

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Т.Е. Привалова³, С.А. Шадрин³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии

Контактная информация:

Привалова Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350007, Краснодар, Площадь Победы, д. 1, тел.: (861) 268-54-18

Статья поступила: 12.06.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

32

Представлен обзор результатов отечественных исследований по оценке клинической эффективности и безопасности топического бактериального лизата, применяемого с лечебной и профилактической целью у детей с различным преморбидным фоном, в том числе в организованных детских коллективах. После курсового профилактического применения топического лизата достоверно доказано снижение частоты острых респираторных инфекций в период сезонного подъема и обострений хронической патологии ЛОР-органов и дыхательной системы. Показана целесообразность повторных курсов введения препарата с целью профилактики формирования очагов хронической инфекции в носоглотке.

Ключевые слова: профилактика, острые респираторные инфекции, местный иммунитет, бактериальный топический лизат, дети, организованные коллективы, микрофлора носо- и ротоглотки.

Иммунотерапия, по определению ВОЗ,— это назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностроительной активностью. Это довольно обширная группа фармпрепаратов, из которой наиболее широко применяются иммуномодуляторы. В разные годы в педиатрии, терапии и иммуноло-

гии применялись иммуномодуляторы различных групп. Так, за последние 30–40 лет в клинической медицине с целью воздействия на различные звенья иммунной системы использовались и нуклеинат натрия, и левamisole, и естественные модуляторы иммунного гомеостаза (тимуса экстракт, альфа-глутамил-триптофан), и цитокины (ИНФ α , γ , ИЛ 1, ФНО α), и другие препараты, обладающие комплексным противовирусным

L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, T.E. Privalova³, S.A. Shadrin³

¹ Scientific Centre for Children's Health RAMS, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University

³ Kuban State Medical University, Krasnodar

Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology

The article contains review of Russian research results dedicated to clinical efficacy and safety assessment of topical bacterial lysate, used with therapeutic and prophylactic purpose in children with different premorbid background, including children from welfare institutions. After a course of prophylactic treatment with topical lysate it was proven for certain that prevalence of acute respiratory infections during the seasonal increase of sickness rates as well as exacerbation of chronic ENT and respiratory pathology was lower. It has been shown reasonable to perform refresher courses of treatment with the medication in order to prevent nidus formation in nasopharynx.

Key words: prophylaxis, acute respiratory infections, local immunity, bacterial topical lysate, children, welfare institutions, naso- and oropharynx microflora.

и иммуномодулирующим действием, и синтетические стимуляторы иммунитета.

В последнее десятилетие одну из лидирующих позиций в неспецифической иммунотерапии и иммунопрофилактике детей и взрослых заняла группа иммуномодуляторов микробного происхождения, или бактериальных лизатов. В основе эффективности топических лизатов лежит их иммунотропная активность, основанная на модуляции ряда ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета. Именно поэтому топические бактериальные лизаты продолжают оставаться в центре внимания ведущих иммунологов мира, а механизмы их действия постоянно уточняются по мере стремительного развития иммунологии [1–3].

Бактериальные иммуномодуляторы создавались как вакцины, с целью выработки стойкого протективного иммунитета против бактерий. Как класс они были разработаны в 1970-х, а в практику внедрены в течение 1980-х годов. Одним из наиболее часто назначаемых современными клиницистами представителей этой группы является бактериальный топический лизат ИРС 19, который применяется в России с 1999 г. и активно в педиатрии — с 2000 г. За это время ведущие российские ученые провели множество клинических исследований, подтверждающих его высокую профилактическую и лечебную эффективность при ведении детей с различной патологией.

В состав местного иммуномодулятора, изготовленного в виде респираторного спрея, входило 19 бактериальных антигенов (АГ) основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. За последнее десятилетие состав препарата был адаптирован в соответствии с актуальным бактериальным пейзажем. В настоящее время в составе препарата имеются АГ 18 основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Лизис микроорганизмов выполнен с использованием оригинальной методики, которая позволила сохранить их антигенные и иммуногенные свойства. Эти АГ непатогенны, однако их состав и свойства обеспечивают достоверный устойчивый эффект у взрослых и детей при профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей.

Препарат предназначен для ингаляционного введения через носовые ходы. Слизистая оболочка в этой области имеет большую поверхность, чрезвычайно интенсивно снабжается кровью и пронизана лимфатическими сосудами. Будучи очень активной физиологически, она является первым барьером на пути большинства возбудителей инфекции. Применение спрея позволяет распределить равномерно слой препарата на слизистой оболочке, что становится оптимальным условием для быстрого и адекватного развития иммунного ответа.

Благодаря комплексному влиянию на иммунный ответ слизистых оболочек верхних дыхательных путей препарат обладает двойным эффектом: лечебным и профилактическим. Лечебный эффект реализуется через неспецифические факторы местной защиты, которые начинают вырабатываться в течение 1 ч после применения иммуномодулятора.

Попадая на слизистую оболочку, лизаты бактерий вызывают иммунные реакции подобно тем, которые развиваются в ответ на интервенцию возбудителя. Мобилизация защитных механизмов происходит через несколько минут после попадания препарата на поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей. При этом бактериальные лизаты образуют на поверхности слизистой оболочки тонкий равномерный слой, что создает оптимальные условия для активации местного иммунитета. Местная иммуногенная эффективность препарата обеспечивается, прежде всего, за счет активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами, возрастом уровня специфических и секреторных антител с образованием защитного слоя из иммуноглобулина (Ig) А на поверхности, препятствующей фиксации микроорганизмов. Таким образом, применение бактериальных лизатов активизирует как неспецифические защитные механизмы, так и формирует специфический иммунитет, осуществляя основной принцип вакцинации [3–7]. Важно, что топический лизат действует местно, т.е. непосредственно во входных воротах инфекции дыхательных путей, чем и объясняется минимальное число побочных эффектов и быстрое наступление желаемого эффекта.

Препарат уже давно привлекает внимание врачей разных специальностей: отоларингологов, иммунологов, аллергологов, педиатров, терапевтов, пульмонологов и фтизиатров. Учитывая интраназальный путь введения, препарат активно стали применять для лечения ринитов и риносинуситов различной этиологии и формы (вирусные, бактериальные, острые и хронические). Многочисленные клинические исследования и наблюдения на репрезентативных группах пациентов показали достоверное увеличение синтеза секреторного IgА в слизистой оболочке носа, слюне, и увеличение содержания лизоцима, повышение функциональной активности фагоцитирующих клеток [1, 8, 9]. Применение топического бактериального лизата при лечении вирусного ринита на ранней стадии приводит к уменьшению явления отека слизистой оболочки носоглотки, разжижению назального секрета и усилению его оттока, а также усилению фагоцитарной активности макрофагов и стимуляции интерферонотенеза, что позволяет предотвратить развитие бактериального воспаления, сократить среднюю продолжительность заболевания в 1,5–2 раза (на 2–3 дня) с достоверностью для ринита — $p < 0,001$, для ринофарингита — $p < 0,01$; избежать назначения антибактериальных препаратов [9], которые в начале XXI века из-за широкого необоснованного назначения вызвали высокую антибиотикорезистентность практически во всех странах, в том числе России. У 1/5 больных удалось добиться abortивного течения патологического процесса при использовании топического бактериального лизата по сравнению с контрольной группой [5, 7, 8, 10–12].

Включение препарата в базовую терапию острого синусита (полусинтетические пенициллины, местные сосудосуживающие средства, физиотерапия, saniрующие пункции верхнечелюстных пазух) у 55 детей в возрасте от 1 года до 13 лет выявило положительные

результаты в 100% случаев. При этом выздоровление наступило у 89% пациентов, из них у 100% у детей с катаральными формами и у 81% у больных с гнойными формами заболевания; в 11% случаев установлено улучшение. Число койко-дней, проведенных больными в стационаре, как и число пункций верхнечелюстных пазух, в основной группе было меньше по сравнению с контрольной, получавшей стандартную терапию. Курс лечения до полного выздоровления составил 7–8 дней [7, 10, 11, 13].

Некоторые работы посвящены изучению результатов применения бактериальных топических лизатов у больных аллергическими заболеваниями, такими как аллергический ринит и бронхиальная астма [8, 14, 15]. Известно, что одним из триггерных факторов, указанных выше нозологий, являются острые респираторные инфекции (ОРИ). Следовательно, своевременная и эффективная профилактика ОРИ на фоне адекватной базисной терапии будет способствовать достижению контроля над этими заболеваниями и удлинять их ремиссию. Это доказано многочисленными работами. Так, например, И.И. Балаболкин и соавт. (2001), В.А. Булгакова и соавт. (2006) показали, что у детей, больных бронхиальной астмой, лечившихся топическим иммуномодулятором, снижалась частота ОРИ в 2 раза ($p < 0,05$), а число обострений бронхиальной астмы — в 1,3 раза. Применение спрея способствовало снижению частоты обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в 3 раза ($p < 0,001$); кроме того, по сравнению с предыдущими обострениями, продолжительность их уменьшилась в 1,8 раз ($p < 0,001$). В контрольной группе детей с бронхиальной астмой, получавших базисную терапию, не было отмечено снижения респираторной заболеваемости. На фоне лечения отмечалось повышение содержания IgG в сыворотке крови, повышение уровня IgA2 в слюне. Уровни Ig M и A в сыворотке крови не претерпевали существенных изменений после завершения лечения. Применение препарата не ухудшало вентиляционную функцию легких, а у 45% детей терапия бактериальным лизатом способствовала либо нормализации, либо уменьшению выраженности нарушений вентиляционной функции легких [4, 14].

Р.В. Полторак в 2009 г. показал в своей работе клинически значимое улучшение функций носа при персистирующем аллергическом рините на фоне включения бактериального топического лизата в комплексную терапию. Применение топических бактериальных лизатов у пациентов, страдающих аллергическим персистирующим ринитом, приводит к значимым изменениям показателей муконазального иммунитета, выражающимися снижением в смывах из полости носа уровня интерлейкина (ИЛ) 4 при одновременном увеличении содержания интерферона (ИФН) γ и компонентов IgA [1, 4, 8, 9, 12, 14–17].

Наибольшее число исследовательских работ посвящено применению интраназального бактериального топического лизата с целью профилактики ОРИ, особенно у часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) [2, 3, 5–10, 12–40]. Это обусловлено тем, что, несмотря на новые

представления об этиопатогенезе ОРИ и огромное количество лекарственных препаратов в арсенале врача, болезни органов дыхания по сей день занимают первое место в структуре заболеваемости у взрослых, а у детей составляют 68–72% — в возрасте до 14 лет, 76–82% — до 4 лет. В развитых странах у 25% детей в возрасте меньше 1 года и у 18% детей в возрасте 1–4 лет респираторные инфекции зачастую рецидивируют [39]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 1,5 млрд случаев ОРИ, что составляет 1/3 всего населения планеты и 75% всей инфекционной патологии. В среднем за один год ребенок болеет ОРИ 6–10 раз. Ежегодно в России регистрируется около 50 млн случаев инфекционных заболеваний, среди которых ОРИ составляют до 90%. Доля ЧДБД колеблется в широком диапазоне и у детей в возрасте от 3 до 6 лет составляет 15–75%, не имея тенденции к снижению [6, 23, 24, 32, 37–39].

Учитывая актуальность и социально-экономическую значимость ОРИ во всем мире, в 2006 г. в России одобрен «Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам». Междисциплинарный подход к выработке консенсуса по топическим бактериальным лизатам помог обобщить опыт их длительного применения, выработать единые критерии оценки их действия и создать дальнейшие предпосылки для их применения в различных областях клинической медицины [2].

Многими авторами был изучен иммунный статус ЧДБД, цитологический состав смывов со слизистой оболочки носа, слизистого секрета ротоглотки. К особенностям иммунного статуса ЧДБД следует отнести значительные изменения клеточного и гуморального иммунитета, выражающиеся в снижении содержания в крови ИФН γ и уровня сывороточных иммуноглобулинов классов G и A, CD8+, уровня IgA в слюне, в повышении концентрации CD4+T лимфоцитов наряду с повышенным содержанием в крови CD23+ и CD25+ иммунокомпетентных клеток, ИЛ 4 и 8; у 30–35% ЧДБД определяется повышение сывороточного уровня IgM и общего IgE [9, 13–15, 17, 19, 21, 25, 40].

С.Ю. Артёмов и соавт. (2008) показали, что назначение топического иммуномодулятора при острой респираторной инфекции сопровождается изменениями клеточного состава слизистого секрета ротоглотки, которые свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса в данном отделе респираторного тракта и начале репаративных изменений с восстановлением эпителиального барьера: уменьшении общего числа нейтрофилов слизистой ротоглотки до нормального уровня (с 17,4 до 9,0%) и макрофагов (с 14,0 до 3,7%) при одновременном увеличении числа эпителиальных клеток (с 59,9 до 86,1%). Профилактический прием бактериального лизата способствует повышению числа нейтрофилов слизистой ротоглотки (с 24,5 до 37,2%) у здоровых детей, что может служить отражением адекватного иммунного ответа на действие бактериального лизата. Кроме того, исследования доказали, что при использовании иммуномодулятора на фоне острой респираторной инфекции меняется динамика клеточного ответа слизистой оболочки полости носа: снижается число

ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ДОСТУПА НЕТ

НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ПРОНИКНУТЬ В ОРГАНИЗМ

ИРС®19 — Иммуномодулирующий Респираторный Спрей — активизирует все звенья местного иммунитета в «воротах инфекции» против вирусов и бактерий.

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания. Надежная профилактика респираторных инфекций на 3-4 месяца. Дополнительный эффект элиминации патогенов.

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев



РУ № П N012103/01

ИРС® 19 (лизатов бактерий смесь)

Регистрационный номер в России: П N012103/01. Спрей назальный. Фармакологическая группа: Иммуностимулирующий препарат на основе бактериальных лизатов. Показания к применению: Профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и др. Восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа или других вирусных инфекций. Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, аутоиммунные заболевания. Применение во время беременности: Использование препарата во время беременности не рекомендуется. Способ применения и дозы: ИРС® 19 применяют интраназально путем аэрозольного введения, 1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора. В целях профилактики взрослым и детям с 3 мес.: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. Для лечения: детям с 3 мес. до 3 лет: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день до исчезновения симптомов инфекции. Детям старше 3 лет и взрослым: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 — 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Побочное действие: возможны эритемоподобные и экземоподобные реакции, крапивница, ангионевротический отек; приступы астмы и кашель, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышение температуры тела ($>39^{\circ}\text{C}$), в единичных случаях — тромбоцитопеническая пурпура и узловатая эритема. В начале лечения может наблюдаться ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Особые указания: В начале лечения могут иметь место кратковременное чиханье и усиление выделений из носа. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела $\geq 39^{\circ}\text{C}$, требующее отмены препарата. У пациентов с бронхиальной астмой возможно учащение приступов, требующее прекращения лечения. Передозировка: До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось. Условия хранения: в строго вертикальном положении при температуре не выше 25°C , не замораживать, в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек: без рецепта. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

нейтрофилов (с 58,4 до 41,0%), увеличивается число эозинофилов (с 13,4 до 23,7%) и активность местных клеточных реакций, что является наиболее целесообразным в период обратного развития острого процесса и указывает на благоприятное течение заболевания. Профилактический прием препарата сопровождается увеличением числа нейтрофилов в секрете со слизистой оболочки носа (с 21,5 до 38,6%) и усилением макрофагальной реакции (с 5,7 до 11,4%), что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте бактериальных лизатов с активацией местного противовоспалительного ответа [25, 40].

Известно, что наиболее часто этиологическим фактором респираторных инфекций и патологии ЛОР-органов у детей являются следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*. Кроме того, при изучении микробного пейзажа носо- и ротоглотки у детей в организованных коллективах выявлен большой процент бессимптомного носительства данных микроорганизмов [40, 41]. Микробиологический мониторинг выявил, что на фоне приема препарата происходит достоверное снижение количества микроорганизмов, относящихся к патогенной и условно патогенной флоре, часто резистентной к антибиотикам, применяемым в амбулаторной практике, с параллельным увеличением количества микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре носо- и ротоглотки [42, 43]. К сожалению, полученные результаты нивелировались через 3–6 мес, что доказывает необходимость повторных курсов применения препарата [42–44].

В связи с вышеизложенным, в России разработан ряд практических рекомендаций ведения больных с респираторной патологией и часто болеющих детей. На протяжении последних одиннадцати лет проведены клинические исследования, доказавшие эффективность бактериальных топических лизатов в профилактике и лечении ОРИ у детей [42–45] и взрослых [5, 12]. Однако эти заболевания по-прежнему занимают лидирующие места. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного, дошкольного и младшего школьного возраста, и эта проблема в настоящее время является нерешенной. Многочисленными наблюдениями установлено, что отмечается увеличение острой респираторной заболеваемости у ребенка с началом посещения дошкольного образовательного учреждения (ОРИ возникают в среднем 8–10 раз на первом году посещения ДОУ, 5–6 раз — на втором и 3–4 раза — на третьем), при заезде в санатории и оздоровительные лагеря, что снижает эффективность оздоровительных программ. В группе ЧБД ОРИ регистрируется практически ежегодно [3, 25, 30, 31, 40, 44].

Частота указанной патологии у этих групп детей обусловлена многими факторами. С одной стороны, анатомо-физиологическими особенностями (возрастным несовершенством иммунной системы, гиперплазией лимфоидной ткани, способствующей в некоторых случаях формированию очагов хронической инфекции),

с другой — посещением ДОУ детьми с явлениями ОРИ или не до конца выздоровевшими, низкой медицинской активностью нашего населения, когда пациенты обращаются за медицинской помощью только в связи с заболеванием и не посещают врача с профилактической целью и др.

Именно поэтому основной задачей теоретической и практической педиатрии в настоящее время является восстановление профилактической направленности работы. Необходимо современное переосмысление комплексного подхода к проблеме здоровья детей; надо активизировать массовую профилактическую работу, и наиболее удобный плацдарм для этого — организованные коллективы. Совершенно очевидно, что одним из основных путей улучшения здоровья детей является создание адекватной современным условиям системы медицинского обслуживания в образовательных учреждениях. Именно от условий пребывания и организации образовательного процесса во многом зависит формирование здоровья в детском возрасте. Создание и реализация эффективных, научно обоснованных оздоровительных программ в этих учреждениях позволит «приблизить» профилактическую, оздоровительную, коррекционную работу к каждому конкретному ребенку. Все это объясняет интерес исследователей к коллективному использованию топических лизатов в детских организованных коллективах.

Учитывая достаточно длительное в течение суток пребывание детей в ДОУ, домах ребенка, санаториях и оздоровительных лагерях, логично предположить формирование у них группового лабильного микробиоценоза верхних дыхательных путей. В этой связи попытка коллективного применения топического бактериального лизата представляется весьма перспективной. Важным преимуществом спрея является его простота применения и условия хранения, из-за которых в ряде случаев родители предпочитали изолированное применение препарата проведению других оздоровительных мероприятий (полоскание зева, промывание носа физиологическим раствором, применение интерферонов и пробиотиков) [3, 25, 29, 30, 40, 44].

В указанных наблюдениях исследовали объективные и субъективные клинические проявления, переносимость препарата, мониторинг иммунологических и микробиологических показателей на фоне курсового применения бактериального топического лизата, а также катamnестические данные методом анкетирования родителей, педагогов и анализа медицинской документации образовательных учреждений.

Так С.Ю. Артемова и соавт., оценивая эффективность коллективного применения топического бактериального лизата у первоклассников при лечении ОРИ, отметили улучшение иммунологических показателей (см. выше), ускорение регресса клинических проявлений ($p < 0,05$) со стороны носо- и ротоглотки по сравнению с детьми контрольной группы, а также последующее снижение эпизодов ОРИ почти в шесть раз на первом месяце ($p < 0,05$) и в пять раз — в последующие четыре месяца ($p < 0,001$) [25, 40].

Н.А. Коровина и соавт. показали, что применение спрея у часто болеющих дошкольников в санатории позволяет

повысить эффективность запланированной программы реабилитации за счет снижения количества эпизодов внутрисанаторной ОРВИ в два раза ($p < 0,05$), а также обострений аденоидитов и тонзиллитов, выявляемых при заезде [28, 29, 30].

Наблюдения Т.Е. Приваловой и соавт. в течение года за дошкольниками, получившими по два курса профилактического приема иммуномодулятора в условиях ДОО, показали достоверное ($p < 0,001$) улучшение клинических симптомов в виде уменьшения гиперемии, сухости слизистой оболочки, заложенности и выделений из носа, некоторого уменьшения плотности лимфоузлов в первые семь дней приема препарата с последующим улучшением ($p < 0,001$) к моменту окончания курса (21-й день) за счет отсутствия гиперемии, сухости, отека слизистой оболочки, прекращения выделений из носа при аденоидитах, уменьшения размеров и плотности определяемых ранее групп лимфоузлов. Осмотр детей через 1 мес после окончания курса приема препарата (52-й день) выявил стабильность объективных данных, с балльной оценкой $3,6 \pm 0,20$ при имеющихся $8,5 \pm 0,37$ баллов на момент начала приема препарата.

Контрольный осмотр детей через 6 мес от начала курса лечения обнаружил ухудшение их состояния по сравнению с объективными данными на момент окончания курса в виде повторного появления гиперемии и отека слизистой носа, затруднения носового дыхания, увеличения и уплотнения периферических лимфоузлов. У половины детей отмечено повторное увеличение и изменение кон-

систенции периферических лимфатических узлов, появление симптомов аденоидита, фарингита, сохраняющаяся гипертрофия небных миндалин.

Это отражено в достоверном увеличении ($p < 0,01$) балльной оценки с $3,4 \pm 0,15$ до $5,5 \pm 0,32$. Однако и через 6 мес от начала введения препарата объективные данные оставались лучше, чем в начале наблюдения, что достоверно ($p < 0,001$) отражено в балльной оценке: $5,5 \pm 0,32$ и $8,5 \pm 0,37$, соответственно. Данное обстоятельство подтверждает профилактическое действие препарата в пределах нескольких месяцев, и необходимость его повторного введения.

Так же, как и другими авторами, было отмечено уменьшение числа эпизодов ОРЗ до единичных случаев. По данным анкетирования родителей, опроса воспитателей, журнала посещаемости, дети практически в полном составе посещали ДОО в зимне-весенний период, следующий после окончания второго курса применения топического лизата [44].

Таким образом, многолетний опыт применения бактериальных топических лизатов, доказанная их высокая эффективность в лечении и профилактике ОРЗ, обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, простота в применении и хорошая переносимость позволяют рекомендовать препарат ИРС 19 для применения в детских организованных коллективах с профилактической целью, включать его в оздоровительные и реабилитационные программы. Для получения более стойкого профилактического эффекта необходимо проводить повторные курсы с интервалом 3–6 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И. Иммуноterapia пациентов с респираторной аллергией // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2002; 4 (9): 28–33.
2. Симпозиум «Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам». Специальный отпечаток // *Лечащий врач*. — 2006; 4: 10.
3. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Гаращенко Т.И. Перспективы применения иммуномодуляторов в программе оздоровления часто и длительно болеющих детей образовательных учреждений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005; 4 (4): 20–24.
4. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. и др. Применение топических иммуностропных препаратов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией // *Педиатрическая фармакология*. — 2006; 3 (4): 56–62.
5. Гунчиков М.В., Винников А.К. Эффективность ИРС®19 в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // *Русский медицинский журнал*. — 2000; 8 (17): 712–714.
6. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей: Пособие для врачей. — М., 2009. — 35 с.
7. Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Демина Е.Д. и др. Местный иммуномодулятор ИРС 19 в комплексной терапии ОРЗ // *Детские инфекции*. — 2006; 4: 51–54.
8. Шмелева Н.И., Леонова М.В. и др. Оценка эффективности препарата ИРС®19 при лечении острых инфекций верхних дыхательных путей у детей // *Детский доктор*. — 2000; 6: 16–18.

9. Торшхоева Р.М., Ботвиньева В.В., Таги-заде Т.Г. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // *Педиатрическая фармакология*. — 2006; 1: 13–17.
10. Маркова Т.П. Бактериальные иммуномодуляторы // *Русский медицинский журнал*. — 2009; 3: 24–27.
11. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю. и др. Опыт применения препарата ИРС®19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей // *Детский доктор*. — 2000; 2: 10–13.
12. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю. и др. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // *Русский медицинский журнал*. — 2003; 11 (8): 446–448.
13. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС®19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей // *Детский доктор*. — 2000; 4: 16–20.
14. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б. и др. Эффективность профилактики респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001; 6: 56–59.
15. Карамуллин М.А., Говорун М.И., Полторак Р.В. Клиническая эффективность топических бактериальных лизатов у больных персистирующим аллергическим ринитом // *Рос. оториноларингология*. — 2008; 3: 15–17.

16. Зверева Н.Н., Шамшева О.В. Эффективность топического бактериального лизата в лечении и профилактике острых респираторных инфекций // *Детские инфекции*. — 2010; 4: 51–54.
17. Таги-заде Т.Г. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей мегаполисов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 30 с.
18. Лучихин Л.А. Полякова Т.С., Миронов А.А. Опыт применения препарата ИРС®19 для профилактики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // *Вестник оториноларингологии*. — 2000; 4: 54–57.
19. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС®19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей // *Детский доктор*. — 2001; 1: 22–28.
20. Гаращенко Т.И., Ершов Ф.И. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? (Новый взгляд на старую проблему). Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов / Юбилейный сборник научных трудов. — М., 2001.
21. Лыткина И.Н., Ежлова В.А., Писарева В.А. и др. Оценка эффективности применения препарата ИРС®19 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // *Детский доктор*. — 2001; 4: 62–64.
22. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // *Педиатрия*. — 2002; 4 (3): 7–14.
23. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.А., Зырянов С.К. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе // *Русский медицинский журнал*. — 2004; 12 (2): 80–83.
24. Липатова М.К. Социальная значимость ОРВИ и актуальность симптоматического лечения // *Русский медицинский журнал*. — 2006; 14 (24): 1569–1574.
25. Артемова С.Ю., Таранушенко Т.Е., Гончарук З.Н. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (6): 52–55.
26. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф. Лечение и профилактика рецидивирующих инфекций респираторного тракта у детей // *Детские инфекции*. — 2008; 7 (3): 49–52.
27. Власова Е.В., Тузанкина И.А., Шершнева В.Н., Волков М.А. Применение смеси лизатов бактерий у детей первого года жизни с повторными бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 40–46.
28. Коровина Н.А. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей // *Педиатрия*. — 2009; 87 (5): 104–109.
29. Коровина Н.А., Заплатникова Л.В. Современные возможности профилактики и лечения рекуррентных инфекций органов дыхания у детей // *Педиатрия*. — 2009; 3: 88–92.
30. Коровина Н.А. и др. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей // *Педиатрия*. — 2009; 88 (6): 116–121.
31. Лыткина И.Н., Писарева В.А., Иваненко Т.Н. и др. Оценка эффективности применения топического иммуномодулятора для профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2009; 6 (5): 12–16.
32. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. и др. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (6): 92–96.
33. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // *Лечащий врач*. — 2009; 1: 43–48.
34. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. и др. Лечебно-профилактическая эффективность бактериальных лизатов при респираторных заболеваниях // *Детские инфекции*. — 2010; 1: 31–36.
35. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций // *Русский медицинский журнал*. — 2010; 18 (2): 77–82.
36. Шамшева О.В., Зверева Н.Н. Лечебная и профилактическая эффективность комплексного топического иммуномодулятора при острых респираторных инфекциях // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011; 10 (1): 73–76.
37. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2009; 4: 20–24.
38. Эффективная профилактика и лечение вирусных и бактериальных заболеваний дыхательных путей: реалии и перспективы (Дискуссионный круглый стол «Мировой опыт профилактики и лечения вирусных и бактериальных респираторных инфекций в современных условиях глобализации и открытых границ») // *Новости медицины и фармации*. — 2009; 16 (290).
39. Отчет Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ», 2009. URL: <http://www.fcgsen.ru/>
40. Артемова С.Ю. Оптимизация лечебных и профилактических программ в организованных детских коллективах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2008. — 25 с.
41. Катосова Л.К., Намазова Л.С., Кузнецова М.Н. и др. Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007; 4 (2): 9–14.
42. Феликсова Л.В., Мескина Е.Р., Галкина Л.А. и др. Современные подходы к коррекции микробиоценоза ротоглотки // *Лечащий врач*. — 2009; 10: 71–73.
43. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 109–112.
44. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шабаетова Н.А. Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях // *Педиатрическая фармакология*. — 2011; 8 (3): 93–99.
45. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // *Лечащий врач*. — 2006; 9: 50–56.