

А.Л. Заплатников¹, А.А. Гирина², Н.Г. Сугян^{1,3}, С.И. Лазарева³, Е.А. Дорошина¹,
А.Е. Кучина^{1,3}, О.С. Дорофеева³, М.В. Мозжухина¹, Л.С. Серикова¹, Н.С. Глухарева¹

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИВАЛЕНТНОГО МЕХАНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИЗАТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва; ²БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск; ³ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133 ДЗМ», Москва, РФ



Проведен анализ литературы, посвященной изучению безопасности, переносимости и клинико-иммунологической эффективности поливалентного механического бактериального лизата Исмиген при лечении детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Представлены перспективы применения препарата Исмиген у пациентов с аллергическими заболеваниями органов дыхания, а также для предупреждения острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей в период адаптации к организованному коллективу. Изложены результаты наблюдательной программы по использованию препарата Исмиген у 74 детей (средний возраст – 11,6±0,7 лет) в период адаптации к вновь образованному коллективу. Отмечен высокий уровень полипрагматии и необоснованного применения антибиотиков (59%) при лечении ОРИ у детей. Установлены хорошая переносимость и высокая профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата Исмиген. Показано, что применение препарата Исмиген в период адаптации к организованному коллективу сопровождалось снижением респираторной заболеваемости (31,1% детей за 6-месячный период вообще не болели, 50% болели 1 раз, средний уровень месячной заболеваемости не превышал 0,26 эпизода/реб/мес), а также сокращением бактериальных осложнений и уменьшением частоты использования антибиотиков до 5,4%.

Ключевые слова: адаптация, антибиотикорезистентность, бактериальные лизаты, бронхиальная астма, дети, острые респираторные инфекции, поливалентный механический бактериальный лизат Исмиген, профилактика, рекуррентные респираторные инфекции.

Цит.: А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, Н.Г. Сугян, С.И. Лазарева, Е.А. Дорошина, А.Е. Кучина, О.С. Дорофеева, М.В. Мозжухина, Л.С. Серикова, Н.С. Глухарева. Лечебно-профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата и перспективы его применения в педиатрической практике. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 113–119.

А.Л. Zaplatnikov¹, А.А. Girina², N.G. Sugyan^{1,3}, S.I. Lazareva³, Е.А. Doroshina¹,
А.Е. Kuchina^{1,3}, О.С. Dorofeeva³, М.В. Mozzhuhina¹, L.S. Serikova¹, N.S. Gluhareva¹

THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFICACY OF POLYVALENT MECHANICAL BACTERIAL LYSATE AND PROSPECTS FOR ITS USE IN PEDIATRIC PRACTICE

Контактная информация:

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф.,
декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ,
проф. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского
РМАНПО

Адрес: Россия, 125480, г. Москва,
ул. Героев Панфиловцев, 28
Тел.: (495) 496-52-38, E-mail: zaplatnikov@mail.ru
Статья поступила 7.03.19,
принята к печати 20.03.19.

Contact Information:

Zaplatnikov Andrei Leonidovich – MD., prof., dean
of Pediatric Faculty, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, prof. of
Pediatric Department named after academician
G.N. Speransky, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education

Address: Russia, 125480, Moscow,
Geroyev Panfilovtsev str., 28
Tel.: (495) 496-52-38, E-mail: zaplatnikov@mail.ru
Received on Mar. 7, 2019,
submitted for publication on Mar. 20, 2019.

The article presents the analysis of literature on safety, tolerability, clinical and immunological efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen in treatment of children with recurrent respiratory infections. It presents prospects for the use of Ismigen in patients with allergic respiratory diseases, and for prevention of acute respiratory infections (ARI) in children during the adaptation period to organized groups. It describes results of the observational program on the use of Ismigen in 74 children (mean age – 11,6±0,7 years) during the period of adaptation to newly formed group. A high level of polypragmasy and unjustified use of antibiotics (59%) in treatment of ARI in children was noted. The study proved good tolerability and high prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen. It showed that use of Ismigen during adaptation period to organized groups was accompanied by a decrease in respiratory morbidity (31,1% of children did not get sick during the 6-month period, 50% were ill once, the average monthly incidence did not exceed 0,26 episodes/child/month), as well as reduction in bacterial complications and a decrease in antibiotics use to 5,4%.

Keywords: adaptation, antibiotic resistance, bacterial lysates, bronchial asthma, children, acute respiratory infections, polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen, prophylaxis, recurrent respiratory infections.

Quote: A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, N.G. Sugyan, S.I. Lazareva, E.A. Doroshina, A.E. Kuchina, O.S. Dorofeeva, M.V. Mozzhuhina, L.S. Serikova, N.S. Gluhareva. Therapeutic and prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate and prospects for its use in pediatric practice. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 113–119.

Эффективная профилактика острых (ОРИ) и рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) по-прежнему остается одной из важнейших задач современной педиатрии. Актуальность указанной проблемы обусловлена целым комплексом причин, среди которых – ежегодное значительное отвлечение медицинских ресурсов в период сезонного повышения заболеваемости ОРИ и существенные экономические потери при этом, а также неблагоприятное влияние РРИ на состояние здоровья детей, их социализацию, участие в образовательном процессе и качество жизни в целом [1–6].

Кроме этого, считаем целесообразным обратить внимание и на тот факт, что именно при ОРИ и РРИ наиболее часто в педиатрической практике имеет место нерациональная фармакотерапия. Так, проведенный нами ретроспективный анализ особенностей амбулаторного лечения неосложненных форм ОРИ у 100 детей первых 2 лет жизни показал очень высокий уровень полипрагмазии. При этом в 32,5% случаев имело место одновременное назначение 5 и более препаратов. Особую тревогу вызвала высокая частота необоснованного назначения антибиотиков (АБ) – в 59% случаев! При этом отмечено, что в амбулаторных условиях назначались не только пероральные формы АБ (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин и кларитромицин), но и парентеральные препараты (цефтриаксон, цефотаксим)! Еще чаще нерациональное использование АБ было выявлено при стационарном лечении детей с неосложненными ОРИ, а также при терапии «часто болеющих детей». Вышеизложенное не может не вызывать обоснованную тревогу в связи с

повсеместным ростом АБ-резистентности возбудителей бактериальных инфекций человека [7, 8]. Учитывая это, актуальнейшими вопросами современной педиатрии являются эффективная профилактика ОРИ и РРИ и активное внедрение в повседневную практику принципов рационального применения АБ. При этом считаем, что быстрее решение указанных проблем возможно только при эффективном повышении квалификации врачей, которое достижимо при целенаправленной, планомерной и содружественной работе органов здравоохранения, научных и образовательных медицинских учреждений, а также общественных профессиональных организаций и ассоциаций. Одним из важнейших разделов повышения квалификации врачей при этом является их непрерывное профессиональное самообразование, включающее в т.ч. и изучение публикаций, представленных в ведущих профильных научно-практических изданиях. Учитывая это, авторы выражают надежду, что информация, изложенная в настоящей статье и посвященная вопросам неспецифической иммунопрофилактике респираторных инфекций с помощью бактериальных лизатов (БЛ), будет полезна для врачей-педиатров, так как внедрение ее основных положений в повседневную практику позволит добиться снижения заболеваемости ОРИ и уменьшения частоты обострений при рецидивирующих и хронических заболеваниях органов дыхания у детей.

Лечебно-профилактическая эффективность и безопасность БЛ у детей хорошо изучена, имеет высокий уровень доказательности и представлена в многочисленных мета-анализах и систематических обзорах [9–12]. Результаты, получен-

ные в многочисленных исследованиях, позволили сделать вывод о том, что терапевтическая эффективность БЛ обусловлена их позитивным влиянием на различные звенья иммунитета. Так, было установлено, что применение БЛ сопровождается повышением функциональной активности нейтрофилов, циркулирующих моноцитов, тканевых макрофагов и натуральных киллеров. При этом было отмечено не только усиление спонтанной миграции и хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, но и повышение их адгезивных свойств. Одновременно было показано возрастание цитотоксичности и миграционной способности натуральных киллеров. Особое внимание привлекли данные о том, что активация фагоцитирующих клеток и натуральных киллеров сопровождалась увеличением продукции интерферонов и других цитокинов. Кроме этого, было установлено, что при использовании БЛ увеличивается количество антителопродуцирующих клеток и повышается, преимущественно в системе местного иммунитета, продукция специфических иммуноглобулинов к возбудителям, лизаты которых входят в состав препаратов. Более глубокое представление о механизмах действия БЛ стало возможным после установления роли дендритных клеток в обеспечении адекватного взаимодействия врожденного и приобретенного иммунитета, а также в связи с обнаружением бактериальных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов и комплементарных им паттерн-распознающих рецепторов [13–15]. Следует отметить, что указанные открытия явились важной вехой в расшифровке механизмов иммунного реагирования, были высоко оценены научной общественностью и стали основанием для присуждения в 2014 г. Нобелевской премии их авторам – В.А. Beutler, J.A. Hoffmann, R.M. Steinman [16].

Таким образом, на основании данных, полученных в серии экспериментальных и клинико-иммунологических исследований, и их интерпретации, проведенной с учетом современных представлений о функционировании иммунной системы, были сделаны выводы о том, что терапевтическая эффективность БЛ определяется их комбинированным позитивным влиянием как на врожденный иммунитет, обеспечивающий первую линию иммунной защиты организма от инфекционных агентов, так и на адаптивные иммунные механизмы [9–12]. При этом особо было отмечено, что выраженность иммуномодулирующих эффектов БЛ во многом зависит от уровня концентрации в их составе неповрежденных фрагментов клеточной стенки бактерий и их антигенных структур. Поиск возможностей повышения иммуногенности БЛ позволил установить, что при изменении технологии разрушения бактерий – замена химического лизиса на физический – в конечном продукте удается сохранить большее количество неповрежденных антигенов и фрагментов бактериальной стенки.

Это стало основой для разработки и клинической апробации поливалентного механического БЛ (ПМБЛ) Исмиген, полученного при разрушении бактерий под действием высокого давления, а не за счет химической инактивации, как другие БЛ [17–36].

ПМБЛ Исмиген содержит продукты механического лизиса возбудителей, которые наиболее часто вызывают бактериальные поражения органов дыхания: *Streptococcus pneumoniae* (6 серотипов), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат выпускается в виде таблеток и официально разрешен для лечения и профилактики ОРИ и РРИ у детей в возрасте старше 3 лет и у взрослых [17]. Таблетки ПМБЛ Исмиген должны применяться сублингвально, до полного рассасывания. Указанные рекомендации направлены на улучшение и пролонгацию контакта слизистых оболочек полости рта с фрагментами бактериальной стенки и антигенами разрушенных бактерий, входящими в состав препарата. Сублингвальный прием ПМБЛ Исмиген позволяет предупредить повреждение компонентов препарата энзимами желудочно-кишечного тракта, благодаря чему сохраняется его высокая иммуногенность, определяющая высокую лечебно-профилактическую эффективность [21, 31, 32].

Клинико-иммунологическая и профилактическая эффективность, хорошая переносимость и высокая безопасность ПМБЛ Исмиген подкреплены результатами большого количества рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований, открытых сравнительных и наблюдательных программ, а также экспериментальных работ [18–35]. Так, G.A. Rossi et al. (2003) при исследовании влияния ПМБЛ Исмиген на состояние местного иммунитета у пациентов с РРИ отметили достоверное повышение на фоне терапии концентрации в слюне специфических sIgA ко всем возбудителям, входящим в состав препарата [19]. При этом авторы особо отмечают, что исходно у 93,7% детей штаммспецифические sIgA в слюне вообще не обнаруживались [19].

Аналогичные данные были получены группой исследователей, которые под руководством проф. F. Braidò изучали влияние ПМБЛ Исмиген на показатели местного иммунитета полости рта и их корреляцию с клинической динамикой у пациентов с РРИ [30]. Анализ результатов проведенного исследования позволил сделать вывод, что на фоне лечения ПМБЛ Исмиген в слюне пациентов не только повышались концентрации штаммспецифических IgA и IgG, но и возрастала опсонизирующая активность слюны против тех возбудителей, лизаты которых были представлены в препарате. При этом авторы особо подчеркивают, что применение ПМБЛ Исмиген позволило достигнуть

положительного клинико-иммунологического эффекта в 78,8% случаев [30].

В серии исследований, проведенных G. Lanzilli et al. (2005, 2006), также была показана высокая клинико-иммунологическая эффективность ПМБЛ Исмиген [22, 24]. Установлено, что на фоне лечения препаратом Исмиген в периферической крови значительно увеличивалось количество Т-лимфоцитов (преимущественно CD3+4+ клеток) и натуральных киллеров. Количество В-клеток памяти, а также CD3+CD8+ при этом оставалось неизменным, в то время как число ранних и переходных форм В-клеток памяти увеличивалось. Одновременно было отмечено, что терапия Исмигеном сопровождалась усилением синтеза интерлейкинов (ИЛ2, ИЛ10, ИЛ12) и гамма-интерферона [22]. Кроме этого, авторы отметили и другие позитивные иммунологические эффекты. Так, было установлено, что применение препарата Исмиген способствовало повышению концентрации специфических sIgA, увеличению В-лимфоцитов памяти (CD24+/CD27+ клетки), активированных Т- и В-лимфоцитов, а также дифференцирующихся Т-лимфоцитов и гранулоцитов с высокой экспрессией альфа-субъединицы рецептора ИЛ2. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что ПМБЛ Исмиген позитивно влияет на состояние не только врожденного, но и приобретенного иммунитета, что и определяет высокую клиническую эффективность препарата, выражающуюся в достоверном снижении заболеваемости респираторными инфекциями [24].

F. Rosaschino и L. Cattaneo (2004) на основании результатов проведенного рандомизированного, контролируемого исследования эффективности ПМБЛ Исмиген у 89 детей с РРИ делают вывод о высокой клинической эффективности и безопасности препарата. При этом авторы отмечают, что применение препарата Исмиген способствовало значительному – на 40% – сокращению частоты респираторных инфекций [21]. Аналогичное исследование было проведено O. Aksic et al. (2005), которые также методом двойной слепой рандомизации распределили 180 организованных детей (возраст 5–10 лет) с РРИ на две группы, в одной из которых пациенты получали ПМБЛ Исмиген, а в другой – плацебо [23]. При этом было установлено, что у детей, получавших исследуемый препарат, частота ОРИ сократилась на 54% по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Авторы особо подчеркивают, что благодаря терапии ПМБЛ Исмиген у детей достоверно снизилась не только заболеваемость респираторными инфекциями, но и сократилось число пропусков детских коллективов [23].

Наш опыт применения ПМБЛ Исмиген у 27 пациентов дошкольного возраста (средний возраст $4,3 \pm 0,6$ лет) с РРИ также позволил сделать заключение о положительном влиянии препарата на состояние здоровья детей [33]. При

этом было показано, что во всех случаях имела место хорошая переносимость препарата, побочные и нежелательные явления отсутствовали. Установлено, что у 77,8% детей при этом был достигнут положительный лечебно-профилактический эффект. Отмечено, что применение ПМБЛ Исмиген сопровождалось снижением уровня заболеваемости ОРИ в 2,8 раза ($p < 0,05$), уменьшением применения противовирусных препаратов в 2,7 раза ($p < 0,05$) и АБ – в 1,7 раза [33].

Особый интерес представляют результаты сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости ПМБЛ Исмиген и БЛ, изготовленного на основе технологии химического лизиса [26]. Анализ результатов исследования, проведенного у 120 детей (возраст 4–9 лет) с РРИ, позволил сделать вывод о том, что оба препарата были безопасны и характеризовались высокой эффективностью и хорошей переносимостью. При этом наибольшая лечебная эффективность (наиболее выраженное снижение заболеваемости респираторными инфекциями, уменьшение их продолжительности и сокращение применения АБ и жаропонижающих) отмечалась в группе детей, принимавших препарат Исмиген [26].

M.L. Cazzola et al. (2012) провели мета-анализ рандомизированных клинических исследований по изучению безопасности и эффективности ПМБЛ Исмиген у детей с РРИ [11]. При этом были проанализированы результаты 3 рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований, включающих наблюдение за 345 детьми с РРИ (192 ребенка получали ПМБЛ Исмиген, 153 – плацебо). Результаты проведенного мета-анализа позволили сделать вывод о том, что применение препарата Исмиген у детей с РРИ безопасно и характеризуется хорошей переносимостью и высокой терапевтической эффективностью. При этом было установлено, что на фоне применения ПМБЛ Исмиген у детей с РРИ достигалось достоверное снижение заболеваемости респираторными инфекциями. Так, установлено, что использование препарата Исмиген у детей с РРИ позволяет в среднем 2,2 эпизода респираторных инфекций (Q-Value: 0,82; $df=2$ ($p=0,960$); I^2 squared 0%; $Tau^2=0,00$; Test of overall effect: $Z = -4,089$ from $-3,260$ to $-1,147$) [11].

Следует обратить внимание на то, что авторы всех представленных исследований, посвященных применению ПМБЛ Исмиген у детей для лечения ОРИ и РРИ, особо отмечали, что, помимо высокой терапевтической эффективности, препарат Исмиген продемонстрировал свою безопасность и характеризовался хорошей переносимостью [18–30, 33].

Несмотря на устоявшееся мнение о применении ПМБЛ Исмиген для лечения детей с ОРИ и РРИ, считаем целесообразным обратить внимание на потенциально новые сферы эффек-

тивного использования препарата. Так, нами в 2017–2018 гг. была проведена наблюдательная программа, целью которой явилось изучение профилактического эффекта ПМБЛ Исмиген при его использовании у школьников в период адаптации к вновь созданному организованному коллективу. Под наблюдением находились 74 школьника в возрасте 11–12 лет, которые с сентября 2017 г. начали учебный год в новом образовательном учреждении, составив два новых класса. При исходном клиническом обследовании у детей не было выявлено серьезных нарушений в состоянии здоровья. Для снижения риска ОРИ в период адаптации к новому организованному коллективу дети с первых дней сентября получали ПМБЛ Исмиген в строгом соответствии с официальными рекомендациями (1 таблетка в сутки, натошак, сублингвально, ежедневно в течение 10 дней, всего – три 10-дневных циклов с интервалом в 20 дней между ними). Период наблюдения составил 6 месяцев (с сентября 2017 г. до марта 2018 г.), в период которого анализировали переносимость препарата (во время его приема), уровень и нозологическую структуру респираторной заболеваемости, а также тяжесть и продолжительность каждого эпизода ОРИ и проводимое при этом лечение. Было установлено, что на фоне терапии в период адаптации ПМБЛ Исмиген, в отличие от группы сравнения, повышения заболеваемости ОРИ в подавляющем большинстве случаев отмечено не было. При этом 31,1% детей за отчетный период вообще не заболели, у 50% был только один эпизод ОРИ, а средний уровень месячной заболеваемости ОРИ не превышал 0,26 эпизода ОРИ/реб/мес. В тех редких случаях, когда дети все же переносили ОРИ, заболевание, как правило, протекало легко, без осложнений. При этом только в 5,4% имели место ОРИ бактериального генеза, требовавшие назначения АБ. Профилактический прием препарата Исмиген позволил существенно снизить заболеваемость детей ОРИ в период их адаптации к новому коллективу. В результате этого значительно сократилось число временных медицинских отводов на момент плановой вакцинации детей против сезонного гриппа. Благодаря этому охват прививками в этих классах составил 85,1%. Отдельно необходимо отметить высокий профиль безопасности ПМБЛ Исмиген. Препарат хорошо переносился, побочных и нежелательных реакций при его применении отмечено не было. Таким образом, результаты проведенной наблюдательной программы позволили сделать вывод о хорошей переносимости препарата Исмиген и его высокой профилактической эффективности, что открывает новые перспективы его применения у детей в период адаптации к организованному коллективу.

Весьма перспективным представляется также использование ПМБЛ Исмиген у детей при таких аллергических заболеваниях, как бронхиальная астма (БА) и аллергический

ринит (АР). Обоснованием этого могут считаться клиничко-иммунологические исследования G. Vanche et al. (2007), B. Morandi et al. (2011), M. Bartkowiak-Emeryk (2017), а также систематический обзор, выполненный в 2018 г. S. Esposito et al. [12, 29, 34–36]. При этом B. Morandi et al. (2011) отметили, что препарат Исмиген, по сравнению с молекулярными дериватами бактериальной стенки, более значимо стимулирует созревание и активацию дендритных клеток [29]. Так, было установлено, что под действием ПМБЛ Исмиген на дендритных клетках возрастает экспрессия молекул CD80, CD83, CD86 и увеличивается продукция цитокинов, характеризующих их зрелость. Принимая во внимание, что CD80 и CD86 являются молекулами ко-стимуляции Т-лимфоцитов, а CD83 – маркер зрелости дендритных клеток, авторы делают вывод о высокой иммунологической активности ПМБЛ Исмиген, способствующей созреванию дендритных клеток, и подчеркивают при этом, что выявленные эффекты могут определять новые перспективы клинического применения препарата [29]. Полученные данные целесообразно рассматривать одновременно с результатами исследования G. Vanche et al. (2007), в котором было показано, что на фоне приема препарата Исмиген у пациентов с АР уменьшается продукция ИЛ4 [34]. Изменение профиля синтезируемых цитокинов при использовании ПМБЛ Исмиген может отражать нормализацию Th1/Th2, что благоприятно сказывается на течении атопических заболеваний. Кроме этого следует обратить также внимание на результаты исследования M. Bartkowiak-Emeryk (2017), которые показали, что назначение детям с атопической БА препарата Исмиген сопровождается увеличением количества Treg cells [35]. Учитывая представленные данные, становится понятен интерес к потенциальной возможности использования ПМБЛ Исмиген в качестве адъювантной терапии базисного лечения атопических заболеваний для их лучшего контроля.

В этом отношении представляет интерес сравнительное исследование по изучению возможности применения ПМБЛ Исмиген при БА у детей, проведенное Т.П. Марковой и соавт. [36]. При этом авторы изучали безопасность, переносимость и клиничко-иммунологическую эффективность препарата Исмиген у 60 детей со смешанной формой интермиттирующей БА, триггерами которой являлись ОРИ или обострения рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Авторами было установлено, что добавление к базисной терапии БА препарата Исмиген сопровождалось позитивной клиничко-иммунологической динамикой. При этом назначение препарата Исмиген, в отличие от группы сравнения, приводило к повышению сывороточного IgA, увеличению количества активированных Т-клеток (CD4+HLA-DR+) и возрастанию уровня хемилюминесценции ней-

трофилов при одновременном снижении общего IgE. Положительные иммунологические сдвиги сопровождались снижением частоты ОРИ и обострений рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей, что определило уменьшение обострений БА не только в течение 3-месячного курса терапии препаратом Исмиген, но и в последующие 3 месяца после окончания лечения ($p < 0,05$). Особое внимание авторы обратили на хорошую переносимость препарата и его высокую безопасность [36].

Анализ результатов, представленных в настоящей публикации, позволяет сделать вывод о безопасности, высокой эффективности и хорошей переносимости ПМБЛ Исмиген при

его использовании для профилактики и лечения ОРИ и РРИ у детей. При этом особо следует подчеркнуть, что снижение у детей заболеваемости ОРИ и частоты бактериальных осложнений при этом позволяет обоснованно сократить использование АБ, что является одним из резервов замедления роста АБ-резистентности. Современные представления о механизме действия ПМБЛ Исмиген открывают новые перспективы его клинического применения у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Финансирование и конфликт интересов: отсутствует.

Zaplatnikov A.L.  0000-0003-1303-8318

Литература

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей. М.: Контимед, 2001: 68.
2. Jiang X, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory infections. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56945. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581567/> (Дата обращения: 15.01.2019).
3. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*. 2015; 94 (1): 167–169.
4. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия*. 2015; 94 (4): 215–221.
5. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35: 362–369.
6. Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 193–200.
7. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heur OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodriguez-Baño J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Tacconelli E, Wellington E, Vila J. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes and New Infections*. 2015; 6: 22–29.
8. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р.
9. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienna-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD004974.
10. Schaad U. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J. Pediatr.* 2010; 6 (1): 5–12.
11. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 62–68.
12. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 18 (3): 198–209.
13. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J. Exp. Med.* 1973; 137: 1142–1162.
14. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86: 973–983.
15. Beutler B. Toll-like receptors: how they work and what they do. *Curr. Opin. Hematol.* 2002; 9 (1): 2–10.
16. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011. Press-release. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/press-release/> (Дата обращения: 4.02.2019).
17. Исмиген®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Государственный реестр лекарственных средств РФ, М., 2019. <http://grls.rosminzdrav.ru> (Дата обращения: 23.01.2019).
18. Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, Abel S, Elsasser U. Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv. Ther.* 2001; 18: 151–162.
19. Rossi GA, Peri C, Raynal ME, Defilippi AC, Risso FM, Schenone G, Pallestrini E, Melioli G. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol. Lett.* 2003; 86: 85–91.
20. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine*. 2004; 22: 2761–2768.
21. Rosaschino F, Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of pediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed.* 2004; 75 (3): 171–178.
22. Lanzilli G, Falchetti R, Tricarico M, Ungheri D, Fuggetta MP. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2005; 18: 245–254.
23. Aksic O, Cattaneo L, Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *GEA*. 2005; 2: 1–4.
24. Lanzilli G, Falchetti R, Cottarelli A, Macchi A, Ungheri D, Fuggetta MP. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006; 19: 551–559.
25. Fuggetta MP, Lanzilli G. Anivazione delle risposte immunitarie mediante vaccini banerici. *Eur. Respir. News*. 2007; 15: 69–77.
26. La Mantia I. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. *GIMMOC*. 2007; 9: 1–8.
27. Villa E, Garelli V, Braidò F, Melioli G, Canonica GW. May We Strengthen the Human Natural Defenses with Bacterial Lysates? *WAO Journal*. 2010; 3: 17–23.
28. Alecsandru D, Valor L, Sanchez-Ramon S, Gil J, Carbone J, Navarro J, Rodriguez J, Rodriguez-Sainz C, Fernández-Cruz E. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 164 (1): 100–107.
29. Morandi B, Agazzi A, D'Agostino A, Costa G, Sabatini F, Ferlazzo G, Melioli G. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating

phenotype in human dendritic cells. *Immunol. Lett.* 2011; 138 (1): 86–91.

30. *Braido F, Schenone G, Palleschini E, Reggiardo G.* The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2011; 25 (3): 477–485.

31. *Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, Matera MG.* Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12: 300–308.

32. *Lanzilli G, Traggiai E, Braido F, Garelli V, Folli C, Chiappori A, Riccio AM, Bazurro G, Agazzi A, Magnani A, Canonica GW, Melioli G.* Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol. Lett.* 2013; 149 (1–2): 62–67.

33. *Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С., Лепусева И.В., Коровина Н.А., Свиницкая В.И.* Полива-

лентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия.* 2016; 95 (6): 96–101.

34. *Banche G, Allizond V, Mandras N, Garzaro M, Cavallo GP, Baldi C, Scutera S, Musso T, Roana J, Tullio V, Carlone NA, Cuffini AM.* Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20: 129–138.

35. *Bartkowiak-Emeryk M.* The influence of polyvalent mechanical bacterial lysate on immunological parameters in asthmatic children. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress.* 17–21 June 2017, Helsinki: Abstract 0078.

36. *Маркова Т.П., Ким М.Н., Чувириова А.Г.* Исмиген в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия.* 2017; 96 (4): 159–165.

© Мизерницкий Ю.Л., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126>

Ю.Л. Мизерницкий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПЛЮЩА (ПРОСПАН®) В ТЕРАПИИ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ PROSPIRO)

НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



В статье анализируются результаты многоцентрового (в 19 городах России) наблюдательного исследования ProSpiro, в котором приняли участие 429 врачей и 34 307 пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет с явлениями острой респираторной инфекции, протекавшей с кашлем и клиническими признаками умеренной бронхиальной обструкции. Средний возраст детей ($M \pm SD$) составил $5,3 \pm 3,8$ лет. При этом дети в возрасте до 1 года составили 6%, от 1 до 3 лет – 41%, от 3 до 7 лет – 32%; соотношение мальчиков и девочек – 51 и 49%. У 41% детей имел место острый простой бронхит, у 55% – острый обструктивный бронхит, у остальных 4% – рецидивирующий бронхит. У 83% детей бронхообструктивный синдром (БОС), в случае если диагностировали его проявления, развился в 1–2-е сутки заболевания ($1,7 \pm 0,9$ дня). Общая продолжительность болезни составила в среднем $8,3 \pm 2,6$ сут. Среди всех наблюдаемых детей были выделены 3 группы: 1-я – получавшие для облегчения кашля только Проспан® (59% – 20 373 ребенка); 2-я – получавшие Проспан® в сочетании с другими препаратами (36% – 12 253 ребенка); 3-я – получавшие другие препараты от кашля (5% – 1634 ребенка). Результаты масштабного многоцентрового наблюдательного исследования доказали клиническую эффективность сухого экстракта плюща в условиях реальной амбулаторной практики. Лечение препаратом Проспан® приводило к статистически достоверно более выраженной положительной динамике БОС, кашля, физикальных изменений в легких, чем при использовании других средств от кашля. Показано, что Проспан®, возможно, за счет своего комплексного взаимодополняющего действия способен в виде монотерапии обеспечивать такую же высокую эффективность, как комплекс других фармакологических препаратов, что позволяет рекомендовать его применение при бронхиальной обструкции в нетяжелых ее случаях у детей в условиях амбулаторной практики.

Контактная информация:

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., проф., Засл. работник здравоохранения РФ, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (499) 488-44-73, E-mail: yulmiz@mail.ru
Статья поступила 10.02.19,
принята к печати 20.03.19.

Contact Information:

Mizernitsky Yury Leonidovich – MD., prof., honored health worker of the Russian Federation, head of Chronic Lungs Inflammatory and Allergic Diseases Department, Separate Structural Division, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; head of Children's Scientific and Practical Pulmonological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (499) 488-44-73, E-mail: yulmiz@mail.ru
Received on Feb. 10, 2019,
submitted for publication on Mar. 20, 2019.