей. При этом методика лизирования микроорганизмов позволяет сохранить их антигенные и иммуногенные свойства. Эти АГ непатогенны, однако их состав, количество и свойства обеспечивают достоверный устойчивый эффект у взрослых и детей при профилактике и лечении ринитов, синуситов, ларингитов, трахеитов, фарингитов, ринофарингитов, тонзиллитов, бронхитов. Топический иммуномодулятор предназначен для ингаляционного введения через носовые ходы. Путь введения через слизистую оболочку верхних дыхательных путей был выбран с учетом специфических анатомических, физиологических и иммунологических условий в носоглотке. Слизистая оболочка в этой области чрезвычайно интенсивно кровоснабжается и содержит множество лимфатических сосудов. Будучи очень активной физиологически, она может стать входными воротами для большинства возбудителей инфекции и служить местом их сбора в случае врожденной или приобретенной иммунной недостаточности. Именно поэтому ценным свойством описываемого препарата является его способность чрезвычайно быстро проникать через слизистую оболочку, вызывая в ней немедленную мобилизацию защитных механизмов и запуская эффективную продукцию антител. Оптимальным условием, определяющим эффективность препарата, является и его форма выпуска — спрей, при распылении которого создается равномерный слой лекарственного средства на слизистой оболочке. Топический лизат обладает двойным эффектом: лечебным и профилактическим. Лечебный эффект реализуется через неспецифические факторы местной защиты, которые начинают вырабатываться в течение первых часов от начала применения. Увеличение числа плазматических (антителообразующих) клеток в слизистой оболочке и выработка специфических sIgA происходит на 2–4-е сут, они усиливают лечебное действие и обеспечивают профилактический эффект, который может сохраняться до 3–4 мес [11].

Интраназальное введение бактериальных АГ (в т.ч. рибосомальной фракции и фрагментов клеточных стенок) повышает функциональную активность фагоцитирующих клеток. Этот результат важен как сам по себе, поскольку фагоцитоз является фактором неспецифической защиты, так и с позиции усиления реакций иммунитета. Именно с процесса фагоцитоза начинаются презентация АГ и развитие специфического иммунного ответа. В формирующийся иммунный ответ в этом случае вовлекаются не только бактериальные АГ, содержащиеся в описываемом препарате, но и потенциальные возбудители заболевания (в случае применения иммуномодулятора в ходе лечения). Как известно, за счет суммирования продукции иммуномедиаторов иммунный ответ на несколько АГ носит гораздо более мощный характер, чем на любой из этих АГ в отдельности. Ингаляционный путь введения и нанесение бактериальных лизатов на поверхность слизистой оболочки определяют внеклеточную локализацию АГ. В этом случае создаются предпосылки для развития гуморального иммунного ответа, что сопровождается повышением продукции интерлейкина (ИЛ) 4 и формированием плазматических клеток, секретирующих антитела.

Особенно важной как для фундаментальной, так и для клинической иммунологии представляется оценка влияния изучаемого препарата на соотношение концентрации ИЛ 4 и ИФН γ , которое, по всей вероятности, играет важнейшую роль в формировании пути иммунного ответа и переключении классов синтезируемых антител: если присутствие ИФН γ связывают прежде всего с развитием клеточно-опосредованных форм иммунного ответа (противовирусного и хронического воспаления), то ИЛ 4 приводит к развитию гуморального ответа, направленного в первую очередь против внеклеточных бактериальных АГ и токсинов. Кроме того, в присутствии ИФН γ происходит переключение классов синтезируемых антител с IgM на IgG₁ и IgG₃, в то время как наличие ИЛ 4 (а также трансформирующего фактора роста β) ведет к переключению синтеза с IgM на IgA и IgE. Этот подход начали использовать в иммунологии ЛОР-заболеваний не так давно, однако он представляется весьма перспективным. Вовлечение в иммунный ответ лимфоидных структур, связанных со слизистыми оболочками, предопределяет преимущественную секрецию IgA-антител, но не антител других классов. Однако усиление синтеза и секреции IgA, который после перехода через клетки эпителия слизистой оболочки становится секреторным (sIg), имеет еще одно важное следствие: происходит ослабление синтеза IgE, с которым связаны формирование состояния гиперчувствительности и аллергизация. Следовательно, усиленный синтез IgA и продуктивный иммунный ответ снижают риск сенсибилизации организма микробными и вирусными АГ. В этом может состоять механизм десенсибилизирующего эффекта бактериальных лизатов.

Тяжелые и частые инфекции верхних дыхательных путей в детском возрасте во многих случаях приводят к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формированию невротических реакций, хронизации инфекционного процесса, социальной дезадаптации ребенка и ухудшению качества жизни. Особенно выраженным бывает снижение работоспо-

способности, что отрицательно сказывается на школьной успеваемости и на занятиях спортом. Частые острые респираторные инфекции свидетельствуют о еще недостаточно сформировавшейся иммунной системе, которая может нормально созреть только в условиях постоянного «учебного процесса». Поскольку мир, окружающий ребенка, становится все «стерильнее» (нарушение состава физиологической бактериальной флоры под действием антибиотиков, развитие гигиены внешней среды), этот «учебный процесс» должен быть поддержан введением местных бактериальных лизатов в профилактических целях. Острые респираторные инфекции являются наиболее частой патологией раннего и дошкольного возраста. С началом посещения детских дошкольных учреждений респираторная заболеваемость резко возрастает, так что на первом году «организованной жизни» практически 50% детей переносит 6 и более эпизодов острой респираторной инфекции. В это же время формируется и группа часто болеющих детей. Несмотря на то, что на 2–3-м году посещения детских дошкольных учреждений заболеваемость снижается, 10–15% детей так и остаются в этой группе. Часто болеющие дети — не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, не имеющих стойких органических нарушений в них [12]. Критерии отнесения детей к группе часто болеющих предложены А. А. Барановым и В. Ю. Альбицким [13].

Препарат разрешен к применению у детей с 3-месячного возраста, и его можно использовать без опасений как для лечения заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, так и с профилактической целью. В зимние месяцы к иммунной системе предъявляются, как правило, особенно высокие требования. Опасность повышения частоты инфекций дыхательных путей в эту пору бывает особенно велика. В связи с этим уже осенью следует проводить заблаговременную профилактику с целью создания эффективной защитной системы для верхних дыхательных путей, т.е. в самом центре возможной инвазии патогенными микроорганизмами. Это мероприятие не только служит в пользу сохранения здоровья больного, но и дает значительный экономический эффект. Одной из наиболее эффективных мер профилактики инфекционных болезней в настоящее время считается специфическая иммунопрофилактика. Однако, например, антигенный дрейф, а также мутации фрагментов РНК вируса гриппа не могут обеспечить адекватную специфическую иммунопрофилактику с помощью существующих вакцин, что в свою очередь может приводить к подъему заболеваемости до масштабов эпидемии и пандемии. В связи с этим становится понятным, что максимальный профилактический эффект достигается при умелом сочетании вакцинации против основных возбудителей респираторных и бактериальных инфекций и препаратов неспецифической иммунопрофилактики. Профилактика посредством описываемого иммуномодулятора и противогриппозная вакцинация могут проводиться одновременно.

В работах отечественных исследователей показана высокая эффективность препарата в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Н. А. Коровиной и соавт. (2009) была оценена эффективность препарата у 24 часто болеющих детей в возрасте 3–6 лет, страдающих хроническими заболеваниями носоглотки (аденоидиты, тонзиллиты), находящихся на санаторном лечении. Проводился 2-недельный профилактический курс топическим иммуномодулятором. Была отмечена возможность использования препарата в качестве экстренной иммунопрофилактики острой респираторной инфекции. Установлено, что добавление препарата к базисной восстановительной терапии (климатотерапия, режим дня и питания, диета, поливитамины, ЛФК, массаж, физиотерапия) снижает частоту острых респираторных инфекций в 1,87 раз, рецидивы хронических заболеваний ЛОР-органов — в 2,8 раз, частоту использования системных антибиотиков — в 2,1 раза. Отмечено, что профилактическое назначение препарата сопровождалось снижением уровня внутрисанаторной заболеваемости и повышалось качество восстановительного лечения [10]. В другом открытом контролируемом рандомизированном исследовании авторами было изучено использование ИРС 19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Исследование проводилось в группе из 50 детей в возрасте 3,5–5 лет. Основную группу составили 22 ребенка, которым помимо общих оздоровительных мероприятий назначали 2-недельный курс топическим бактериальным лизатом. Установлено, что до 90% детей с рекуррентными респираторными заболеваниями имеют сдвиги в интерфероновом статусе. Наиболее часто выявлялись нарушения, характеризующиеся снижением индуцированной продукции ИФН α и/или ИФН γ при нормальном уровне сыровоточного ИФН. Применение топического иммуномодулятора привело к нормализации интерферонового статуса более чем у 1/2 часто болеющих детей, тогда как в контрольной группе это отмечено только у 1/3 обследованных ($p < 0,05$). Анализ результатов проспективного наблюдения за детьми с рекуррентными респираторными заболеваниями свидетельствовал о сохранении положительного эффекта действия препарата на протяжении 9–12–15 мес. Установлено, что в течение первого года мониторинга частота острых респираторных инфекций у детей в основной группе была в 1,48 раз ниже по сравнению с контрольной. Также применение топического иммуномодулятора позволило сократить частоту назначения антибиотиков в 3,1 раза [11].

В работе Л. С. Намазовой и соавт. (2007) было показано влияние топических лизатов на цитокиновый статус у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах. Под наблюдением находились дети в возрасте от 6 до 14 лет, проживающие в Москве, Красноярске (Россия) и Баку (Азербайджан). Дети были разделены на 2 группы, по 60 человек в каждой: контрольная группа получала симптоматическую терапию по поводу острой респираторной инфекции, а основной группе к симптоматической терапии добавляли местный иммуномодулятор. Было установлено, что в иммунной системе

часто болеющих детей мегаполисов имело место повышение интенсивности выработки ИЛ 4 и 8 и снижение содержания ИФН γ . По окончании 20-дневного курса лечения отмечалось повышение концентрации ИФН γ и снижение ИЛ 4 и 8, тогда как в контрольной группе данных изменений не наблюдалось. Также было показано, что на фоне проводимой терапии иммуномодулятором в 2 раза быстрее купировались симптомы ринита, дети в 2 раза реже болели острыми респираторными инфекциями, а количество пропусков школьных занятий сократилось в 4 раза [14].

И. Н. Лыткиной и соавт. (2009) была продемонстрирована эффективность использования описываемого препарата у детей с отягощенным соматическим и неврологическим анамнезом. Исследование проводили у детей из Дома ребенка № 2 г. Москвы. Курс неспецифической иммунопрофилактики провели 80 детям в возрасте от 3 мес до 3 лет в течение 2 нед. В качестве «внутренней» контрольной группы выступали дети из того же дома ребенка (31 человек), а «внешней» контрольной группой стали воспитанники Дома ребенка № 6 (49 человек). В ходе исследования было отмечено, что заболеваемость среди детей, получавших препарат, была в 3 раза ниже, чем среди детей, не получавших его. Так, во «внутренней» группе контроля заболеваемость была 100%, во «внешней» группе — 95,5 на 100 человек. Одновременно с этим были рассмотрены экономические параметры, которые позволили сопоставить затраты на применение препарата с экономическим ущербом. Экономическая польза от применения препарата составила 19 200 руб. [15].

В Детской городской клинической больнице № 1 г. Твери было проведено клиническое исследование профилактического применения изучаемого препарата у детей, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями с преимущественным поражением ЛОР-органов [16]. Основную группу составили 40 детей (25 мальчиков и 15 девочек), получавших профилактическое лечение бактериальным лизатом в течение 2 нед. Контрольная группа — 30 человек (15 мальчиков и 15 девочек), не получавшие препарат. Возраст детей — 3–14 лет. Нозологии: риносинусит, хронический тонзиллит, аденоидит. Оценка эффективности проводилась через 4 мес от начала терапии. Результаты показали, что применение препарата привело к снижению частоты рецидивов респираторных инфекций в основной группе в 3 раза по сравнению с контрольной, с 3,5 до 1,2 ($p < 0,001$), длительность заболевания снизилась с 33,6 до 7,5 дней (более чем в 4 раза). На фоне приема иммуномодулятора детям основной группы приходилось назначать антибактериальную терапию в 47,5% случаев, тогда как в контрольной группе антибиотики назначались 70% детей.

С. И. Малаховой и соавт. (2011) проведена работа по клинко-микробиологическому обоснованию применения топического иммуномодулятора у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями. Наблюдали 66 детей в возрасте 3–7 лет (42 мальчика и 24 девочки) с рецидивирующими (4–6 и более раз в год) инфекционно-воспалительными болезнями респираторного тракта.

В структуре заболеваемости ведущее место занимали рецидивирующие инфекции респираторного тракта (55%), а также заболевания ЛОР-органов (52,5%) и инфекции мочевыводящих путей (19%). В ходе исследования были изучены факторы секреторного иммунитета в слюне. До начала лечения отмечался двукратный подъем общего sIgA, депрессия активности системы комплемента (C_1 - и C_5 -компонентов) на фоне отсутствия достоверного изменения количества общего белка, муцина и активности лизоцима. При бактериологическом исследовании слизистой оболочки превалировала кокковая флора (условно-патогенные стафилококки — 61,0%, стрептококки — 79,9%), 1/4 которых была устойчива к воздействию антибиотиков. Курс приема препарата в профилактической дозе составил 30 дней. Клинический эффект оценивали через 1 год от начала лечения путем анкетирования 52% пациентов: у 96% детей он был отмечен как хороший или удовлетворительный. Лабораторная картина была оценена сразу после лечения. После проведенного курса терапии продолжительный клинический эффект проявлялся достоверным снижением числа обострений респираторных инфекций в 2,5–3 раза, уменьшением длительности каждого эпизода в 1,35–1,42 раза, снижением суммарной продолжительности эпизодов в течение года в 3,1–3,6 раза. Были получены данные о нормализующем влиянии исследуемого препарата на показатели секреторного иммунитета: достоверно увеличился уровень общей активности системы комплемента и в отдельности C_2 -компонента, а также зафиксировано увеличение числа корреляционных связей между изучаемыми иммунологическими показателями слюны C_2 – C_4 и C_2 – C_5 . Также после курса лечения топическим иммуномодулятором отмечалось уменьшение обсемененности слизистой оболочки и возрастание чувствительности выделенных штаммов бактерий к антибактериальной терапии. Установлено сокращение в 3–5 раз частоты применения антибактериальных препаратов [17].

Авторы отмечали хорошую переносимость иммуномодулятора детьми всех возрастных групп. Развитие в некоторых случаях транзиторной ринореи не следует расценивать как побочное действие. Под действие лизатов бактерий происходит естественная защитная реакция эпителиоцитов, которая сопровождается продукцией слизистого секрета, что дополнительно способствует более быстрой элиминации бактерий и вирусов из организма [18].

Таким образом, приведенные результаты исследований свидетельствуют о клинической безопасности и эффективности топического иммуномодулятора ИРС 19 как для лечения, так и для профилактики острых респираторных инфекций, уменьшения числа рецидивов болезней ЛОР-органов, в т. ч. у часто болеющих детей. Выраженное лечебное действие проявляется в укорочении сроков заболевания и снижении частоты осложнений острых респираторных инфекций. Благодаря их иммуномодулирующему эффекту, бактериальные лизаты целесообразно включать в комплексную терапию и реабилитацию детей с острыми респираторными инфекциями и другими бронхолегочными заболеваниями.

REFERENCES

1. Roitt I., Male D., Brostoff J. Immunologiya — Immunology. Transl from Eng. *M.: Logosfera*. 2007.
2. Parham P. The Immune System. *New York: Garland Science Publishing*. 2005.
3. Zakharova G.P., Yanov Yu.K., Shabalin V.V. *Mukotsiliarnaya sistema verkhnikh dykhatel'nykh putey* [Mucociliary System of the Upper Respiratory Airways]. SPb. 2010. 358 p.
4. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology]/ Ed. Baranov A.A., Khaitov R.M. The 3rd ed., rev. and enl. *M.: Soyuz pediatrov Rossii*. 2011. 256 p.
5. *Zdravookhraneniye v Rossii 2009. Statisticheskiy sbornik* [Health Care in Russia 2009. Statistical Collection] *M.: Goskomstat Rossii*. 2009. 60 p.
6. *Osnovnyye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnost sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v RF* [Main Indicators of Health of Mother and Child, Activity of Security Service of Childhood and Obstetric Aid in the Russian Federation]. *M.* 2006. 156 p.
7. WHO Weekly Epidemiological Record. 12 January 2007. *World Health Organization*. 2007; 82 (1/2): 93–104.
8. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii (RLS). Entsiklopediya lekarstv* [Register of Medicines of Russia (RMR). Encyclopedia of Drugs]. The 19th ed./Ch. ed. Vyshkovskiy G.L. *M.: RLS-2011*. 2010. 1368 p.
9. Karaulov A.V., Likov V.F. *Immunoterapiya respiratornykh zabolevaniy* [Immunotherapy of Respiratory Diseases]. *M.* 2004. Pp. 19.
10. Korovina N.A., Ivanov V.A., Zaplatnikova L.V. and others. *Pediatrija — Pediatrics*. 2009; 6: 116–121.
11. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V. and others. *Pediatrija — Pediatrics*. 2009; 5: 104–109.
12. Tatochenko V.K. *Prakticheskaya pul'monologiya detskogo vozrasta (spravochnik)* [Practical Pulmonology of Children's Age (Reference Book)]. *M.* 2000. 89 p.
13. Al'bitskiy V.Yu., Baranov A.A. *Chasto boleyushchiye deti: kliniko-sotsial'nyye aspekty. Puti ozdorovleniya* [RRI Children: Clinical Social Aspects. Health Improvement Ways]. *Saratov*. 2003.
14. Namazova L.S., Botvin'yeva V.V., Torshkhoyeva R.M. and others. *Detskiye infektsii — Pediatric Infections*. 2007; 2: 49–52.
15. Lytkina I.N., Pisareva V.A., Ivanenko T.N. and others. *Pediatricheskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2009; 6 (5): 65–69.
16. Yabloneva V.N. *Detskaya otolaringologiya — Pediatric Otolaryngology*. 2012; 2: 48–50.
17. Malakhova S.I., Kirillov Ye.S. *Detskiye infektsii — Pediatric Infections*. 2011; 3: 51–54.
18. Kladova O.V. and others. *Detskiye infektsii — Pediatric Infections*. 2006; 4: 51–54.