УДК [616.21-022.6-08-059-06-084-085+615.33]-053.2-056.54
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.64.58.004

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ ОМ-85 В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Ирина Максимовна Косенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация:
Ирина Максимовна Косенко — к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. E-mail: ikos2511@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4353-7273 SPIN: 4654-9272

Для цитирования: Косенко И.М. Бактериальный лизат ОМ-85 в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей (обзор литературы) // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 3. С. 27–37. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.64.58.004

Поступила: 10.06.2024 **Одобрена: 15.07.2024** **Принята к печати: 10.09.2024**

Резюме. Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей — одна из наиболее актуальных и пока не решенных проблем современной педиатрии. Особое место в терапии этих инфекций занимают иммуностимуляторы. Эти лекарственные препараты призваны нивелировать имеющиеся нарушения иммунного ответа при заболевании, что особенно актуально для часто и длительно болеющих пациентов. Одним из перспективных направлений в повышении эффективности профилактики и терапии острых респираторных инфекций является применение иммуностимуляторов микробного происхождения. Среди них наиболее изученная группа — бактериальные лизаты. Обзор имеющихся научных публикаций посвящен анализу эффективности и безопасности применения бактериального лизата ОМ-85 в комплексной терапии и профилактике острых инфекций дыхательных путей у детей. ОМ-85 признан наиболее изученным в настоящее время иммуностимулирующим средством, эффективность и безопасность которого делают его ценным инструментом для оптимизации лечения рецидивирующих респираторных инфекций.

Ключевые слова: *рецидивирующие респираторные инфекции, часто и длительно болеющие дети, терапия, бактериальный лизат ОМ-85*

BACTERIAL LYSATE OM-85 IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN FREQUENTLY AND LONG-TERM ILL CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

© Irina M. Kosenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:
Irina M. Kosenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. E-mail: ikos2511@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4353-7273 SPIN: 4654-9272

For citation: Kosenko IM. Bacterial lysate OM-85 in the prevention and treatment of acute respiratory infections in frequently and long-term ill children (literature review). Children's Medicine of the North-West. 2024;12(3):27–37. DOI: https://doi.org/ 10.56871/CmN-W.2024.64.58.004

Received: 10.06.2024 **Revised: 15.07.2024** **Accepted: 10.09.2024**

Abstract. Recurrent respiratory tract infections in frequently and long-term ill children are one of the most pressing and yet unresolved problems of modern pediatrics. Immunostimulants occupy a special place in the treatment of these infections. These medications are designed to neutralize existing disturbances in the immune response during the disease, which is especially important for patients who are often and long-term ill. The use of immunostimulants of microbial origin is one of the promising directions in increasing the effectiveness of the prevention and treatment of acute respiratory infections. Bacterial lysates are the most studied group among

them. A review of available scientific publications is devoted to the analysis of the effectiveness and safety of the use of bacterial lysate OM-85 in complex therapy and prevention of acute respiratory tract infections in children. OM-85 is recognized as the most studied immunostimulating agent currently, the effectiveness and safety of which make it a valuable tool for optimizing the treatment of recurrent respiratory infections.

Keywords: *recurrent respiratory infections, frequently and long-term ill children, therapy, bacterial lysate OM-85*

Большинство случаев острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) в детском возрасте протекает нетяжело и без осложнений. В то же время возможно развитие тяжелого заболевания и серьезных осложнений, особенно у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном (наличием хронических заболеваний легких и сердца, иммунодефицита, сахарного диабета и ряда других состояний) [1]. Особую группу представляют дети с рецидивирующими (рекуррентными) ОИДП, у которых частота и длительность респираторных инфекций повышены. Часто и длительно болеющие дети (ЧДБ) — одна из наиболее актуальных и пока не решенных проблем современной педиатрии, переросшая в социально значимую проблему, которая ухудшает психологический статус ребенка, снижает общее состояние здоровья детей и приводит к «хроническим больничным листам» [2]. В 40% случаев к 7–8 годам у ЧДБ детей формируется хроническая патология, при этом риск хронизации прямо пропорционален увеличению кратности эпизодов острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение года [3].

Иммунная система ЧДБ находится в состоянии крайней напряженности процессов иммунного реагирования с нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Результатом длительного, массивного антигенного воздействия на организм ребенка и фактором высокого риска развития как местных (присоединение бактериальной инфекции), так и общих (формирование иммунной патологии) осложнений являются выраженные полиморфные изменения в виде комбинированных (96,5%) и изолированных (3,5%) дефектов Т-клеточного, гуморального иммунитета, системы нейтрофильных гранулоцитов, а также нарушение способности лейкоцитов к продукции интерферонов [4]. Помимо грубых нарушений иммунитета, описано огромное количество селективных иммунодефицитов транзиторного или постоянного характера [5, 6]. Клинико-иммунологический анализ позволяет утверждать, что выявленные изменения иммунной системы способствуют частому повторению эпизодов острых респираторных инфекций и возникновению осложнений [4].

В последние десятилетия неуклонно растет частота аллергических заболеваний, в том числе с поражением респираторного тракта, которые нередко ассоциируются с рецидивирующим характером респираторных инфекций. Симптомы респираторной атопии могут как мимикрировать под симптомы респираторной инфекции, так и быть причиной хронического воспаления респираторного тракта и иммунодефицита, на фоне которых у ребенка отмечаются частые инфекции [7, 8].

Рекуррентное течение респираторных заболеваний у детей в подавляющем большинстве случаев ассоциировано с персистирующей инфекцией [9]. Особенностью современного течения инфекционной патологии у детей является частое сочетание этиологических факторов, в том числе вирусов, бактерий, грибов и паразитарных патогенов. Способностью к длительной активной персистенции обладают многие инфекционные агенты — представители семейства *Herpesviridae*, «атипичные» возбудители из семейства *Chlamydiaceae* и *Mycoplasmataceae* [3, 10], бактериальная флора верхних дыхательных путей [11–13]. Наиболее часто выявляемыми возбудителями персистирующих инфекций являются представители семейства *Herpesviridae* (вирус герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус), бета-гемолитический стрептококк группы А, золотистый стафилококк [9]. Причем герпесвирусы способны вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма, формируя тем самым порочный круг: хроническая активная герпесвирусная инфекция — вторичный иммунодефицит, на фоне которого отмечаются частые острые респираторные вирусные инфекции [10–12], рецидивирующее течение бактериальных и паразитарных заболеваний [6, 14, 15].

Без адекватного лечения респираторные инфекции часто принимают осложненное или хроническое течение, легкий насморк может закончиться тяжелой пневмонией или синуситом. Острые респираторные инфекции могут вызывать и обострение хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, гломерулонефрит, заболевания сердца и др. Своевременная терапия способствует более быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений. Безусловно, лечение должно быть комплексным и строиться индивидуально в каждом конкретном случае [16]. Дифференцированная в зависимости от диагностированной персистирующей инфекции этиопатогенетическая терапия и иммунореабилитация ЧДБ детей позволяет достигнуть стойкой нормализации состояния, снизить частоту использования антибиотиков [9].

Особое место в терапии ОИДП занимают иммуностимуляторы. Эти лекарственные препараты призваны нивелировать имеющиеся нарушения иммунного ответа при заболевании, что особенно актуально для часто и длительно болеющих пациентов. Предполагается, что применение препаратов данной группы будет способствовать более быстрому купированию симптомов респираторной инфекции, а также снижать риск развития осложнений и, соответственно, уменьшать необходимость применения антибактериальной терапии [17–19].

На основании результатов исследования иммунного статуса прицельный подбор адекватной иммунокорригирующей терапии неосуществим. В то же время воздействия на иммунную систему не безразличны для организма. Иммуностимуляторы обладают многоплановыми эффектами и способны незначительным воздействием вызвать непредсказуемые изменения в организме, изменить баланс в иммунной системе. При этом недостаток или избыток одного из звеньев иммунитета способен привести к нарушению правильной реакции иммунной системы. Следовательно, пользоваться иммунотропными препаратами надо, оценивая их необходимость в каждом конкретном случае и назначать не вместо, а вместе с базисной терапией. Необходимо помнить, что действие иммуностимуляторов имеет пусковой характер, а ответ иммунной системы пролонгирован во времени. Об эффективности препаратов можно судить не раньше, чем через 1–2 месяца [20].

Иммунокорригирующая терапия для профилактики и в комплексном лечении острых респираторных инфекций показана пациентам [19]:

- с частыми острыми и/или рецидивирующими респираторными инфекциями;
- проживающим в экологически неблагоприятных условиях и подвергающимся постоянному воздействию негативных факторов среды;
- с хроническими заболеваниями респираторного тракта (хроническим тонзиллитом, бронхиальной астмой, риносинуситом и др.);
- перенесшим тяжелую инфекцию дыхательных путей;
- из группы риска по развитию рецидивирующих респираторных заболеваний.

В настоящее время в России доступно около 100 препаратов, которые по анатомо-терапевтической химической классификации относят к иммуностимуляторам, многие предназначены для лечения и профилактики ОИДП. Однако значительная часть этих препаратов не обладает достаточной доказательной базой и поэтому не может быть рекомендована к широкому применению при респираторных инфекциях у детей [17–19].

Одним из перспективных направлений в повышении эффективности иммунотерапии и иммунопрофилактики острых респираторных заболеваний является применение иммуностимуляторов микробного происхождения [17]. Среди них наиболее изученная группа — бактериальные лизаты, прежде всего ОМ-85.

Бактериальные лизаты содержат компоненты микробных клеток, полученные путем растворения (лизирования) бактерий — потенциальных возбудителей инфекций, утративших свою жизнеспособность. Они сохраняют способность стимулировать иммунитет (врожденный и адаптивный), но не способны вызвать инфекцию (заболевание) [17, 19]. Производство бактериальных лизатов начинают с ферментации, что обеспечивает рост штамма. Каждый бактериальный штамм выращивают отдельно и инактивируют высокими температурами. Разрушение (лизис) стенок бактериальной клетки — ключевая стадия, позволяющая получить разные типы бактериальных лизатов. Существуют два метода лизиса стенок бактериальной клетки — механический и химический. Механический осуществляется путем разрушения клеточной стенки механическими способами (например, используя высокое давление, ультразвук, раздавливание замороженной массы и т.п.), химический — с применением химического вещества. После массового выращивания эталонных бактериальных штаммов антигены получают либо с помощью механического, либо химического лизиса и лиофилизации. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие, что тот или иной способ лизиса (химический или механический) обеспечивает преимущество в эффективности [17, 21]. Некоторые авторы заявляют, что механическое разрушение может быть лучшей альтернативой химическому лизису из-за сохранения антигенов. Однако исследований, сравнивающих биологические эффекты поливалентных бактериальных лизатов, приготовленных из тех же бактериальных культур, но с использованием механических или химических процедур лизиса, не проводилось [21]. В то же время ОМ-85, полученный химическим лизисом, имеет более обширную доказательную базу эффективности и безопасности по сравнению с бактериальным лизатом, полученным механическим лизисом [19].

Бактериальный лизат ОМ-85 в форме капсул содержит лиофилизат компонентов 21 штамма 8 различных видов бактерий (*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Moraxella catarrhalis*) в количестве 3,5 мг (форма для детей от 6 месяцев до 12 лет) или 7 мг (форма для детей от 12 лет и взрослых). Согласно инструкции по медицинскому применению, данный препарат может быть использован в составе комплексной

терапии ОИДП и профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей [19, 22].

Влияние бактериального лизата ОМ-85 на иммунологические показатели хорошо изучено в многочисленных лабораторных и клинических исследованиях [18, 19, 23]. ОМ-85 — системно действующий препарат, усиливающий мукозальный иммунный ответ как на вирусную, так и на бактериальную инфекцию в респираторном тракте посредством повышения эффективности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. После применения препарата *per os* его капсула растворяется в желудке, высвобождая активные компоненты — лизаты бактерий, которые проходят через слизистую оболочку кишечника в пейеровы бляшки, вследствие чего избирательно активируются дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, высвобождаются цитокины. Активированные иммунные клетки мигрируют по всему организму, главным образом через лимфатическую систему, особенно к MALT (мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани) дыхательных путей. Раскрыты клеточные и молекулярные механизмы фармакологического действия ОМ-85 (табл. 1) [19, 24]. В частности установлено, что под действием препарата происходит повышение уровня интерферонов и ряда других цитокинов в сыворотке крови, что обеспечивает противовирусный эффект, повышение уровня иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови и уровня секреторного иммуноглобулина А, что обеспечивает антибактериальный эффект.

Большинство исследований бактериального лизата ОМ-85 посвящено его профилактическому применению [18, 19, 25, 26]. Высокая профилактическая эффективность этого препарата у детей установлена более чем в 50 клинических исследованиях, результаты которых были обобщены в систематических обзорах и метаанализах [23, 24, 26–29]. Так, в 2018 г. опубликован систематический обзор с метаанализом [23], в котором показано, что профилактическое применение бактериального лизата ОМ-85 у детей с рецидивирующими ОИДП значительно снижает частоту респираторных инфекций, достоверно уменьшает продолжительность заболеваний в целом и их отдельных симптомов (лихорадка, кашель, хрипы в легких); существенно сокращает потребность в применении антибактериальных препаратов.

Проведен также ряд клинических исследований, посвященных применению бактериального лизата ОМ-85 в составе комплексной терапии в острый период ОИДП. Большинство исследований проведено у пациентов детского возраста. 10 контролируемых исследований, включавших суммарно около 800 детей (пациенты в основной группе получали в составе комплексной терапии бактериальный лизат ОМ-85, пациенты контрольной группы — стандартное лечение без иммуностимулятора), имели различия по дизайну и контингенту пациентов (возраст и заболевания), но полученные результаты во многом совпадают. В частности, во всех исследова-

Таблица 1. Характеристики и предполагаемые механизмы действия ОМ-85 [19, адаптировано из 24]

Table 1. Characteristics and proposed mechanisms of action of OM-85 [19, adapted from 24]

Антигенпрезентирующие клетки / Antigen presenting cells	Врожденный иммунитет / Innate immunity	Адаптивный иммунитет / Adaptive immunity
• Созревание мезентериальных дендритных клеток (ДК) / Maturation of mesenteric dendritic cells (DCs) • Увеличение продукции цитокинов / Increased cytokine production • Стимуляция противоинфекционной защиты респираторного тракта / Stimulation of anti-infective defense of the respiratory tract	• Высвобождение антимикробных пептидов (β-дефензина и рецептора C1q-компонента комплемента) / Release of antimicrobial peptides (β-defensin and complement component C1q receptor) • Снижение экспрессии ICAM / Decreased expression of ICAM • Цитокиновая активация NK-клеток, моноцитов, фагоцитоза, нейтрофилов / Cytokine activation of NK cells, monocytes, phagocytosis, neutrophils • Активация макрофагов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα) / Activation of macrophages (IL-1β, IL-6, TNFα). • Высвобождение антивирусных цитокинов (ИФНβ) / Release of antiviral cytokines (IFNβ)	• ДК-индуцированная активация Т-лимфоцитов / DC-induced T-lymphocyte activation • Увеличение уровней CD8+, ИЛ-6, ИЛ-10 (про В-клеточных цитокинов), сывороточных и секреторных IgA/IgG / Increased levels of CD8+, IL-6, IL-10 (pro-B-cell cytokines), serum and secretory IgA/IgG • Созревание В-клеток из спленоцитов / Maturation of B cells from splenocytes • Увеличение уровней ИФНγ и IgG2/анти-ИЛ-4 / Increased levels of IFNγ and IgG2/anti-IL-4 • Высвобождение антивирусных цитокинов (ИФНα/ИФНγ) / Release of antiviral cytokines (IFNα/IFNγ)

ниях отмечалось более быстрое купирование симптомов ОИДП в основной группе [29–39]. В нескольких исследованиях также было установлено, что применение иммуностимулятора ведет к снижению назначения антибактериальной терапии [33, 34, 37, 38, 40].

В большинстве исследований помимо клинических данных проанализировано влияние бактериального лизата ОМ-85 на показатели иммунного ответа. Установлено, что у пациентов в основной группе отмечалось достоверное повышение уровня иммуноглобулинов (прежде всего IgA и IgG) по сравнению с пациентами контрольной группы [30, 32–34, 36, 37, 39, 40]. В отдельных исследованиях показано положительное влияние препарата на другие компоненты иммунитета, в частности повышение уровня интерферонов [35, 36, 40]. В трех исследованиях показано снижение количества частоты осложнений острых респираторных инфекций (ОРИ) при применении ОМ-85 [35, 38–40].

В 7 из 10 обсуждаемых исследований оценивался не только лечебный, но и профилактический эффект бактериального лизата ОМ-85 — пациенты основной группы помимо курса лечения в период ОИДП получали дополнительно два профилактических курса препарата [30–35, 37, 40]. Во всех этих исследованиях отмечено достоверное снижение количества рецидивов респираторной инфекции в случае применения иммуностимулятора.

Кроме того, заслуживает внимания крупное клиническое исследование, включавшее 587 детей до 12 лет с рецидивирующими ОИДП, в ходе которого сравнивалась частота и длительность респираторных инфекций до и после приема бактериального лизата ОМ-85. Применение препарата начиналось при очередном эпизоде респираторной инфекции и продолжалось 10 дней (затем проводились еще два профилактических курса по стандартной схеме). На фоне лечения бактериальным лизатом ОМ-85 (в составе комплексной терапии) достоверно уменьшилось среднее время до улучшения состояния (с 6,77 до 3,76 дня) и выздоровления (с 11,86 до 7,36 дня). Катамнестическое наблюдение показало снижение числа рецидивов ОИДП более чем в 7 раз, а частоты применения антибактериальной терапии — в 10 раз [41].

Таким образом, имеющиеся научные данные демонстрируют высокую эффективность применения бактериального лизата ОМ-85 с лечебной целью у детей с ОИДП. Включение препарата в состав комплексной терапии существенно повышает эффективность лечебных мероприятий, что позволяет рекомендовать его не только для профилактики, но и для лечения респираторных инфекций в педиатрической практике.

Согласно мнению экспертов Общероссийской общественной организации «Педиатрическое респираторное общество», основанному на результатах доказательных клинических исследований, бактериальный лизат ОМ-85 может быть использован у детей в следующих ситуациях (табл. 2) [19]:

- в начальном периоде ОИДП (в составе комплексной терапии) — с целью скорейшего выздоровления и уменьшения проявлений заболевания, а также предотвращения развития бактериальных осложнений и, соответственно, снижения необходимости антибактериальной терапии;
- при осложненном течении респираторной инфекции (в составе комплексной терапии, в том числе совместно с антибактериальными препаратами) — с целью сдерживания дальнейшего прогрессирования заболевания, повышения эффективности антибактериальной терапии и снижения риска селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий;
- в период реконвалесценции (в рамках реабилитации) — с целью более быстрого восстановления организма, предотвращения рецидивирующего течения ОИДП и хронизации заболевания;
- при рекуррентных ОИДП — с целью профилактики повторных респираторных инфекций и прогрессирования хронических заболеваний системы дыхания.

Кроме того, необходимо помнить, что тяжелые и повторные вирусные инфекции дыхательных путей, особенно в раннем детском возрасте, связаны с риском развития бронхиальной астмы. Проведенные исследования, в том числе метаанализ и систематический обзор [24, 42–46], показали, что бактериальные лизаты являются многообещающим дополнительным средством к текущему лечению свистящего дыхания у дошкольников и детской астмы, их можно рассматривать как безопасную и эффективную дополнительную терапию при одышке у дошкольников и у детей с рецидивирующими обострениями астмы.

В комплексном лечении острых респираторных инфекций ОМ-85 может применяться совместно с другими лекарственными средствами, в том числе противовирусными и антибактериальными [22].

Для снижения бремени рецидивирующих респираторных инфекций было признано эффективным и безопасным комбинированное применение ОМ-85 и противогриппозной вакцины, совершенствующее существующие стратегии профилактики [47–49].

Экспериментальные исследования показали, что ОМ-85 *in vitro* снижает связывание SARS-CoV-2 с клетками бронхиального эпителия, подавляет экспрессию рецептора ACE2, ключевого фактора проникновения SARS-CoV-2 в бронхиальные

Таблица 2. Клинические ситуации, когда прием бактериальных лизатов целесообразен [19]

Table 2. Clinical situations when the use of bacterial lysates is advisable [19]

Клиническая ситуация / Clinical situation		Цель назначения / Purpose of appointment
Острая респираторная инфекция (комплексное лечение) / Acute respiratory infection (complex treatment)	В начале заболевания / At the beginning of the disease	• ускорение процессов выздоровления / acceleration of healing processes; • предотвращение развития бактериальных осложнений / prevention of development of bacterial complications; • уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса / reduction of clinical manifestations of the inflammatory process; • снижение потребности в антибиотикотерапии / reduction in the need for antibiotic therapy
	При прогрессировании заболевания (вместе с антибиотиками) / As the disease progresses (along with antibiotics)	• ускорение процессов выздоровления / acceleration of healing processes; • повышение эффективности антибактериальной терапии / increasing the effectiveness of antibacterial therapy; • снижение риска сохранения в организме антибиотикорезистентных штаммов бактерий / reducing the risk of antibiotic-resistant bacterial strains remaining in the body; • уменьшение клинических проявлений заболевания / reduction of clinical manifestations of the disease; • ограничение дальнейшей генерализации инфекции, профилактика хронического воспаления / limiting further generalization of infection, preventing chronic inflammation
Реабилитация / Rehabilitation		• ускорение репаративных процессов / acceleration of reparative processes; • профилактика рецидивов и хронизации заболевания / prevention of relapses and chronicity of the disease
Профилактика / Prevention		• стойкая защита слизистой оболочки дыхательных путей от патогенов / persistent protection of the respiratory mucosa from pathogens; • предотвращение повторных острых респираторных инфекций и снижение их тяжести / prevention of recurrent acute respiratory infections and reduction of their severity; • предотвращение обострений и прогрессирования хронических респираторных заболеваний / prevention of exacerbations and progression of chronic respiratory diseases

клетки. ОМ-85 может снижать связывание S-белка SARS-CoV-2 с эпителиальными клетками путем модификации белков мембраны клетки-хозяина и специфических гликозаминогликанов. Таким образом, ОМ-85 можно рассматривать как дополнение к терапии COVID-19. Полученные данные подтверждают известные противовирусные эффекты ОМ-85 на респираторные вирусы (включая SARS-CoV-2) [50, 51].

При Long-COVID-инфекции применение препарата ОМ-85 рекомендуется для стимуляции мукозального иммунитета. Его применение в комплексном лечении респираторной инфекции направлено на снижение риска вторичной бактериальной инфекции и потребности в антибиотиках. ОМ-85 следует рекомендовать как средство профилактики рецидивирующих респираторных и вторичных бактериальных инфекций [52].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ОМ-85 может эффективно и безопасно снижать риск новых инфекционных эпизодов у детей с рецидивирующими ОРВИ, и что повторный ежегодный курс введения лизата может быть полезен для поддержания защиты, особенно когда диагноз рецидивирующего ОРВИ ставится у детей младшего возраста, для которых, вероятно, окончательное созревание иммунной системы требует длительного времени [48].

Препарат ОМ-85 имеет благоприятный профиль безопасности, что подкрепляет возможность его длительного применения. За последние 40 лет бактериальный лизат ОМ-85 получили более 61 млн детей. Согласно наблюдениям, препарат хорошо переносится детьми. Метаанализ 14 исследований (n=1859) и Кокрановский анализ 9 исследований (n=852) показал отсутствие значимой связи между применением препарата ОМ-85 у детей с повторными инфекциями дыхательных путей и повышенной частотой нежелательных реакций в сравнении с плацебо. Нежелательные явления у детей с повторными инфекциями дыхательных путей были зарегистрированы в 33 из 53 исследований, включенных

в метаанализ, они не сказались на результатах лечения. В 85% случаев отмечались несерьезные нежелательные явления. Зарегистрировано 538 случаев гиперчувствительности у детей и взрослых. Из них 57% были ограничены кожей [48, 49, 51, 53, 54].

Но количество исследований с высоким уровнем доказательности, посвященных терапевтической эффективности бактериального лизата ОМ-85, в настоящее время невелико. Для формирования окончательных выводов об эффективности препарата и практических рекомендаций по его оптимальному использованию целесообразно проведение хорошо спланированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности на достаточном количестве пациентов, а также обобщение результатов доказательных клинических исследований в систематических обзорах и метаанализах [40]. Несмотря на это, ОМ-85 признан наиболее изученным из доступных в настоящее время иммуностимулирующим средством, эффективность и безопасность которого делают его ценным инструментом для оптимизации лечения рецидивирующих респираторных инфекций как у взрослых, так и у детей [47].

Указание по применению препарата ОМ-85 включено в многочисленные клинические рекомендации и консенсусные документы по повторным инфекциям дыхательных путей у детей [55–58]. Бактериальные лизаты — единственные средства из группы иммуностимуляторов, которые включены в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)»: «Детям старше 6 мес с рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей рекомендуется применение других иммуностимуляторов (системных бактериальных лизатов). Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств — 1» [59].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКомПро; 2018.
2. Мамаева М.А. Часто болеющие дети: программа обследования, лечения и оздоровления. СПб.: СТЕЛЛА; 2014.
3. Karlidag T., Bulut Y., Keles E. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2012;22(1):32–7.
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Martin-Loeches I. Bronchitis. In: Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. M. Jesenak, M. Ciljakova, Z. Rennerova et al. (eds). In Tech; 2011.
6. Ключников С.О. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. РМЖ. 2013;24:1193–7.
7. Dellepiane R.M., Pavesi P., Patria M.F., Laicini E., Di Landro G., Pietrogrande M.C. Atopy in preschool Italian children with recurrent respiratory infections. La Pediatrica Medica e Chirurgica. 2009;31(4):161–4.
8. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;34(2):129–140.
9. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014;4:41–5.
10. Кушелевская О.В., Сенцова Т.Б., Волков И.К. Роль Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae в развитии инфекционного процесса у детей с хроническими заболеваниями легких. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):148–9.
11. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. Педиатрия. 2009;6:26–9.
12. Nistico L., Kreft R., Gieseke A. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. J Clin Microbiol. 2011;47(4):1411–1420.
13. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей. Лечащий врач. 2013;1:26–8.
14. Herberhold S., Eis-Hubinger A., Panning M. Frequent Detection of Respiratory Viruses by RealTime PCR in Adenoid Samples from Asymptomatic Children. J Clin Microbiol. 2009;47(8):2682–3.
15. Мельник О.В., Бабаченко И.В., Кветная А.С., Левина А.С. Патогенетические аспекты формирования частых респираторных заболеваний у

детей с цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Журнал Инфектологии. 2011;3(4):67–73.
16. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: проблемы и возможности терапии. Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). 2016;3:37–42.
17. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). 2-е изд., перераб. и доп. М.: РГ-Пресс; 2017.
18. Дронов И.А., Денисова А.Р. Бактериальный лизат ОМ-85: вопросы эффективности у детей и потенциальная роль в сдерживании роста антимикробной резистентности. Вопросы практической педиатрии. 2019;14(1):76–83.
19. Согласованное мнение экспертов IX Образовательного международного консенсуса по респираторной медицине в педиатрии по вопросам применения бактериальных лизатов в педиатрической практике. Доктор.Ру. 2020;19(3):61–3.
20. Иммунотерапия: руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
21. Suarez N., Ferrara F., Rial A. et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020;8(545):1–8.
22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бронхо-мунал®. По состоянию на 15.01.2024. Доступно на http://grls.rosminzdrav.gov.ru.
23. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infec-tions: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2018;54:198–209.
24. 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 mech-anistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18(3):198–209.
25. 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.
26. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Evidence-Based Child Health. A Cochrane Review Journal. 2012;7(2):629–717.
27. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5–12.
28. Steurer-Stey C., Lagler L., Straub D.A. et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. Eur J Pediatr. 2007;166(4):365–376.
29. De la Torre González C., Pacheco Ríos A., Escalante Domínguez A.J., del Río Navarro B.E. Comparative meta-analysis of immunostimulant agents used in pediatric patients in Mexico. Rev Allerg Mex. 2005;52(1):25–38.
30. Zagar S., Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. ORL J Otorhinolaryngol Relat. Spec. 1988;50(6):397–404.
31. Gómez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. Allergol Immunopathol (Madr). 1998;26(1):17–22.
32. Li J., Chen C., Liu Y. Observation on the therapeutic effect of Broncho-Vaxom in treating repeated respiratory tract infection. Acta academiae medicinae CPAF. 2008;13(3):212–213,216.
33. Shen Y. Effect and mechanism of Broncho-Vaxom in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children. J Pediatr Pharm. 2014;20(1):32–4.
34. Zhu H., Zhang H., Hu W. Clinical observation on 60 cases of recurrent respiratory tract infections in children treated by Broncho-vaxom combined with routine treatment. China Prac Med. 2015;10(7):140–1.
35. Абатуров А.Е., Токарева Н.М. Эффективность лечения респираторных вирусных заболеваний у детей с применением бактериальных лизатов. Здоровье ребенка. 2015;1:21–4.
36. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y. et al. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(14):3332–6.
37. Chang Y., Liu L., Wang J. et al. Clinical effect of bacterial lysates in the treatment of children with repeated respiratory infections. Int J Pediatr. 2017;44(10):710–3.
38. Блохин Б.М., Стешин В.Ю. Опыт применения лизатов бактерий ОМ-85 в лечении острых респираторных инфекций у детей. Практическая пульмонология. 2017;2:48–54.
39. Сорокман Т.В., Молдован П.М., Попелюк Н.А. и соавт. Клиническая и иммунологическая эффективность применения бактериального лизата ОМ-85 у детей с инфекцией дыхательных путей. Актуальная инфектология. 2020;8(2):18–24.
40. Дронов И.А., Коваленко Е.А. Применение бактериального лизата ОМ-85 в терапии острых инфекций дыхательных путей у детей (обзор литературы). Лечащий врач. 2020;10:55–8.
41. Berber A.C., Del-Rio-Navarro B.E. Use of Broncho-Vaxom in private practice: phase IV trial in 587 children. Clin Ther. 1996;18(6):1068–79.

42. de Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2020;29:190175. DOI: 10.1183/16000617.0175-2019.
43. Brunwasser S.M., Snyder B.M., Driscoll A.J. et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020;8(8):795–806.
44. Young M., Smitherman L. Socioeconomic impact of RSV hospitalization. Infect Dis Ther. 2021;10(1):35–45.
45. Shi T., Ooi Y., Zaw E.M. et al. Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood. J Infect Dis. 2020;222:628–33.
46. Driscoll A.J. et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Clinical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. Vaccine. 2020;38(11):2435–48.
47. Esposito S., Cassano M., Cutrera R., Menzella F., Varricchio A., Uberti M. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: A Delphi study, Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022. DOI: 10.1080/21645515.2022.2106720.
48. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:1065. DOI: 10.3390/ijerph16061065.
49. Esposito S., Marchisio P., Prada E. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. Vaccine. 2014;32:2546–52.
50. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells. Biomedicines. 2021;9:1544. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111544.
51. Pivniouk V., Pivniouk O., DeVries A. et al. The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(3):923–33.
52. Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Методические рекомендации. Терапия. 2022;1(Прил.):1–147.
53. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Степанова В.А. Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике. Медицинский Совет. 2021;6:49–56. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-6-49-56.
54. Changqing Cao, Jinghua Wang, Yuning Li et al. Efficacy and safety of OM-85 in pediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021;75(5):13981. DOI: 10.1111/ijcp.13981.
55. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology. 2020;58(29):1–463.
56. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. Arch Pediatr Infect Dis. 2016;4(1):31039.
57. Edwards M.R. et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. Allergy. 2018;73(1):50–63.
58. Jartti T., Smits H.H., Bønnelykke K. et al. Bronchiolitis needs a revisit: distinguishing between virus entities and their treatments. Allergy. 2019;74:40–52.
59. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Возрастная категория: дети. Клинические рекомендации МЗ РФ. М.; 2022.

REFERENCES

1. Geppe N.A. et al. Acute respiratory infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines. Moscow: MedKom-Pro; 2018. (In Russian).
2. Mamayeva M.A. Frequently ill children: examination, treatment and recovery program. Saint Petersburg; STELLA; 2014. (In Russian).
3. Karlidag T., Bulut Y., Keles E. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2012;22(1):32–7.
4. Romantsov M.G., Yershov F.I. Frequently ill children: modern pharmacotherapy. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russian).
5. Martin-Loeches I. Bronchitis. In: Recurrent Respiratory Infections in Children — Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. M. Jesenak, M. Ciljakova, Z. Rennerova et al. (eds). In Tech; 2011.
6. Klyuchnikov S.O. Treatment of cough due to ARVI in frequently ill children. RMZh. 2013;24:1193–7. (In Russian).
7. Dellepiane R.M., Pavesi P., Patria M.F., Laicini E., Di Landro G., Pietrogrande M.C. Atopy in preschool Italian children with recurrent respiratory infections. La Pediatrica Medica e Chirurgica. 2009;31(4):161–4.

8. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;34(2):129–140.
9. Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infections in frequently and long-term ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. Detskiye infektsii. 2014;4:41–5. (In Russian).
10. Kushelevskaya O.V., Sentsova T.B., Volkov I.K. The role of Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae in the development of the infectious process in children with chronic lung diseases. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2007;6(2):148–9. (In Russian).
11. Nesterova I.V. Problems of treatment of viral-bacterial respiratory infections in "frequently and long-term ill" immunocompromised children. Pediatriya. 2009;6:26–9. (In Russian).
12. Nistico L., Kreft R., Gieseke A. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. J Clin Microbiol. 2011;47(4):1411–1420.
13. Karpova Ye.P., Tulupov D.A. On the role of various etiological factors in the development of chronic pathology of the nasopharynx in children. Lechashchiy vrach. 2013;1:26–8. (In Russian).
14. Herberhold S., Eis-Hubinger A., Panning M. Frequent Detection of Respiratory Viruses by RealTime PCR in Adenoid Samples from Asymptomatic Children. J Clin Microbiol. 2009;47(8):2682–3.
15. Melnik O.V., Babachenko I.V., Kvetnaya A.S., Levina A.S. Pathogenetic aspects of the formation of frequent respiratory diseases in children with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. Zhurnal Infektologii. 2011;3(4):67–73. (In Russian).
16. Bulgakova V.A. Acute respiratory infections in children: problems and treatment options. Consilium medicum. Pediatriya (Pril.). 2016;3:37–42. (In Russian).
17. PRIMA: pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus). 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: RG-Press; 2017. (In Russian).
18. Dronov I.A., Denisova A.R. Bacterial lysate OM-85: issues of effectiveness in children and potential role in curbing the growth of antimicrobial resistance. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2019;14(1):76–83. (In Russian).
19. Consensus opinion of experts of the IX Educational International Consensus on Respiratory Medicine in Pediatrics on the use of bacterial lysates in pediatric practice. Doktor.Ru. 2020;19(3):61–3. (In Russian).
20. Immunotherapy: a guide. Ed. by R.M. Khaitov, R.I. Ataullakhanov. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russian).
21. Suarez N., Ferrara F., Rial A. et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020;8(545):1–8.
22. Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Bronkho-munal® Po sostoyaniyu na 15.01.2024. Dostupno na: http://grls.rosminzdrav.gov.ru. (In Russian).
23. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2018;54:198–209.
24. Esposito S., Soto-Martinez M. E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for re-current 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.
25. Kalyuzhin O.V. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. Lechashchiy vrach. 2018;3:77–82. (In Russian).
26. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Cochrane Re-view: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Evidence-Based Child Health. A Cochrane Review Journal. 2012;7(2):629–717.
27. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5–12.
28. Steurer-Stey C., Lagler L., Straub D.A. et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. Eur J Pediatr. 2007;166(4):365–376.
29. De la Torre González C., Pacheco Ríos A., Escalante Domínguez A.J., del Río Navarro B.E. Comparative meta-analysis of immunostimulant agents used in pediatric patients in Mexico. Rev Allerg Mex. 2005;52(1):25–38.
30. Zagar S., Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. ORL J Otorhinolaryngol Relat. Spec. 1988;50(6):397–404.
31. Gómez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent in-fections in children. Allergol Immunopathol (Madr). 1998;26(1):17–22.
32. Li J., Chen C., Liu Y. Observation on the therapeutic effect of Broncho-Vaxom in treating repeated respiratory tract infection. Acta academiae medicinae CPAF. 2008;13(3):212–213,216.
33. Shen Y. Effect and mechanism of Broncho-Vaxom in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children. J Pediatr Pharm. 2014;20(1):32–4.
34. Zhu H., Zhang H., Hu W. Clinical observation on 60 cases of recurrent respiratory tract in-fections in children treated by Broncho-vaxom combined with routine treatment. China Prac Med. 2015;10(7):140–1.

35. Abaturov A.Ye., Tokareva N.M. Efficiency of treatment of respiratory viral diseases in children using bacterial lysates. Zdorov'ye rebenka. 2015;1:21–4. (In Russian).
36. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y. et al. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(14):3332–6.
37. Chang Y., Liu L., Wang J. et al. Clinical effect of bacterial lysates in the treatment of children with repeated respiratory infections. Int J Pediatr. 2017;44(10):710–3.
38. Blokhin B.M., Steshin V.Yu. Experience of using OM-85 bacterial lysates in the treatment of acute respiratory infections in children. Prakticheskaya pul'monologiya. 2017;2:48–54. (In Russian).
39. Sorokman T.V., Moldavskiy P.M., Popelyuk N.A. et al. Clinical and immunological effectiveness of the use of bacterial lysate OM-85 in children with respiratory tract infections. Sovremennaya infektologiya. 2020;8(2):18–24. (In Russian).
40. Dronov I.A., Kovalenko Ye.A. Use of bacterial lysate OM-85 in the treatment of acute respiratory tract infections in children (literature review). Lechashchiy vrach. 2020;10:55–8. (In Russian).
41. Berber A.C., Del-Rio-Navarro B.E. Use of Broncho-Vaxom in private practice: phase IV trial in 587 children. Clin Ther. 1996;18(6):1068–79.
42. de Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2020;29:190175. DOI: 10.1183/16000617.0175-2019.
43. Brunwasser S.M., Snyder B.M., Driscoll A.J. et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020;8(8):795–806.
44. Young M., Smitherman L. Socioeconomic impact of RSV hospitalization. Infect Dis Ther. 2021;10(1):35–45.
45. Shi T., Ooi Y., Zaw E.M. et al. Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood. J Infect Dis. 2020;222:628–33.
46. Driscoll A.J. et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Clinical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. Vaccine. 2020;38(11):2435–48.
47. Esposito S., Cassano M., Cutrera R., Menzella F., Varricchio A., Uberti M. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: A Delphi study, Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022. DOI: 10.1080/21645515.2022.2106720.
48. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Con-secutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospec-tive Study. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:1065. DOI:10.3390/ijerph16061065.
49. Esposito S., Marchisio P., Prada E. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. Vaccine. 2014;32:2546–52.
50. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells. Biomedicines. 2021;9:1544. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111544.
51. Pivniouk V., Pivniouk O., DeVries A. et al. The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(3):923–33.
52. Features of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Guidelines. Terapiya. 2022;1 (prilozheniye):1–147. (In Russian).
53. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Stepanova V.A. The use of topical bacterial lysates in modern clinical practice. Meditsinskiy Sovet. 2021;6:49–56. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-6-49-56. (In Russian).
54. Changqing Cao, Jinghua Wang, Yuning Li et al. Efficacy and safety of OM-85 in pediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021;75(5):13981. DOI: 10.1111/ijcp.13981.
55. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology. 2020;58(29):1–463.
56. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. Arch Pediatr Infect Dis. 2016;4(1):31039.
57. Edwards M.R. et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. Allergy. 2018;73(1):50–63.
58. Jartti T., Smits H.H., Bønnelykke K. et al. Bronchiolitis needs a revisit: distinguishing be-tween virus entities and their treatments. Allergy. 2019;74:40–52.
59. Acute respiratory viral infection (ARVI). Age category: children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2022.