

С. В. Зайков**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ***Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

Заболевания органов дыхания (ЗОД) традиционно занимают первое место в структуре заболеваемости детей и взрослых. Так, в структуре общей заболеваемости у детей респираторные заболевания составляют около 50 %, а у взрослых — более 30 %. Несмотря на значительный арсенал лекарственных средств, предназначенных для пациентов с ЗОД, можно констатировать, что проблема их лечения и профилактики до сих пор остается чрезвычайно актуальной. Применение иммунотропных (и особенно иммуномодулирующих) препаратов при ЗОД в последние годы относится к перспективным направлениям практической медицины. Данный вид терапии способствует существенному снижению риска их развития, уменьшению частоты рецидивов и хронизации патологического процесса, облегчению клинического течения ЗОД инфекционной природы, позволяет предупреждать развитие их осложнений, корректировать вторичную иммунную недостаточность и существенно повысить эффективность лечения этой категории пациентов.

В последние годы среди иммуномодулирующих препаратов особый интерес при ЗОД вызывают лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуномодулирующее).

Необходимо отметить, что специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных возбудителей респираторных заболеваний выгодно отличается от неспецифической иммуностимуляции своей целенаправленностью и эффективностью. Связано это также и с тем, что, к сожалению, у наиболее высокоэффективного метода профилактики инфекционных заболеваний — вакцин — сегодня в пульмонологии достаточно ограниченные возможности. Существуют вакцины против пневмококка, гемофильной палочки и др., ежегодно появляются новые вакцины против вируса гриппа, стафилококка. Однако против большинства респираторных патогенов вакцин не существует, не говоря уже об отсутствии поливакцин с антигенами основных возбудителей респираторных инфекций. Кроме того, для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость, а специфический иммунитет против них непродолжителен. Поэтому большое значение приобретают так называемые вакциноподобные препараты, действие которых направлено на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций дыхательных путей. В связи с этим в последние годы для лечения и профилактики ЗОД широкое применение получили иммунокорректоры бактериального происхождения, прежде всего бактериальные лизаты, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкретных возбудителей. Бактериальные лизаты можно назначать в острый период заболевания и с профилактической целью. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов более эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной терапией.

Основными представителями бактериальных лизатов в Украине являются Бронхо-Мунал, ИРС 19 и Имудон, однако

последний используется для лечения и профилактики инфекционных заболеваний ротовой полости, поэтому он не рассматривается в данном обзоре. Бактериальные лизаты инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в этих препаратах. Их использование обуславливает контакт антигенов наиболее значимых возбудителей ЗОД с макрофагами, находящимися в слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта, с последующей их презентацией лимфоцитам MALT-системы (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми). В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей, содержащихся в бактериальных иммунотропных препаратах. Кроме того, миграция коммитированных В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмocyты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей респираторных заболеваний.

Поскольку бактериальные иммуномодулирующие препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата, то его прием имеет вакциноподобное действие, сопровождаемая индукцией специфического ответа как в системе местного, так и системного иммунитета. Таким образом, вышеуказанные препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, субстраты которых входят в состав препарата. Однако они способны также повышать общую резистентность организма, что позитивно сказывается на их профилактическом эффекте при респираторных инфекциях.

ИРС 19 представляет собой лизаты 19 штаммов, наиболее часто встречающихся при респираторных инфекциях бактерий. Препарат предназначен для проведения местной иммунотерапии заболеваний верхних дыхательных путей. Оказывает позитивное действие на специфический и неспецифический иммунитет, повышает фагоцитарную активность макрофагов, а также лизоцима и секреторных иммуноглобулинов. Основные механизмы действия ИРС 19 направлены на увеличение числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, индукцию специфических секреторных антител класса IgA (slgA), образование защитного слоя из slgA на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, повышение активности макрофагов. Препарат назначается как с профилактической, так и с лечебной целью пациентам с инфекциями верхних дыхательных путей: ринит, ринофарингит, евстахиит, отит, ларингит, гайморит и т.д. Проведенные в различных странах клинические исследования позволяют считать ИРС 19 эффективным и удобным для применения (интраназальная форма) средством профилактики острых респираторных инфекций, особенно в практике оториноларингологов. Препарат обладает также положительным действием при уже развившейся инфекции, улучшая состояние больных при осложнениях ОРВИ и хронических респираторных инфекционных процессах, позволяя уменьшить потребность в назна-

чении антибиотиков и ускорить сроки выздоровления соответствующей категории пациентов. Однако необходимо иметь в виду, что данные работ последних лет свидетельствуют о том, что в ряде случаев отмечается недостаточная эффективность местных бактериальных лизатов, к которым и относится ИРС 19, что может быть связано со следующими причинами:

- коротким временем контакта препаратов со слизистыми оболочками и в силу этого захватом слизистыми оболочками дыхательных путей незначительной части антигенных субстанций;
- постоянное омывание слюной области ротоглоточного сегмента, где не функционирует реснитчатый эпителий, мешающее постоянному контакту препарата с иммунокомпетентными клетками;
- отсутствием данных о времени воздействия местных бактериальных лизатов при их применении.

Такие же результаты были получены ранее в отношении местной терапии антибиотиками, которые подтверждают достаточную эффективность использования антибиотиков для местной терапии только при лечении отитов [10]. Кроме того, в настоящее время сложилась ситуация, свидетельствующая о неоправданно широком использовании антибиотиков у часто болеющих пациентов, что приводит к дисбиотическим реакциям ротоглоточного сегмента, а в некоторых случаях и к полному отсутствию облигатной микрофлоры. Это позволяет предположить, что бактериальные лизаты способны возместить недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему.

Потому в клинической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия, к которым относится Бронхо-Мунал, представляющий собой лиофилизированный лизат 8 бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей (таблица).

Следовательно, согласно представленным данным, Бронхо-Мунал обладает следующими позитивными эффектами на разные звенья иммунного ответа [17, 18, 25, 27, 28, 32, 36]:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в т.ч. альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;

- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток ("натуральные, естественные киллеры");

- увеличивает выработку важнейших цитокинов: INF- γ (гамма-интерферон), IL-1, 2, 6, 8 (ИЛ-1, 2, 6, 8), TNF- α (фактор некроза опухолей), нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E₂, α -интерферона;

улучшает взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;

- уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Все это приводит к тому, что Бронхо-Мунал:

- не просто стимулирует, а моделирует иммунитет;
- обладает вакцинирующим эффектом;
- обладает системным иммуномодулирующим действием;
- не только вызывает антигеноспецифический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы.

Препарат применяют как с лечебной, так и с профилактической целью по 1 капсуле 1 раз в день при всех ЗОД инфекционной природы. В остром периоде заболевания курс длится от 10 до 30 дней. Профилактический курс составляет 10 дней каждого месяца в течение 3 месяцев подряд. Для использования в педиатрической практике применяют Бронхо-Мунал П, в котором содержится половинная взрослая доза бактериального лизата (7 мг и 3,5 мг соответственно).

Бронхо-Мунал относится к хорошо изученным в клинике препаратам с доказанной при помощи рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. При этом большинство клинических исследований эффективности и безопасности препарата было проведено среди детей, страдающих частыми респираторными инфекциями, а также взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и хроническим бронхитом (ХБ). Так, при проведении подобного исследования у 220 детей с повторными респираторными инфекциями назначение Бронхо-Мунала привело к достоверному снижению (на 24 % на протяжении 6 месяцев) частоты соответствующих инфекций [33]. То, что Бронхо-Мунал существенно (на 10 % и более) сокращает частоту рецидивов у детей с рецидивирующими ЗОД подтверждено также результатами исследования у 232 детей, страдающих рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей [13]. Подобные же результаты продемонстрированы и другом исследовании [20]. Так, авторами показано, что курсовое применение Бронхо-Мунала с целью профи-

Таблица

Основные возбудители ЗОД и состав препарата "Бронхо-Мунал"

Лизаты микроорганизмов в составе Бронхо-Мунала	Основные возбудители инфекций органов дыхания			
	Синусит	Отит	Тонзиллит	Бронхит
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	+	+	+++	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+++	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		+	+	++
<i>Klebsiella ozaenae</i>	+			
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	++	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++

лактики рецидивов респираторних інфекцій у дітей привело к уменьшению на 37 % частоты их обострений, на 42 % снизилось тяжесть клинических проявлений заболевания, на 45 % уменьшило частоту применения детьми антибиотиков и на 79 % длительность проведения сопутствующей терапии. Аналогичные результаты были получены и в исследовании, результаты которого показали, что прием Бронхо-Мунала при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей на 52 % снижает общую частоту инфекционной патологии, на 50,6 % — частоту инфекций верхних дыхательных путей, на 68 % — частоту отитов и на 73,7 % — длительность случаев обострения инфекций органов дыхания [21].

Исследования эффективности и безопасности Бронхо-Мунала проводились также российскими и украинскими авторами. Так, сравнительная оценка его клинико-иммунологической эффективности была проведена у детей в возрасте 2–7 лет с повторными бронхитами, ринофаринготрахеитами, хроническим аденоидитом в условиях санаторно-восстановительного лечения. В контрольной группе 19 детей получали санаторное лечение, включавшее диетотерапию, лечебную физкультуру, массаж, поливитамины, санацию верхних дыхательных путей. В основной группе 32 ребенка получали Бронхо-Мунал по стандартной схеме. Через 5 месяцев у детей, получавших Бронхо-Мунал, в 2 раза снизилось число респираторных инфекций, в 2,4 раза — средняя длительность их эпизодов, но наиболее значительно (в 8 раз) в основной группе снизилась частота повторных бронхитов [9]. В другом исследовании [12], проведенном среди детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, страдающих вирусно-бактериальными инфекциями на фоне лимфатического диатеза и atopического дерматита, был показан положительный клинико-иммунологический эффект (сокращение частоты ОРВИ, срока их клинического течения, положительная динамика большинства показателей иммунной системы) после применения Бронхо-Мунала.

На эффективность применения Бронхо-Мунала у детей в возрасте 1–12 лет, страдающих часто рецидивирующими и хроническими ЗОД указывается также в работе [11]. Автором был получен положительный клинический эффект применения препарата уже во время проведения курса лечения им, а также при наблюдении в последующие 3 месяца. При этом у детей сократилось число острых заболеваний и обострений хронических процессов вплоть до полного их устранения, значительно сократилась продолжительность и уменьшилась тяжесть острых эпизодов болезни. Важно, что при этом клинический эффект сопровождался положительной динамикой лабораторных показателей функции иммунной системы (повышение числа и функциональной активности Т-, В-лимфоцитов и их субпопуляций, содержания иммуноглобулинов основных классов, усиление фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов).

В другом исследовании у больных с частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), принимавших Бронхо-Мунал, снижалось число обострений в 4,8 раза, суммарная длительность обострений уменьшалась в 6,3 раза, длительность лечения антибиотиками — в 12 раз [10]. Как показали клинические наблюдения, дети с аллергическими заболеваниями при включении Бронхо-Мунала в комплексную терапию не только реже болели ОРВИ, но и в меньшей степени были подвержены приступам бронхообструкции. В российском исследовании было показано, что при назначении препарата детям в остром периоде ОРВИ в течение 10 дней в сочетании с антибиотиками отмечена эффективность комплексно-

го лечения и снижение потребности в других лекарственных средствах и антибиотиках [3]. По данным Т.П. Марковой с соавт. [5–8], при назначении бактериальных лизатов системного действия (Бронхо-Мунал) в группе часто и длительно болеющих детей с очагами хронической инфекции (хронический тонзиллит, хронический фарингит, аденоидиты) и частотой ОРВИ 6 и более раз в год, вне периода обострения, отмечается активация Т-клеток (CD3+HLA-DR+-клетки), повышение количества CD3+-, CD4+-клеток, Т-киллеров (CD3+CD16+-клетки), синтеза клетками α - и γ -интерферонов, уровня сывороточного IgG, IgA и IgM в слюне. При этом эффект одного курса бактериальных лизатов системного действия сохранялся в течение 6 месяцев, а при проведении курсового лечения препаратами топического действия (имудон) сохранялся всего лишь в течение 3 месяцев.

Целесообразность использования очищенных бактериальных лизатов, к которым прежде всего относится Бронхо-Мунал, при ЛОР-патологии у детей, по мнению одного из ведущих оториноларингологов России проф. Т. И. Гаращенко [2], определяется необходимостью активного раннего формирования иммунного ответа для подготовки детей (особенно с В-клеточными иммунодефицитами, склонностью к гнойным заболеваниям уха, околоносовых пазух, ангинами) к вхождению в детские коллективы, поскольку до 30 % таких детей имеют селективный дефицит IgA, IgG и низкий уровень секреторного IgA во внешних секретах уха, синусов, глотки и носоглотки. В таких ситуациях активная иммунизация детей с помощью бактериальных лизатов наряду с назначением заместительной (пассивной) иммунотерапии препаратами иммуноглобулинов, является важной частью лечения детей с ЛОР-патологией, предрасположенных к развитию осложненных флегмонозных, остеомиелитических процессов носа и околоносовых пазух.

Значительный интерес также представляют наблюдения эффективности бактериальных лизатов у пациентов с гипогаммаглобулинемией и общей вариабельной иммунологической недостаточностью (ОВИН), страдающих повторными респираторными инфекциями. У больных с повторными респираторными инфекциями и гипогаммаглобулинемией после лечения Бронхо-Муналом отмечено повышение уровня сывороточных IgG, A [31]. У больных с ОВИН после приема Бронхо-Мунала повышался уровень IgA [24]. Необходимо отметить, что эффективность лечения бактериальными лизатами еще больше увеличивалась при использовании в комплексе с ними препаратов иммуноглобулинов.

Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Мунал является высокоэффективным и безопасным иммуномодулятором системного действия у детей с частыми и рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей, который при курсовом его применении сокращает частоту острых инфекционных ЗОД и их рецидивов, значительно уменьшает продолжительность и тяжесть острых эпизодов болезни, снижает потребность в использовании антибактериальных и других лекарственных средств, улучшает или даже полностью нормализует функцию иммунной системы ребенка.

Высокий клинический эффект Бронхо-Мунала был выявлен и у взрослых пациентов. Во многих плацебо-контролируемых исследованиях была показана его терапевтическая эффективность у 40,0–74,5 % больных ХБ и ХОЗЛ [16, 17]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором приняло участие 354 пациента пожилого возраста, было показано, что Бронхо-Мунал на 40 % уменьшил частоту инфекционных обострений у взрослых больных с ХОЗЛ и на

28 % снизил общее количество инфекций нижних дыхательных путей [29]. Применение Бронхо-Мунала в целях профилактики обострений заболевания в двойном слепом исследовании [14] у 381 пациента с ХОЗЛ обеспечило уменьшение на 30 % числа случаев госпитализации больных, на 55 % длительности их госпитализации и соответственно стоимости лечения пациентов. Вышеприведенные положительные результаты применения Бронхо-Мунала у взрослых больных с ХБ после подтверждаются и данными других авторов. Так, вследствие применения Бронхо-Мунала с профилактической целью у пациентов с ХОЗЛ значительно снизилась частота (на 24 % на протяжении 6 месяцев) и тяжесть обострений (на 41 %), потребность в назначении антибиотиков (на 24,5 %), бета-2-агонистов (на 20 %) и муколитиков (на 50 %), [23, 26, 35]. Важно также то, что клиническая эффективность Бронхо-Мунала у больных с инфекционно-зависимыми обострениями ХОЗЛ положительно коррелировала с его позитивными иммунологическими эффектами [19].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17] с участием 256 больных пожилого и старческого возраста с ХБ также доказано уменьшение частоты и тяжести обострений и соответственно уменьшение приема антибактериальных лекарственных средств у пациентов, получавших Бронхо-Мунал. При этом, по мнению авторов других работ [22, 32], механизмами действия Бронхо-Мунала у больных ХБ и ХОЗЛ является увеличение продукции секреторного IgA, но не только за счет фракций, специфичных в отношении входящих в состав препарата патогенных микроорганизмов, а также за счет повышения продукции цитокинов (интерлейкина-6 и интерлейкина-8), что в свою очередь вызывает активацию и неспецифических защитных механизмов (система интерферонов и др.). Имеются отдельные сообщения [34] о достоверной эффективности применения Бронхо-Мунала для профилактики легочных осложнений в послеоперационном периоде у лиц с ЗОД в анамнезе.

Бронхо-Мунал также эффективен и при заболеваниях ЛОР-органов у взрослых. Эффект Бронхо-Мунала проявлялся в снижении частоты и длительности инфекций верхних дыхательных путей, в двукратном снижении числа обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, уменьшении частоты и тяжести инфекций, потребности в назначении антибиотиков [4].

Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Мунал у взрослых можно с успехом применять при ХБ и ХОЗЛ для снижения частоты их обострений, более легкого и менее продолжительного течения и сокращения частоты применения антибиотиков, бронхолитиков и муколитиков. Важен также и тот факт, что Бронхо-Мунал у больных ХБ продемонстрировал хорошую переносимость. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании [16] у 104 больных с ХБ, получавших Бронхо-Мунал, отмечено снижение частоты обострений заболевания и их тяжести. При этом побочные эффекты (тошнота и боль в животе) отмечены лишь у одного пациента.

Применение Бронхо-Мунала целиком оправдано и с позиций фармакоэкономики. Так, в метаанализе [37] результатов 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что использование препарата у детей с частыми ЗОД уменьшает число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, снижает затраты на приобретение лекарственных препаратов, а также общие затраты пациента и общества. Кроме того, в исследовании [15] показано, что Бронхо-Мунал уменьшает затраты как пациента, так и всего общества, на госпитализацию больных по поводу тяжелых обострений ХОЗЛ. Так, прием препарат на 30 % снижал риск госпитализации в сравнении с плацебо, на

55 % уменьшал ее длительность, на 44 % снижал среднюю стоимость госпитализации и на 36 % ее общую стоимость.

С учетом однонаправленности действия системных и местных бактериальных лизатов, о чем указано в начале обзора, естественно возникает вопрос о возможности их совместного применения. Такой опыт есть, однако в связи с неоднозначностью полученных результатов, исследования в этом направлении следует расширить.

Важным вопросом при применении бактериальных лизатов также является количество курсов проведения иммунотерапии. Так, прием добровольцами бактериального лизата per os в течение 10 дней обеспечил значительное увеличение содержания IgA в слюне, который через месяц после окончания приема препарата возвратился к исходному уровню. Однако у тех, кто прошел повторный профилактический курс, высокий уровень IgA поддерживался на протяжении уже 3 месяцев [30]. Необходимо также отметить, что назначение лишь одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций, поэтому желательно проведение нескольких курсов терапии [1, 5–8].

Следует также отметить, что бактериальные лизаты, применяются в основном в комплексной терапии, однако при иммунореабилитационных мероприятиях они могут применяться и в виде монотерапии. Такой подход оправдан для проведения иммунореабилитации лиц, не полностью излеченных после перенесенного острого инфекционного бронхолегочного процесса (остаточные явления бронхита, ларингита, трахеита), онкологических больных для улучшения качества их жизни, а также для часто и длительно болеющих лиц перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится значительная часть территории Украины.

Таким образом, применение бактериальных лизатов (Бронхо-Мунала) сокращает частоту развития острых и обострений рецидивирующих и хронических заболеваний бронхо-легочной системы, уменьшает риск быстрого прогрессирования воспалительного процесса в органах дыхания, сокращает частоту обострений хронических заболеваний ЛОР-органов (ринита, синусита, ларингита, трахеита), снижает частоту реинфекции при частых острых респираторных заболеваниях, способствует нормализации функции иммунной системы, системно и местно воздействуя на специфический и неспецифический иммунитет. Важно, что применение Бронхо-Мунала также снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств и особенно антибиотиков, что позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибиотикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение пациентов.

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что рациональное применение бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания заслуживает серьезного внимания. Многообразие их положительных клинических и иммунологических эффектов, отсутствие серьезных противопоказаний должны способствовать еще более широкому внедрению этих препаратов в практическую деятельность врачей различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомилский М. Р., Маркова Т. П., Гаращенко Т. И., Чувиров Д. Г. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИПС 19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Детский доктор. — 2000. — № 5. С. 4–7.

2. *Гаращенко Т. И.* (1999) Обоснование применения бактериальных иммуномодуляторов для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 1 (9). — С. 1–4.
3. *Караулов А. В., Сокуренок С. И., Бармотин Г. В.* Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний // ММА им. Сеченова, поликлиника МИД РФ. — Москва, 1999.
4. *Кубылинская И. А.* Фармакотерапия: Применение Бронхо-Ваксома в профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов у детей // Конспект. — 2006. № 15. — С. 420.
5. *Маркова Т. П., Чувиров Д. Г., Гаращенко Т. И.* Механизм действия и эффективность бронхо—мунала в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунология. — 1999. — № 6. — С. 56–59.
6. *Маркова Т. П., Чувиров Д. Г.* (2001). Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей // В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии под ред. М. В.Кос-тинова. — Москва, 2001. — С. 91–99.
7. *Маркова Т. П., Чувиров Д. Г.* Бактериальные иммуномодуляторы // РМЖ. — 2001— № 9 (16–17). — С. 703–706.
8. *Маркова Т. П., Чувиров Д. Г.* Клинико-иммунологическое обоснование применения имудона у длительно и часто болеющих детей // Детский доктор. — 2001. — № 7. — С. 2–4.
9. *Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Марушков В. И.* Иммунокоррекция в комплексной терапии респираторных заболеваний // Пульмонология: приложение к Consilium medicum. — 2005. — № 7, № 16.
10. *Сенцова Т. Б.* Современные иммуномодуляторы // Consilium medicum. — 2004. — № 3 (5).
11. *Тузанкина Н. А.* Иммунореабилитация детей с частыми повторными заболеваниями // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 1 (9). — С. 4–6.
12. *Тяжкая А. В., Леус Е. А.* Бронхо-Мунал в профилактике вирусно-бактериальных инфекций у детей с лимфатическим диатезом // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 4 (12). — № 1–4.
13. *Voaad U. G. et al.* Immunostimulation with Broncho-Vaxom in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study // Chest. — 2005. — Vol. 122. — P. 2042–2048.
14. *Collet J. et al.* Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 1719–1724.
15. *Collet J.* // Can. Resp. J. — 2001. — № 1. — P. 27–32.
16. *Svoriscec B. et al.* Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo-controlled multicentre study // Respiration. — 1989. — Vol. 55. — P. 129–135.
17. *Debbas N., Derenne J. P.* Preventive effects of an immunostimulating product on recrrren infections of cronic bronchitis in the elderly // Lung. — 1990. — Vol. 168. — P. 737–740.
18. *Emmerich B. et al.* Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T-lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory Immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables // Respiration. — 1990. — Vol. 57. — P. 90–99.
19. *Fontanges R., Bottex C., Cristau B., Burckhart M.F.* (1990). Influence of a bacterial extract on antigen presentation and protection against experimental infections // Lung. — 1990. — Vol. 168 / — P. 711–719.
20. *Gutierrez-Tarango M. D., Berber A.* Safety and efficacy of two courses of Brocho-Vaxom in prevention of respiratory tract infections in children during 12 month // Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 1742–1748.
21. *Jara-Perez* // Clinical Therapeutics. — 2000. — Vol. 22, № 6. — P. 748–759.
22. *Keul R. et al.* Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85B V) via C-Fos/serum responsive element // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — С. 150–154.
23. *Li J., Zheng J.P., Yuan J.P. et al.* Clin. Med. J. Engl. — 2004. — Vol. 21, № 14. — P.1053–1068.
24. *Litzman J., Lokaj J., Gerylovova A.* Allerg. Immunol. (Paris). — 1996. — Vol. 28, № 3. — С. 81–85.
25. *Lusuardi M. et al.* Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis. — Eur. Respir. Rev. — 1996. — № 6. — P. 182–185.
26. *Marialigeti T., Szekeley E., Kereky E.* Ther. Hung. — 1989. — Vol. 37, № 1. — P. 28–31.
27. *Martin du Pan R., Kochli B.* Interferon induction by the bacterial lysate Broncho-Vaxom: a double-blind clinical study in children // Der Kinderarzt. — 1984. — Vol. 15. — P. 646–651.
28. *Mauel J.* Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV // Respiration. — 1994. — Vol. 61. — P. 8–15.
29. *Mauel J. et at.* Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages // Int. J. Immunopharmac. — 1989. — Vol. 11. — P. 637–645.
30. *Orcel B. et al.* Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis // Eur. Respir. J. — 1994. — № 7. — P. 446–452.
31. *Palma-Carlos A. G., Palma-Carlos M. L.* Immunomodulation with bacterial extracts in respiratory diseases // Lung. — 1990. — Vol. 168. P. 732–736.
32. *Quezada A., Maggi L., Perez M., Rodriguez J.* // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 1999. — № 9 (3). — P. 178–182.
33. *Roth M. et at.* Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) - induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts // Eur. Respir. Rev. — № 6(38). — P. 171–175.
34. *Schaad B., Mitterlein R., Goffin H.* // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 2042–2049.
35. *Sequeira R. B.* Immunobiotherapy with Broncho-Vaxom in the prevention of postoperative respiratory infections. Report of a double-blind trial // Med. et Hyg. — Vol. 38. — P. 2752–2753.
36. *Soler* // Respiration. — 2007. — Vol. 74. — P. 26–32.
37. *Zagar S., Loffer-Badzek D., Cvoriscec B. J.* // Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis. A double-blind clinical trial // Otorhinolaryngol. Relat. Spec. — 1988. — Vol. 50. — P. 397–404.
38. *Zaniolo* // Farmacoeconomia e percosi terapeutid. — № 6 (3). — P. 181–196.