УДК 579.2+616.24/.6-002.1-053.2-084+615.37+615.324+612.017.1+57.063.8

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

© *Михаил Александрович Шевяков*

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Михаил Александрович Шевяков — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии. E-mail: shevyakov@inbox.ru

Поступила: 19.07.2021 ***Одобрена: 24.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены механизм действия, эффективность и безопасность современных иммуностимуляторов из группы бактериальных лизатов. В качестве средств с доказанными клиническими эффектами в отношении лечения и профилактики урогенитальной и респираторной инфекции приведены характеристики бактериальных лизатов ОМ-85 и ОМ-89.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуностимулятор; бактериальный лизат; ОМ-85; ОМ-89; инфекция; респираторный тракт; мочеполовой тракт.

IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF THERAPEUTIC BACTERIAL LYSATES FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

© *Mikhail A. Shevyakov*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Mikhail A. Shevyakov — Doctor of Science in Medicine, Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology. E-mail: shevyakov@inbox.ru

Received: 19.07.2021 ***Revised: 24.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. The review presents the mechanism of action, efficacy and safety of modern immunostimulants from the group of bacterial lysates. The characteristics of bacterial lysates OM-85 and OM-89 are given as agents with proven clinical effects for the treatment and prevention of urogenital and respiratory infections.

KEY WORDS: immunostimulator; bacterial lysate; OM-85; OM-89; infection; respiratory tract; genitourinary tract.

ВВЕДЕНИЕ

Угрожающий рост глобальной антибиотикорезистентности — актуальная проблема мирового здравоохранения. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения выделила три категории бактерий в зависимости от скорости приобретения ими резистентности к лечению имеющимися сегодня антибиотиками. Первая группа (критического приоритета) — это *Acinetobacter baumannii*, синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и различные энтеробактерии, в том числе род *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus, E. coli*. Ко второй группе (высокого приоритета) отнесли *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonellae, Neisseria gonorrhoeae*. В третью группу (среднего приоритета) вошли *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, *Shigella* [16].

Наиболее частым возбудителем инфекции урогенитального тракта является кишечная палочка, *E. coli*, которая по данным исследо-

ваний вызывает 80–90% всех случаев [8]. В то же время короткие курсы антибиотиков не обладают достаточной противорецидивной активностью в отношении цистита. Терапия острого неосложненного цистита короткими курсами антимикробных препаратов приводит к тому, что у 50% женщин в течение последующего года заболевание рецидивирует. У половины этих женщин количество обострений за год достигает трех и более [4, 17, 21, 24]. Острые респираторные инфекции (ОРИ) в 16–30% случаев рецидивируют и/или осложняются бактериальными инфекциями, чаще обусловленными родами *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и другими. Бактериальные осложнения (бронхит, пневмония, поражение ЛОР-органов) часто резистентны к антибиотикотерапии [25]. Длительное применение антибиотиков сопровождается повышением риска селекции антибиотикорезистентных бактерий, кандидоза и антибиотикоассоциированной диареи.

МЕСТО ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ

Одной из стратегий решения проблемы неэффективности антибиотиков считают создание результативных и безопасных иммуностимуляторов (или «агонистов иммунитета», как иногда их называют в англоязычных публикациях).

Одной из часто применяемых в практике групп иммуностимуляторов являются бактериальные лизаты. Бактериальный лизат — масса лизированных микроорганизмов, потенциальных возбудителей инфекции, утративших вирулентность, но сохранивших специфические иммуногенные характеристики. Некоторые бактериальные лизаты показали впечатляющую эффективность для лечения и профилактики инфекций урогенитального тракта (например, ОМ-89, Uro-Vaxom) и респираторных инфекций (например, ОМ-85, Broncho-Vaxom).

В связи с этим рассмотрим механизм действия бактериальных лизатов на примере ОМ-85 и ОМ-89. Действующее вещество ОМ-85 — стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов штаммов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis.* Известно, что большинство бактериальных инфекций респираторного тракта вызывают именно вышеперечисленные микроорганизмы. Действующее вещество ОМ-89 — лиофилизированный бактериальный лизат из 18 штаммов уропатогенных *E. coli.*

Неслучайно бактериальные лизаты ОМ-85 и ОМ-89 заключены в кишечнорастворимые капсулы. Даже у ребенка площадь слизистой оболочки кишечника очень большая — более 100–200 м^2. Абсолютное большинство антиген-презентирующих (дендритных) клеток иммунной системы человека сосредоточено именно в структурах кишечника [6]. Из-за этого кишечник часто называют «окном в иммунную систему». После приема внутрь и растворения оболочки капсулы бактериальный лизат оказывается на поверхности слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Там паттерны и антигены бактериальных штаммов «захватываются» антиген-презентирующими клетками и позже презентируются наивным (незрелым) Т-клеткам и В-клеткам в пейеровых бляшках и других мезентериальных лимфоузлах, а также и в MALT-структурах (mucosa-associated lymphoid tissue).

Специфическая презентация (или прайминг) дает импульс созреванию эффекторных иммунокомпетентных клеток — Th1, Th17, естественных киллеров (NK-клеток), а также Th2 и В-лимфоцитов, отвечающих за активизацию врожденного и адаптивного иммунитета. В частности, созревание и активизация Th1, Th17 и естественных киллеров инициирует модуляцию воспаления, фагоцитоза и цитотоксичности в очаге инфекции. Важно, что эти неспецифические защитные механизмы направлены и против вирусной, и против бактериальной инфекции. Активизация и увеличение количества циркулирующих Th2 и В-лимфоцитов приводит к накоплению и IgA (интенсивный неспецифический фактор защиты) и увеличению выработки специфических поликлональных антител классов IgM и IgG, действующих строго специфично против штаммов бактерий, входящих в лизат. Специфические IgM и IgG являются также субстратом «иммунологической памяти» человека, сравнительно долго защищая мочеполовой и респираторный тракт человека от бактериальной инфекции. Схематически, с известными упрощениями, это представлено на рисунке 1.

Одним из самых ценных свойств бактериальных лизатов является способность «переключать» защитные процессы с воспаления, обладающего разрушительным потенциалом из-за интенсивного свободнорадикального

повреждения клеток и тканей макроорганизма, на сравнительно безопасный механизм антителогенеза. В этой связи нужно отметить доказанную способность, например, OM-85 стимулировать синтез регуляторных иммунных клеток и молекул и одновременно подавлять провоспалительные цитокины. В нескольких клинических работах было показано, что применение OM-85 значимо повышает уровень циркулирующих Т-регуляторных клеток (T-reg), противовоспалительного цитокина IL-10 и уровня сывороточных антител классов IgG и IgA и одновременно значимо снижает уровень провоспалительных молекул IL-1β, IL-4, IL-5, IL-13, IgG3/4, индуцируемого костимулятора Т-лимфоцитов (Inducible T-cell costimulator, ICOS), а также числа эозинофилов крови [12, 19, 20, 27].

Указанные выше иммуномодулирующие эффекты определяют хорошую безопасность и эффективность применения бактериальных лизатов в группах пациентов с аутовоспалительными, аутоиммунными и атопическими синдромами.

Сегодня мы имеем множество научно обоснованных клинических доказательств того, что OM-85 и OM-89 значимо уменьшают частоту рецидивирования инфекций дыхательных и мочеполовых путей, сокращает продолжительность их течения, снижают вероятность осложненного течения. При этом снижается потребность применения других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков.

В метаанализе B.E. Del-Rio-Navarro и соавт. (2011) было показано, что среди всех иммуномодуляторов (бактериальные лизаты, синтети-

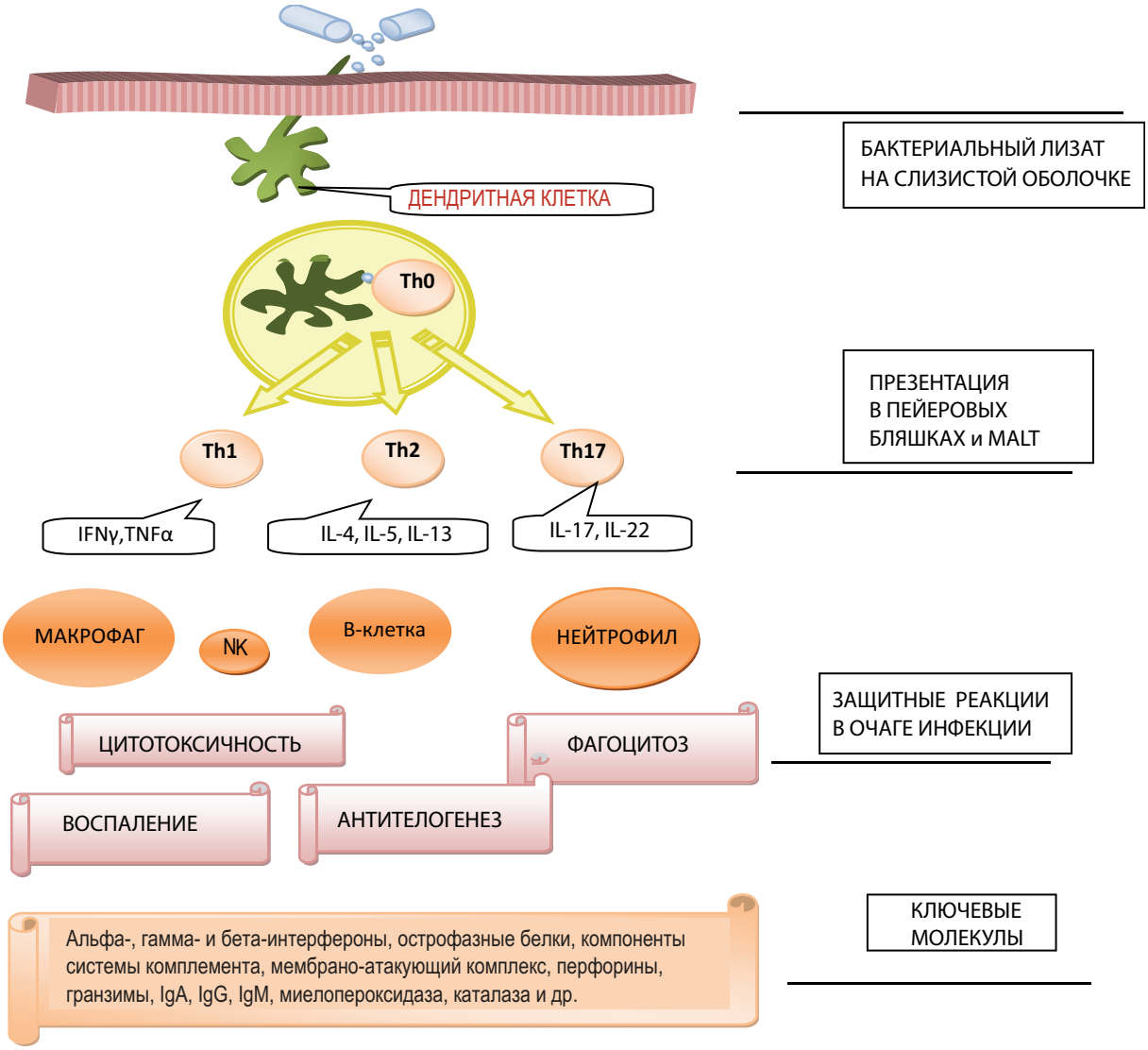


Рис. 1. Механизм действия бактериальных лизатов в кишечнике (рисунок автора, адаптировано по Kearney S.C. et al. [19])

ческие иммуностимуляторы, экстракты тимуса, экстракты лечебных трав) доказанным терапевтическим эффектом в отношении респираторных инфекций на сегодня обладают только бактериальные лизаты. При этом бактериальный лизат ОМ-85, на котором мы останавливаемся, имеет самое большое число качественных (уровень А) исследований. Достоверность остальных исследований, согласно Кохрейновским критериям, сравнительно низкая [13].

Таким образом, показано, что ОМ-85 в комплексном лечении инфекций респираторного тракта способствует снижению риска бактериальных осложнений и назначения антибиотиков, что ведет к сокращению потенциальных расходов на лечение осложнений. Кроме того, эти исследования, как и другие, подтверждают, что ОМ-85 можно применять в составе комплексной терапии вместе с вакцинами, витаминно-минеральными комплексами, муколитиками, симптоматическими и другими лекарственными средствами.

ОМ-85 обычно хорошо переносится. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частым проявлением побочного действия является легкое расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания. Все же некоторые врачи высказывают опасения в отношении риска применения иммуностимуляторов у детей с аллергией и атопическим дерматитом. Ситуация осложняется тем, что заболеваемость атопическим дерматитом у детей в экономически развитых странах драматически быстро растет.

В этой связи интересны результаты работы C. Bodemer и соавт., опубликованные в 2017 году. Авторы включили в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 170 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. Дети из контрольной группы получали только эмоленты и местные кортикостероидные средства, а дети из основной группы получили также стандартное лечение ОМ-85 из трех пульсовых курсов по 10 дней с целью профилактики инфекции респираторного тракта (ИРТ). В исследовании учитывали число обострений атопического дерматита за один год и среднюю продолжительность ремиссии заболевания кожи. В результатах было отмечено, что у детей, получивших профилактику иммуностимулятором ОМ-85, число обострений атопического дерматита не только не вырастало, но и было даже несколько меньше, чем в контрольной группе, а средняя длительность ремиссии заболевания кожи несколько увеличивалась. Авторы, подчеркивая, что хотя атопический дерматит не является зарегистрированным показанием для ОМ-85, все же сделали вывод о хорошем адъювантном терапевтическом действии ОМ-85 в отношении атопического дерматита у детей [11].

Учитывая данные современных научных контролируемых исследований, обозначим категории пациентов, которым целесообразно назначить ОМ-85 в острый период инфекции респираторного тракта, а также и для профилактики ее рецидивов.

- ОМ-85 применяется у пациентов с недостаточностью противоинфекционной защиты с любого дня заболевания в комплексном лечении острой ИРТ с целью снижения тяжести и длительности заболевания, а также риска бактериальных осложнений.
- ОМ-85 применяется с целью профилактики рецидивирующих ИРТ, что особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта.

То, что ОМ-85 является наиболее изученным препаратом среди всех других иммуностимуляторов, рекомендованных для применения в составе комплексного лечения респираторных инфекций, находит отражение в ряде зарубежных и отечественных клинических рекомендаций [1, 15, 26].

Сравнение эффективности и безопасности иммуностимуляторов легло в основу согласованного мнения экспертов Waidid (Всемирной ассоциации инфекционных заболеваний и иммунологических расстройств) о средствах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей, опубликованного в 2020 году [14] (табл. 1).

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности бактериальных лизатов при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей S. Prattley и соавт. был выполнен систематический обзор, опубликованный в 2020 году [23]. Авторами была изучена роль бактериальных лизатов после первоначальной идентификации 1680 англоязычных статей, в итоге были проанализированы результаты у 3228 пациентов (суммарно 1970 в группе вакцин и 1258 в группе сравнения). Критериям доказательности соответствовали: одно исследование по ExPEC4 V, 3 исследования по Uromune, 4 — по Solco-Urovac, и 9 — по ОМ-89/Uro-Vaxom.

Сравнительные характеристики основных бактериальных лизатов, используемых в лечении инфекций мочеполового тракта, представлены в таблице 2.

Таблица 1

Согласованное мнение экспертов Waidid о средствах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей

Средство	Согласованное мнение/ Предложения для будущих исследований
Пидотимод	Может играть роль в профилактике рецидивов у детей старше трех лет, склонных к частым ОРИ. Рандомизированные двойные слепые исследования необходимы для уточнения категории пациентов, дозировки, схемы применения
Рибомунил	Не может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей
PMBL (polyvalent mechanical bacterial lysate)	Не может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей ввиду недостаточности доказательств
Пробиотики	Не могут быть рекомендованы для профилактики рецидивирующих ОРИ ввиду недостаточности доказательств
Витамины	Витамин А и витамин С не рекомендуются для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей. Витамин D недостаточно изучен у детей с рецидивирующими ОРИ, нужны в дальнейшем методологически адекватные исследования, чтобы определить уровень витамина D, связанный с повышенным риском рецидивирующих ОРИ, наиболее эффективные дозировки, режим приема и продолжительность лечения
Эхинацея	Не может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей ввиду недостаточности доказательств
Прополис, маточное молочко	Не могут быть рекомендованы для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей ввиду недостаточности доказательств
OM-85	Должен быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей с 6 месяцев. Дальнейшие исследования необходимы для определения биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность у конкретных пациентов

Таблица 2

Состав и характеристика иммуномодуляторов, применяемых для лечения урогенитальных инфекций

Препарат	Форма	Состав	Способ применения
OM-89 UroVaxom	Кишечнорастворимые капсулы 6 мг с лиофилизированным лизатом бактерий	18 штаммов уропатогенной *Escherichia coli*	Внутрь
Uromune	Флакон с суспензией для распыления	*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Proteus vulgaris*	Орально (сублингвально)
Solco-Urovac	Флакон с лиофилизированным порошком для инъекций	6 штаммов *Escherichia coli, Proteus mirabilis* и *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae, Streptococcus faecalis*	Внутримышечные инъекции
ExPEC4 V	Флакон с лиофилизированным порошком для инъекций	4 штамма *Extraintestinal pathogenic E. coli* (ExPEC4)	Внутримышечные инъекции

Изучение результатов клинического применения показало, что Uromune, UroVaxom, и Solco-Urovac имеют доказанную краткосрочную эффективность (не менее 6 месяцев существенного снижения частоты рецидивов инфекций мочеполового тракта, odds ratio (OR) 0,17 (95% confidence interval [CI] 0,06–0,50)). Было также показано, что Uromune, UroVaxom и ExPEC4 V имеют доказанную долгосрочную эффективность (более 6 месяцев существенного снижения частоты рецидивов инфекций мочеполового тракта, OR 0,20 (95% CI 0,07–0,59)).

Зарегистрированные побочные эффекты бактериальных лизатов были легкими, частота их варьировала от 0 до 13% в разных исследованиях, а об отмене лечения из-за побочных эффектов сообщалось только у 11 из

1970 пациентов. Авторы систематического обзора сделали главный вывод о том, что бактериальные лизаты, очевидно, имеют значение в предотвращении рецидивирующих инфекций мочеполового тракта, при этом побочные эффекты незначительны.

Доминирующее место по частоте назначений по поводу рецидивирующей урогенитальной инфекции в мире и числу контролируемых работ, подтверждающих эффективность и безопасность, занимает бактериальный лизат ОМ-89. При назначении по 1 капсуле в сутки на протяжении 90 дней он доказанно снижает частоту рецидивов цистита у женщин, потребность в антибиотиках и улучшает качество жизни у пациенток с рецидивирующим циститом. Эти данные подтверждают сразу несколько метаанализов, опубликованных в последнее время [10, 18, 22]. ОМ-89 как средство профилактики инфекций мочеполового тракта уже несколько десятилетий присутствует в различных национальных рекомендациях для врачей-урологов и врачей общей практики [2, 5, 7].

Особенность применения этого иммуностимулятора в том, что показаниями для назначения является комбинированное лечение и профилактика рецидивов хронической инфекции мочевых путей, особенно циститов, независимо от природы микроорганизма, и возможно в сочетании с антибиотиками. При необходимости применения у беременных врач должен тщательно оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода. ОМ-85 можно назначать по показаниям детям старше 4 лет. Необходимо обратить внимание на то, что иммуносупрессивное лечение снижает или полностью блокирует терапевтический эффект данного лекарственного средства [3].

В настоящее время дискуссионными остаются вопросы о роли витаминно-минеральных комплексов в иммуномодуляции. Обладают ли витаминно-минеральные комплексы собственным иммуностимулирующим действием? Оправдано ли их включение в иммуномодуляционные терапевтические схемы? Ответам на эти вопросы было посвящено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, предпринятое в США T.A. Barringer и соавт., опубликованное в 2003 году [9]. В двойном слепом исследовании участвовало 130 взрослых, рандомизированных по возрасту (от 45 до 64 лет или более 65 лет) и наличию сахарного диабета 2-го типа. Участники принимали поливитаминную и минеральную добавку или плацебо ежедневно в течение 1 года. Исследователи фиксировали частоту зарегистрированных участниками симптомов инфекции, а также частоту связанных с инфекцией невыходов на работу и исследования медицинских результатов по 12 симптомам, ассоциированным с различными инфекциями. В результате выяснилось, что чаще сообщали об инфекционном заболевании в течение года те участники, которые получали плацебо, чем участники, получавшие мультивитаминные и минеральные комплексы (73% против 43%). Авторы исследования сделали следующий вывод: поливитаминно-минеральные добавки достоверно снижают частоту инфекций и связанных с ними невыходов на работу, но только в выборке участников с сахарным диабетом 2-го типа и/или субклиническим дефицитом витаминов и микронутриентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение каких иммунотропных молекул или комплексов молекул мы имеем право называть клинически оправданным? Какие требования сегодня должен предъявить клиницист к иммуностимулятору, чтобы иметь возможность получить требуемый клинический результат и минимизировать вероятность нежелательных эффектов? С этих позиций минимально необходимые требования следующие:

1. Хорошо изученный механизм действия иммуностимулятора.

2. Клиническая эффективность с доказательствами высокого уровня.

3. Приемлемая безопасность с доказательствами, полученными в результате целенаправленных независимых исследований. Отражение результатов исследований безопасности в инструкции к лекарственному средству создает условия для юридической защищенности врача в случае конфликта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение и профилактика: клиническое руководство. М. МЕдКом-Про, 2018.
2. Европейское общество урологов. Рекомендации: инфекции в урологии. 2019. Электронный ресурс. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Уро-Ваксом (П N011541/01–061011). http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb93fbb7–7bf4–4bb8-a85d-72541851bff7&t=Дата обращения 01.05.2019.

4. Локшин К.Л., Геворкян А.Р., Евдокимов М.Е. и др. Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острых неосложненных циститов у женщин детородного возраста. Открытое рандомизированное сравнительное исследование. Consilium medicum. 2012; 14(4): 51–6.
5. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М. Пре100 Принт, 2016: 64–5.
6. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике коррекции и профилактике. Руководство для врачей. М.; 2013.
7. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Перепановой Т.С. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. М.; 2017.
8. Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis. Schito G.C., et al. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009; 34: 407–13.
9. Barringer T. A. et al. Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Infection and Quality of Life: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Int Med. 2003; 138: 5.
10. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19(6): 451–6.
11. Bodemer C. et al. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study. PloS One. 2017; 12(3): e0161555.
12. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon-b production and inflammasome activity. Sci Rep. 2017; 7 (43844).
13. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). A reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. 2011; 6.
14. Esposito S., Geppe N. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. Microorganisms. 2020; 8(11): 1810.
15. Fokkens W.J. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology 2020; 58(2): 82–111. DOI: 10.4193/Rhin20.601.
16. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016–2017. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect. Dis. Clin. North Am. 1997; 11(3): 551–81.
18. Huber M., Krauter K., Winkelmann G. et al. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. Int J Immunopharmacol. 2000; 22(12): 1103–11.
19. Kearney S.C. et al. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 114(5): 364–9.
20. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y et al. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; 21(14): 3332–6.
21. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. Curr. Opin. Urol. 1999; 9(1): 57–64.
22. Naber K. G., Cho Y. H., Matsumoto T., Schaeffer A.S. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int. J. Antimicrob. Agents. 2009; 33(2): 111–9.
23. Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2020; 6(3): 593–604. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.002
24. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. Eur. Urol. Suppl. 2008; 7(3): 267.
25. Schaad U. et al. Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract. A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. Chest. 2002; 122(6): 2042–9. DOI: 10.1378/chest.122.6.2042.
26. Triantafillou V. et al. BronchoVaxomR (OM85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. Int Forum Allergy Rhinol. 2019; 9(4): 370–7. DOI: 10.1002/alr.22276.
27. Zagar S., Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1988; 50(6): 397–404.

REFERENCES

1. Geppe N.A. i dr. Ostryye infektsii dykhatel'nykh putey u detey. [Acute respiratory tract infections in children]. Diagnostika, lecheniye i profilaktika: klinicheskoye rukovodstvo. Moskva: MEdKom-Pro Publ., 2018. (in Russian)
2. Yevropeyskoye obshchestvo urologov. Rekomendatsii: infektsii v urologii. [Recommendations: infections in urology]. 2019. Elektronnyy resurs. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3. (in Russian)
3. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Uro-Vaksom [Instructions for medical use of the drug Uro-Vaxom]. (P N011541/01–061011). http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb-

93fbb7–7bf4–4bb8-a85d-72541851bff7&t = Data obrashcheniya 01.05.2019 (in Russian)
4. Lokshin K.L., Gevorkyan A.R., Yevdokimov M.Ye. i dr. Analiz effektivnosti standartnoy antibiotikoterapii i riska retsidivirovaniya ostrykh neoslozhnennykh tsistitov u zhenshchin detorodnogo vozrasta. [Analysis of the effectiveness of standard antibiotic therapy and the risk of recurrence of acute uncomplicated cystitis in women of childbearing age]. Otkrytoye randomizirovannoye sravnitel'noye issledovaniye. Consilium medicum. 2012; 14(4): 51–6. (in Russian)
5. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnykh sredstv v ambulatornoy praktike. [Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice]. Yevraziyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Pod red. S.V. Yakovleva, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skogo, T.V. Spichak. Moskva: Pre100 Print Publ., 2016: 64–5. (in Russian)
6. Ursova N.I. Disbakteriozy kishechnika v detskom vozraste: innovatsii v diag-nostike korrektsii i profilaktike. [Intestinal dysbiosis in childhood: innovations in diagnosis, correction and prevention]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva; 2013. (in Russian)
7. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Pod red. Perepanovoy T.S. i dr. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyvodyashchikh putey i muzhskikh polovykh organov. [Federal clinical guidelines. Ed. Perepanova T.S. et al. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs]. Moskva; 2017. (in Russian)
8. Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis. Schito G.C., et al. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009; 34: 407–13.
9. Barringer T.A. et al. Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Infection and Quality of Life: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Int Med. 2003; 138: 5.
10. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19(6): 451–6.
11. Bodemer C. et al. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study. PloS One. 2017; 12(3): e0161555.
12. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon-b production and inflammasome activity. Sci Rep. 2017; 7 (43844).
13. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). A reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. 2011; 6.
14. Esposito S., Geppe N. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. Microorganisms. 2020; 8(11): 1810.
15. Fokkens W.J. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology 2020; 58(2): 82–111. DOI: 10.4193/Rhin20.601.
16. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016–2017. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect. Dis. Clin. North Am. 1997; 11(3): 551–81.
18. Huber M., Krauter K., Winkelmann G. et al. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. Int J Immunopharmacol. 2000; 22(12): 1103–11.
19. Kearney S.C. et al. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 114(5): 364–9.
20. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y et al. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; 21(14): 3332–6.
21. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. Curr. Opin. Urol. 1999; 9(1): 57–64.
22. Naber K. G., Cho Y. H., Matsumoto T., Schaeffer A.S. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int. J. Antimicrob. Agents. 2009; 33(2): 111–9.
23. Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2020; 6(3): 593–604. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.002
24. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. Eur. Urol. Suppl. 2008; 7(3): 267.
25. Schaad U. et al. Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract. A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. Chest. 2002; 122(6): 2042–9. DOI: 10.1378/chest.122.6.2042.
26. Triantafillou V. et al. BronchoVaxomR (OM85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. Int Forum Allergy Rhinol. 2019; 9(4): 370–7. DOI: 10.1002/alr.22276.
27. Zagar S., Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1988; 50(6): 397–404.