

Оценка эффективности пробиотиков у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами в амбулаторных условиях

М. С. Савенкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>, mpsavenkov@mail.ru

Г. Н. Красева², krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Н. А. Абрамова², abranata@medgaz.gazprom.ru

М. Б. Шабат², shabmarb@mail.ru

Е. Н. Ветрова³, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>, immunol.lab@mail.ru

О. Е. Латышев³, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>, oleglat80@mail.ru

Р. В. Душкин⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4789-0736>, romanus.otiosus@gmail.ru

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Поликлиника № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром»; 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт»; 129110, Россия, Москва, ул. Гиляровского, 48

Резюме

Введение. Сочетанная патология острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами высокоактуальна. Работ по изучению роли респираторных вирусов и кишечных патогенов при одновременном исследовании материала (ротоглотка и кишечник) у детей крайне мало. До конца не ясна роль тех или иных патогенов при сочетанном их течении.

Цель исследования. Определить роль вирусов у детей при острых респираторных инфекциях с желудочно-кишечными расстройствами в зависимости от возраста и времени года в пандемическом периоде инфекции COVID-19. Оценить эффективность популярных пероральных пробиотиков в форме масляных капель на основании результатов клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных острыми респираторными инфекциями с желудочно-кишечными расстройствами.

Материалы и методы. Проведено открытое перспективное наблюдательное исследование в условиях поликлиники во время эпидемии COVID-19 (с апреля 2022 по апрель 2023 г.) при участии 100 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Всем детям проводилось одновременное исследование нуклеиновых кислот вирусов (мультиплексная диагностика методом полимеразной цепной реакции) из ротоглотки и кала. Дополнительно оценена эффективность пробиотиков. Группа 1 (n = 50) получала Адиарин® Пробио (биологически активная добавка к пище, не является лекарством) в дозе 6 капель 1-2 раза в день. Группа 2 (n = 50) получала БиоГая® (биологически активная добавка к пище, не является лекарством) в дозе 5 капель 1-2 раза в день.

Результаты. Результаты лечения показали высокую эффективность и чувствительность проводимой пробиотикотерапии. Однако для группы 1 установлена большая чувствительность при лечении вирусных инфекций по результатам анализа мазков из зева и кала. При этом ширина 95% доверительного интервала группы 1 меньше, чем группы 2, что показывает большую статистическую достоверность при интерпретации результатов.

Заключение. Исследование позволило выявить различия в сезонной циркуляции вирусов в период инфекции COVID-19, смену основных возбудителей в ротоглотке и кале. С точки зрения клинической практики стоит отдавать предпочтение пробиотикам с более короткими сроками лечения пациентов и требующим назначения меньшего количества сопутствующих лекарственных средств, так как для пациента это оборачивается меньшей лекарственной и экономической нагрузкой.

Ключевые слова: пробиотики Адиарин® Пробио и БиоГая®, сочетанная острые респираторная инфекция с желудочно-кишечными расстройствами, обследование, лечение.

Для цитирования: Савенкова М. С., Красева Г. Н., Абрамова Н. А., Шабат М. Б., Ветрова Е. Н., Латышев О. Е., Душкин Р. В. Оценка эффективности пробиотиков у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами в амбулаторных условиях. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 31-42. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.004>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Efficiency assessment of probiotics for children on complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder at out-patient's clinics

Marina S. Savenkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>, mpsavenkov@mail.ru

Galina N. Kraseva², krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Natalia A. Abramova², abranata@medgaz.gazprom.ru

Mar'yan B. Shabat², shabmarb@mail.ru

Elizaveta N. Vetrova³, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>, immunol.lab@mail.ru

Oleg E. Latyshev³, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>, oleglat80@mail.ru

Roman V. Dushkin⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4789-0736>, romanus.otiosus@gmail.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

² Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia

³ Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary

Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

⁴ Limited Liability Company "A-Ya Expert", 48 Gilyarovskiy str., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Background. The combined pathology of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder is highly relevant. At this moment there were only a few studies for children on the subjects of the role of respiratory viruses and gastrointestinal pathogens with examination the materials (oropharynx and intestines). That's why the certain role of particular pathogens in their combination are not completely determined.

Objectives. The purpose of the study was to determine the role of viruses for children with acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder, depending on age and time of year in the period of COVID-pandemic. To evaluate the efficacy of the popular oral probiotics (oil drops dosage form) based on the results of clinical and laboratory tests in the complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder.

Materials and methods. An open prospective observational study was conducted at out-patient's clinics in the period of COVID-pandemic (04.2022-04.2023) and involved 100 children at the age of 1 month to 18 years. All children were examined on the subject of nucleic acids viruses (multiplex PCR diagnostics) from the oropharynx and feces. Additionally, there were evaluated the efficacy of probiotics. Group 1 (n = 50) received Adiarin® Probio at a dose of 6 drops 1-2 times a day. Group 2 (n = 50) received BioGaia® at a dose of 5 drops 1-2 times a day.

Results. The results of the study showed high efficiency and sensitivity of the conducted probiotic therapy. However, for group 1, there was established greater sensitivity in viral infections management based on the test results of pharyngeal and fecal materials. At the same time, the width (95%) confidence interval of the Group 1 was less than for the Group 2, which means greater statistical reliability for the results interpretation.

Conclusion. The study revealed differences in the seasonal circulation of viruses in the period of COVID-pandemic, the change of the main pathogens in the oropharynx and feces. From the point of view of clinical practice, it is worth giving preference to probiotics which let treat patients shorter and need less number of additional medicines, as a result it means less drug and economic overloading for patients.

Keywords: probiotics Adiarin® Probio and BioGaia®, combined acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder, examination, therapy.

For citation: Savenkova M. S., Kraseva G. N., Abramova N. A., Shabat M. B., Vetrova E. N., Latyshev O. E., Dushkin R. V. Efficiency assessment of probiotics for children on complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder at out-patient's clinics. Lechashchi Vrach. 2023; 9 (26): 31-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.004>

Conflict of interests. Not declared.

Пробиотики в лечении инфекционных заболеваний давно заняли одну из основных позиций. Пробиотики по определению – это живые организмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. Они оказывают антагонистическое действие по отношению к патогенным бактериям, формируют иммунологическую защиту. Очевидно, по этим причинам сегодня к пробиотикам привлечено внимание специалистов разного профиля. В последние годы было проведено большое количество клинических

исследований с оценкой эффективности назначения пробиотиков в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ), дисбиозов, антибиотик-ассоциированной диареи [1].

Микробиом человека – сложная экосистема организма, которая имеет различные внутренние связи, или оси: «кишечник – мозг», «кишечник – легкие», «кишечник – кожа» и другие, которые играют большую роль в процессах заболевания и лечения. В настоящее время эти взаимосвязи активно изучаются [2]. В практических рекомендациях Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома

человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) у детей и взрослых представлен обзор про-биотических штаммов, зарегистрированных на территории РФ, а также рекомендации по применению данных штаммов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Было подчеркнуто, что не во всех пробиотиках, зарегистрированных на территории РФ в качестве биологически активных добавок, лекарственных средств (ЛС) и функциональных пищевых продуктов, идентифицирован штамм, что не гарантирует развитие ожидаемого клинического эффекта [3].

Существуют определенные требования к применению пробиотиков:

- клинически доказанная эффективность;
- хорошая жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), то есть устойчивость к действию соляной и желчных кислот, ферментов;
- способность к адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника;
- возможность колонизации кишечника;
- антагонистическая активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

Пробиотики отличаются по своему составу. В качестве пробиотиков чаще всего применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces*.

Наряду с пробиотиками для коррекции дисбиоза также могут применяться пребиотики, синбиотики и метабиотики.

Пробиотики могут содержать один, два или несколько штаммов полезных бактерий (мультипробиотики). На сегодняшний день актуальными можно считать несколько пробиотиков, проверенных временем, содержанием, эффективностью при развитии не только ОКИ, но и при их применении в период подъема вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции (НКИ) [4, 5]. Пробиотики улучшают симптомы различных расстройств, включая воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, инфекционную и антибиотик-ассоциированную диарею, сахарный диабет (СД), неалкогольную жировую болезнь печени, некротизирующий энтероколит у детей с очень низкой массой тела при рождении и печеночную энцефалопатию [6].

В обзоре Roson-Calero et al. в 2023 г. [7] были рассмотрены основные стратегии лечения бактериальных инфекций в стационарах, а именно использование антибиотиков, бактериотерапия, трансплантация микробиоты фекалий, фаготерапия и пробиотики. Некоторые из перечисленных методов довольно спорные и требуют дополнительных исследований.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) на сегодняшний день относятся к одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. С 2020 г. в течение почти четырех лет (с декабря 2019 по май 2023 г.) весь мир испытал на себе бремя НКИ COVID-19. В этот период шел процесс определения стратегии лечения, выбора различных препаратов противовирусного, иммуномодулирующего и симптоматического характера. В связи с ростом антибиотикорезистентности были предприняты меры по ограничению назначений антибиотиков. Диарея, обусловленная вирусом *SARS-CoV-2*, может наблюдаться и в острой фазе заболевания, и в постковидном периоде. Однако работы по изучению действия пробиотиков не прекращались как во время эпидемии, так и после нее. В работе Е. Р. Мескиной с соавт. [8] был доказан положитель-

ный эффект бифидобактерий в комплексном лечении НКИ. В работе Е. А. Лялюковой [9] было продемонстрировано, что вирус *SARS-CoV-2* в клетках кишечника человека может вызывать персистирующую инфекцию, что обуславливает наличие симптомов и в постковидный период.

В экспериментальных условиях было доказано прямое противовирусное действие пробиотиков, то есть их способность прикрепляться к вирусным частицам [10]. Интересными представляются работы по обнаружению на слизистой оболочке носоглотки, аденоидах и миндалинах пробиотиков после перорального их употребления [11-12]. В последние годы стратегия назначения пробиотиков связана с подавлением ими выработки провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-8, 17, 23 (ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-23), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), а также усилением синтеза ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина), то есть воздействием на иммунные механизмы, участвующие в воспалительной реакции организма [13].

При респираторных инфекциях закономерно поражается слизистая верхних или нижних дыхательных путей – в зависимости от тропизма вирусов. Однако, помимо возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ) и избирательного поражения респираторного тракта, в последнее время привлекают внимание вирусы, вызывающие также и симптомы со стороны пищеварительной системы, прежде всего рвоту, диарею, боли в животе, разжиженный стул. К сочетанным можно отнести следующие вирусные инфекции с поражением респираторной системы – адено-вирусную, герпес-вирусную, риновирусную, энтеровирусную, метапневмовирусную, бокавирусную, грипп, различные штаммы коронавирусной инфекции [14]. В то же время при ротавирусной, реовирусной, норовирусной инфекциях выявляют и респираторные симптомы [15-21]. Возникает закономерный вопрос: какие из вирусов вызывают одновременное поражение респираторного тракта и ЖКТ? Или же это сочетанное действие тех и других вирусов?

Работ по изучению роли респираторных вирусов и кишечных патогенов при одновременном исследовании материала (ротоглотка и кишечник) у детей с ОРВИ и желудочно-кишечными расстройствами (ЖКР) крайне мало. До конца не ясна роль тех или иных патогенов при сочетанном их течении.

Целью настоящей работы было:

- определить роль вирусов у детей при сочетанной патологии респираторного тракта и ЖКР в зависимости от возраста, времени года в пандемическом периоде инфекции COVID-19;
- оценить эффективность пробиотиков Адиарин® Пробио и БиоГая® (биологически активные добавки к пище, не являются лекарствами) на основании клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных ОРИ с ЖКР.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа проводилась на базах ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Поликлиника ОАО «Газпром», филиал № 2, ФГБУ «НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России в течение одного года (с апреля 2022 по апрель 2023 г.). Данный период соответствует официально сохранявшейся эпидемии инфекции COVID-19.

В открытом проспективном наблюдательном исследовании приняли участие 100 больных (51 мальчик и 49 девочек) (рис. 1).

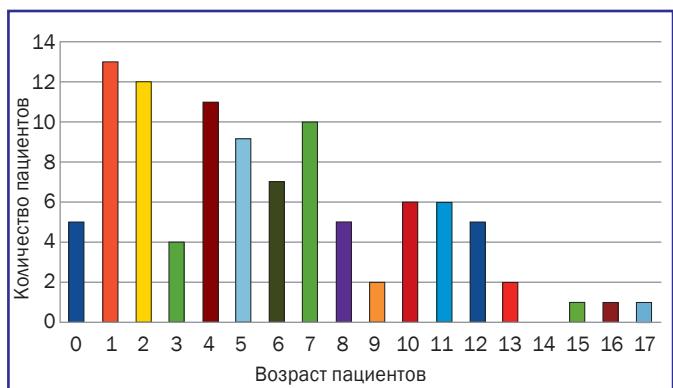


Рис. 1. Возраст пациентов в исследовании (n = 100)
[составлено авторами / Age of patients in the study (n = 100)
[compiled by the authors]

В возрастном аспекте большинство детей находились в периоде от рождения до 3 лет (35%) и от 3 до 6 лет – 27%. Таким образом, преобладали дети дошкольного возраста (62%). Детей других возрастных групп было меньше.

1-я группа (50 детей) получала пробиотик Адиарин® Пробио. Капли принимали во время или после приема пищи. Одна доза – 6 капель, детям с первых дней жизни до 12 лет назначали по 6 капель 1 раз в день, старше 12 лет – по 6 капель 2 раза в день.

2-я группа (50 детей) получала пробиотик БиоГая®. Капли принимали во время или после приема пищи. Одна доза – 5 капель, с первых дней жизни детям назначали по 5 капель 1 раз в день, от 12 до 18 лет – по 5 капель 2 раза.

Выбор пробиотиков обусловлен схожими лекарственными формами и показаниями к применению (масляные капли, которые можно использовать с рождения).

Пробиотик Адиарин® Пробио содержит пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* LGG® и *Bifidobacterium BB-12*® не менее 10⁹ КОЕ (1 млрд жизнеспособных бактерий). Из вспомогательных компонентов: масло подсолнечника, альфа-токоферол. Данный пробиотический комплекс не содержит лактозы и белка коровьего молока и может применяться у детей с лактазной недостаточностью [22]. Комплекс LGG и BB-12 продемонстрировал наилучшую способность к связыванию с кишечной слизью, что свидетельствует о выраженному защитном действии в отношении слизистой кишечника [23-24]. LGG и BB-12 обладают синергическим эффектом, создавая неблагоприятную среду для патогенов. Адиарин® Пробио особо рекомендован при кишечных расстройствах, связанных с поездками, вспышками инфекций в детских коллективах, при диарее, после перенесенных ОКИ и во время антибиотикотерапии [28].

Пробиотик БиоГая® содержит *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 10⁸ КОЕ (100 млн жизнеспособных бактерий), сахарозу (0,005 г). Из вспомогательных веществ – масло подсолнечное, триглицериды каприловые, агент антислеживающий – кремния диоксид (Е 551).

Пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 доказал свою эффективность для профилактики кишечных колик новорожденных, лечения болевого синдрома при дисбиозах, антибиотик-ассоциированной диареи и ОКИ [25, 26].

В нашем исследовании в обеих группах лечение проводилось под наблюдением лечащего врача до 7-8 дня болезни,

далее капли принимали под контролем родителей с соответствующей отметкой в дневнике до 14-го дня.

Возраст и пол детей были сопоставимы в обеих группах. Все дети наблюдались амбулаторно. Основным критерием включения в исследование была ОРИ, протекающая с ЖКР. Критериями включения в исследование была динамика клинических симптомов, которая оценивалась по следующим показателям – повышение температуры, слабость, кашель, ринит, гиперемия зева, рвота, боли в животе, изменение характера стула. Критериями исключения были тяжелые и осложненные формы заболевания, хронические соматические заболевания: СД 1 типа, метаболический синдром, бронхиальная астма, туберкулез, ВИЧ-инфекция, острый лейкоз, тяжелые наследственные генетические и гематологические заболевания.

Осмотр детей педиатрами проводился в первые 3 дня (первый визит) и на 7-8 день (второй визит). При первом визите врач осматривал больного, данные заносились в специально созданную карту больного. Одновременно брали мазки из ротоглотки и кала на исследование. По дням болезни (между первым и вторым посещением врача) заполнялись дневники по симптомам заболевания. Повторное исследование материала со слизистой ротоглотки и кала проводилось на 14-й день болезни.

Пробиотики назначались одновременно с противовирусными, симптоматическими (капли в нос), а при необходимости и антибактериальными препаратами (АБП).

Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов, а также по результатам диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и латекс-теста на ОКИ. Выраженность клинических симптомов оценивалась в баллах по шкале, где 0 – отсутствие симптомов, 1 – умеренная выраженность, 2 – средняя выраженность, 3 – резко выраженные симптомы. Лабораторная диагностика проводилась в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Минздрава России и поликлинике № 2 медицинского частного учреждения «Отраслевой клинико-диагностический центр» (2 ОКДЦ) ПАО «Газпром».

ПЦР-диагностика осуществлялась с помощью лицензионных тест-систем. Суммарные нуклеиновые кислоты выделяли с использованием набора «ПРОБА-НК» («ДНК-Технология», Москва). Обратную транскрипцию (ОТ) проводили с набором «Реверта L» («АмплиСенс») с последующей ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) на амплификаторе ДТ-lite («ДНК-технология», Москва) с использованием наборов «АмплиСенс ОРВИ скрин-FL» для определения РНК риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа, сезонных коронавирусов, ДНК аденонарусов и бокавируса, «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» – для выявления вирусов гриппа А и В (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). При помощи данного метода, имеющего ряд преимуществ перед другими, осуществляется количественный анализ нескольких типов вирусов в одной пробирке:

hV1 и *hV2* – грипп А(H1N1), А(H3N2), грипп В;
hRS – РС-вирус;
hMpv – метапневмовирус;
hCov – коронавирусы сезонные (*hCov229E*, *hCovOC-43*, *hCovNL-63*);
SARS-CoV-2 – новый коронавирус;
hRv – риновирус;
hAdv – аденонарус (2-й, 5-й тип);
hBov – бокавирус;
hPiv – вирус парагриппа (1-й, 4-й тип).

Методом ПЦР-диагностики изучали также наличие вирусов группы герпеса – цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна – Барр (ЭБВ), герпеса 6-го типа (ВГЧ 6-го типа) и 1-го, 2-го типа (ВГЧ 1-го, 2-го типа).

Кишечные патогены диагностировали при помощи наборов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL». Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02265 от 21 февраля 2019 г. на набор реагентов для выявления и дифференциации ДНК (РНК) микрорганизмов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и по конечной точке. Набор использовали для выявления микроорганизмов рода шигелла (*Shigella spp.*) и энтероинвазивных *E. coli* (ЕИС), сальмонелла (*Salmonella spp.*) и термофильных кампилобактерий (*Campylobacter spp.*), адено-вирусов группы F (*Adenovirus F*) и ротавирусов группы A (*Rotavirus A*), норовирусов 2-го генотипа (*Norovirus 2*) и астро-вирусов (*Astrovirus*). При появлении в кале патологических примесей проводился бактериальный посев для исключения ОКИ бактериальной этиологии.

Количество нуклеиновых кислот (НК) вирусов в процессе работы оценивалось по их наличию или отсутствию до и после лечения.

Для статистической обработки результатов использовалась электронная таблица Google Spreadsheet последней версии, доступной онлайн. Также для расчета статистических показателей использовался онлайн-инструмент MedCalc, доступный по адресу <https://www.medcalc.org/>. В качестве методов обработки применялись очистка и нормализация «сырых» протокольных данных, метод Стьюдента для оценки статистической достоверности, метод максимального правдоподобия для подбора параметров статистических распределений, расчет доверительных интервалов, построение графиков и диаграмм для визуализации результатов.

Для оценки эффективности лечения применялись следующие метрики:

- Чувствительность – вероятность того, что лечение даст положительные результаты при наличии заболевания.
- PLR – соотношение между вероятностью положительных результатов лечения при наличии заболевания и вероятностью положительных результатов лечения при отсутствии заболевания.
- Проявленность – доля когорты пациентов, у которых было обнаружено заболевание.
- Точность – общая вероятность того, что заболевание у пациента корректно распознано и вылечено.

Для показателей «чувствительность», PLR и «точность» рассчитывался 95%-й доверительный интервал.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем детям проводилось одновременное исследование НК вирусов (мультиплексная ПЦР-диагностика) из ротоглотки и кала.

При обследовании 100 больных из ротоглотки методом ПЦР было выделено 137 вирусов (с апреля 2022 г. по апрель 2023 г.) (табл. 1).

Из всех выделенных из ротоглотки вирусов преобладали риновирус (35%) и вирус парагриппа (18,2%). Вирус гриппа А (9,5%) был представлен типом A(H1N1), тогда как грипп В был диагностирован всего у одного ребенка. Аденовирусов в зеве выделялось мало (5%). На долю пневмопротивных вирусов пришлось 9,6%, причем преобладал метапневмовирус. Ни у кого не был обнаружен РС-вирус. Коронавирусы были обнаружены практически у 1/5 больных, что составило 18,2%,

Таблица 1
Вирусы, выделенные из ротоглотки 100 больных
(n = 137) [таблица составлена авторами] / Viruses from oropharynx on 100 patients (n = 137) [table compiled by the authors]

Вирусы (ротоглотка)	Количество (n, %)
Риновирус	48 (35)
Парагрипп	25 (18,2)
Грипп А	13 (9,5)
Грипп В	1 (0,7)
Аденовирус	7 (5,1)
Метапневмовирус	11 (8,1)
Бокавирус	2 (1,5)
Коронавирус NL-63	8 (5,8)
Коронавирус 229E	3 (2,2)
Коронавирус OC-43	1 (0,7)
Новый коронавирус SARS-CoV-2	13 (9,5)
ЭБВ	2 (1,5)
ЦМВ	1 (0,7)
ВГЧ 6-го типа	2 (1,5)

причем на долю *SARS-CoV-2* пришлась половина обнаруженных НК вирусов. Исследование показало, что в настоящее время наряду с вирусом *SARS-CoV-2* активно циркулируют и сезонные коронавирусы с преобладанием варианта *hCoVNL-63*. Наряду с вирусами респираторной группы у 5 детей (3,7%) в зеве обнаружены герпесвирусы (рис. 2).

Следует отметить тенденцию, которая формируется после эпидемии коронавирусной инфекции, – изменение привычной сезонной циркуляции вирусов респираторной группы. Настоящее исследование показало, что увеличение случаев ОРИ с ЖКР отмечалось с июня по декабрь с максимальным подъемом в июле (за счет вирусов гриппа и парагриппа) и октябре (за счет коронавирусов и риновирусов).

Графики циркуляции преобладающих вирусов представлены на рис. 3-5.

Циркуляция коронавирусов продолжается в основном в летне-осенний период (максимум пришелся на октябрь). Соответственно, в осенний период можно ожидать подъема

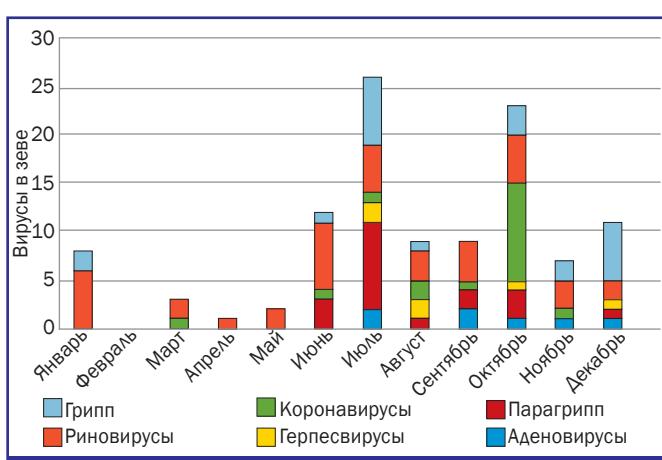


Рис. 2. Распределение вирусов в зеве по месяцам года [составлено авторами] / Distribution of viruses from throat by months of year [compiled by the authors]

Педиатрия. Неонатология

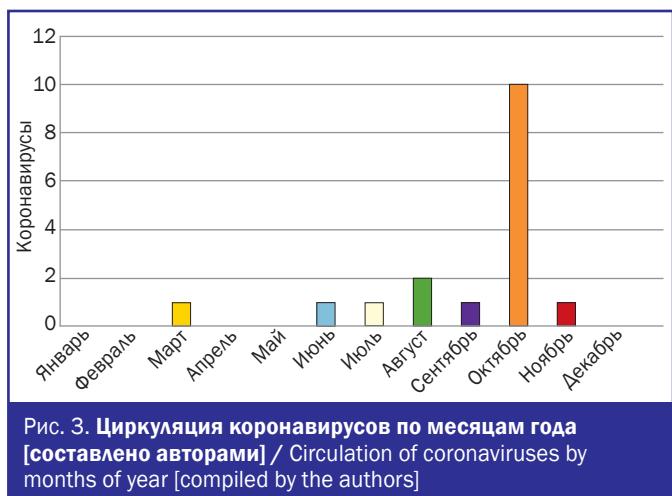


Рис. 3. Циркуляция коронавирусов по месяцам года [составлено авторами] / Circulation of coronaviruses by months of year [compiled by the authors]

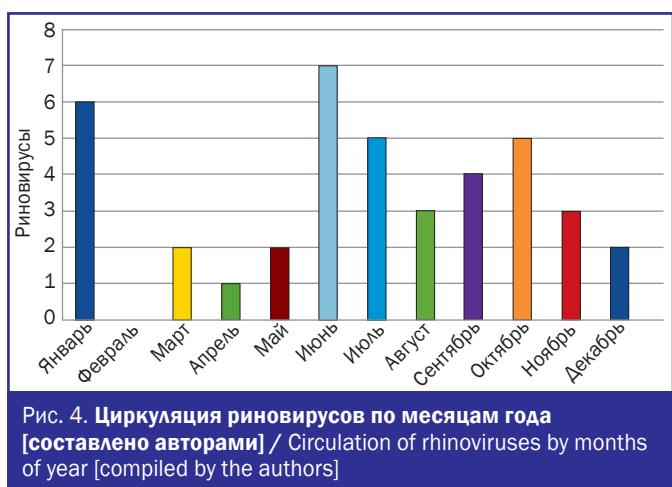


Рис. 4. Циркуляция риновирусов по месяцам года [составлено авторами] / Circulation of rhinoviruses by months of year [compiled by the authors]

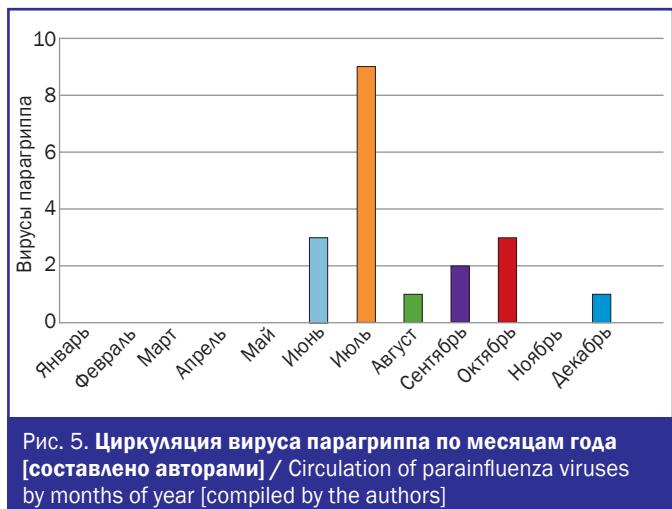


Рис. 5. Циркуляция вируса парагриппа по месяцам года [составлено авторами] / Circulation of parainfluenza viruses by months of year [compiled by the authors]

данной инфекции, и не исключено появление новых штаммов вируса.

Как показало исследование, циркуляция риновирусной инфекции не прекращается в течение всего года, причем увеличение случаев отмечено в летние (июнь–июль) и осенние (сентябрь–октябрь) месяцы, а также зимой – в январе.

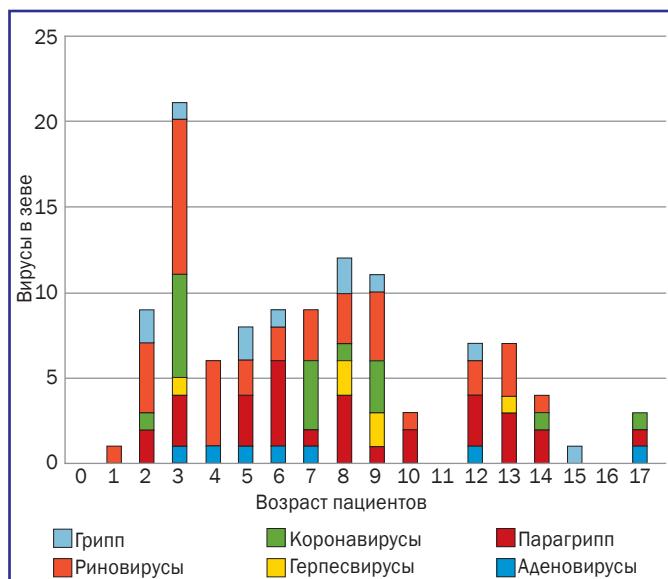


Рис. 6. Наличие вирусов в зеве у пациентов в зависимости от возраста пациентов [составлено авторами] / Viruses detection from throat in dependence patient's age [compiled by the authors]



Рис. 7. Количество выделенных вирусов в кале [составлено авторами] / Number of isolated viruses in feces [compiled by the authors]

Парагриппозная инфекция, подъем которой в прежние годы закономерно отмечался в осенне-зимний период, сегодня смеется на летние и осенние месяцы (максимум в июле).

Нами также изучено наличие вирусов в ротоглотке в зависимости от возраста обследованных детей с ОРИ + ЖКР (рис. 6).

У трехлетних детей обнаруживается максимальное количество вирусов (рино-, корона-, парагрипп). Риновирусная инфекция определялась у всех детей, коронавирусная – преимущественно в возрасте 7–9 лет. У 10 детей пубертатного периода выявлены риновирусы, парагрипп, коронавирусы (рис. 7).

В кале у детей выявлен 51 вирус, причем, в отличие от ротоглотки, преобладал аденовирус (31,4%), а также кишечные вирусы – норо- (29,4%) и ротавирусы (29,4%). Остальные единичные результаты из категории «прочие» (9,8%) относились

Таблица 2

Моно- и микст-инфекция (в ротоглотке и кале) при первичном обследовании 100 детей [таблица составлена авторами] / Mono- and mixed infection (in the oropharynx and feces) at the moment of initial examination on 100 children [table compiled by the authors]

Обнаружение патогенов	Ротоглотка (n)	Кал (n)
Моноинфекция	55	46
Микст-инфекция	24	4
Отрицательный результат	21	50

Таблица 3

Дополнительное лечение, которое получали больные ОРИ с ЖКР по группам [таблица составлена авторами] / Additional treatment received by patients with ARI with GI in the groups [table compiled by the authors]

Лечение	Адиарин® Пробио (n = 50, %)	БиоГая® (n = 50, %)
Симптоматическая терапия:		
• адсорбенты	6 (12)	6 (12)
• спазмолитики	3 (6)	6 (12)
• антисептические таблетки, пастилки для рассасывания	1(2)	9 (18)
• капли в нос	1(2)	3 (6)
Противовирусные препараты, интерферон-содержащие свечи ректальные	5 (10) 6 (12)	7 (14) 3 (6)
АБП	4 (8)	6 (12)
Препараты от кашля	1 (2)	2 (4)

к следующим группам: астро-, энtero-, корона-, кампилобактер, сальмонелла.

При анализе наличия вирусов в зеве и кале при одновременном обследовании только у двух детей имело место совпадение вирусов – это были адено-вирус и новый коронавирус. У остальных было сочетание вирусов респираторной и кишечной групп.

При обнаружении патогенов преобладала моноинфекция (ротоглотка – 55, кал – 46; табл. 2). Микст-инфекция выявлялась чаще в зеве (24 ребенка), тогда как в кале – только у четырех детей. В 2 раза больше отрицательных результатов выявлено у детей при первичном исследовании кала на вирусы по сравнению с первичным исследованием материала из ротоглотки.

При микст-инфицировании (24 человека) выявлена комбинация из двух вирусов у 14 детей и из трех вирусов – у 10. При анализе сочетанного течения было установлено, что в основном все обнаруженные коронавирусы (и сезонные, и новый) сочетались с какими-либо другими вирусами – рино-, парагрипп, грипп А, герпесвирусами или же друг с другом.

Из кишечных патогенов у четырех детей имели место сочетания: рота- + астро- (2 человека), адено- + норо- (1), рота- + норо- (1).

Одной из задач настоящего исследования была оценка эффективности пробиотиков Адиарин® Пробио и БиоГая® на основании клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных ОРИ с ЖКР. Возраст детей и распределение по полу в обеих группах было сравнимое. Основным условием было назначение пробиотиков в обеих

группах, но при необходимости лечащий врач назначал и другие препараты (табл. 3).

При сравнении назначаемых препаратов следует отметить, что в группе детей, получавших Адиарин® Пробио, в 2 раза реже назначались спазмолитики, антисептические препараты для рассасывания и, что очень важно, – АБП, чем в группе сравнения. Следует подчеркнуть, что на фоне пробиотикотерапии врачами были назначены противовирусные и интерферон-содержащие препараты лишь 11 детям в группе Адиарин® Пробио и 10 – в группе БиоГая®.

Результаты лечения в обеих группах оценивались также по результатам ПЦР-диагностики (ротоглотка и кал) (табл. 4-5).

Статистические показатели для табл. 4:

- Чувствительность = 94,87% (95 % ДИ: [82,68%; 99,37%]).
- PLR = 0,95 (95% ДИ: [0,88; 1,02]).
- Проявленность = 78%.
- Точность = 74,00% (95% ДИ: [59,66%; 85,37%]).

Статистические показатели для табл. 5:

- Чувствительность = 92,50% (95% ДИ: [79,61%; 98,43%]).
- PLR = 0,93 (95% ДИ: [0,85; 1,01]).
- Проявленность = 80%.
- Точность = 74,00% (95% ДИ: [59,66%; 85,37%]).

Результаты лечения по данным ПЦР-диагностики (ротоглотка и кал) были сопоставимы в обеих группах. Через 14 дней отрицательные результаты ПЦР-диагностики из ротоглотки были получены у 74% детей обеих групп, что свидетельствует о высокой эффективности и чувствительности проводимой пробиотикотерапии. В то же время результаты ПЦР-диагностики кала показали достоверно большую эффективность терапии Адиарин® Пробио в сравнении с пробиотиком БиоГая®: в группе Адиарин® Пробио отрица-

Таблица 4

Результаты лечения (по ПЦР) у 50 детей, получавших Адиарин® Пробио (ротоглотка) [таблица составлена авторами] / Results of treatment by PCR (oropharynx), 50 children treated with Adiarin® Probio [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
37 (74%)	11 (22%)	2 (4%)

Таблица 5

Результаты лечения (по ПЦР) у 50 детей, получавших БиоГая® (ротоглотка) [таблица составлена авторами] / Results of treatment by PCR (oropharynx), 50 children treated with BioGaia® [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
37 (74%)	10 (20%)	3 (6%)

Таблица 6

Результаты лечения у 50 детей, получавших Адиарин® Пробио (кал) [таблица составлена авторами] / Results of treatment (feces), 50 children treated with Adiarin® Probio [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
26 (52%)	23 (46%)	1 (2%)

Педиатрия. Неонатология

Таблица 7
Результаты лечения 50 детей, получавших БиоГаю® (кал) [таблица составлена авторами] / Results of treatment (feces), 50 children treated with BioGaia® [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
22 (44%)	27 (54%)	1 (2%)

тельные анализы были получены у 52% пациентов против 44% в группе БиоГаю® (табл. 6 и 7).

Статистические показатели для табл. 6:

- Чувствительность = 96,30% (95% ДИ: [81,03%; 99,91%]).
- PLR = 0,96 (95% ДИ: [0,89; 1,04]).
- Проявленность = 54%.
- Точность = 52,00% (95% ДИ: [37,42%; 66,34%]).

Статистические показатели для табл. 7:

- Чувствительность = 95,65% (95% ДИ: [78,05%; 99,89%]).
- PLR = 0,96 (95% ДИ: [0,88; 1,04]).
- Проявленность – 46%.
- Точность – 44,00% (95% ДИ: [29,99%; 58,75%]).

В целом проведенные сравнительные исследования (табл. 4-7) демонстрируют, что Адиарин® Пробио показывает большую чувствительность при лечении вирусных инфекций по результатам анализа мазков зева и кала. При этом ширина 95% доверительного интервала для Адиарин® Пробио меньше, чем для БиоГаю®, что показывает большую статистическую достоверность при интерпретации результатов.

Эффективность лечения оценивалась у 91 ребенка в острый период по клиническим симптомам для проведения дифференциальной диагностики между ОРИ и кишечными симптомами.

Для этого все больные были разделены на три группы:

- 1-я группа – положительные результаты ПЦР в ротоглотке;
- 2-я группа – положительные результаты ПЦР в кале;
- 3-я группа – положительные результаты ПЦР одновременно в ротоглотке и кале.

Исключены 9 детей с изначально отрицательными результатами ПЦР.

Температурная реакция была выявлена не у всех детей, а только у 1/4 больных в 1-й и 3-й группах. Слабость преобладала в большей степени у детей со смешанной формой (3-я группа). Ринит одинаково часто (40,7%) встречался у детей в 1-й и 3-й группах. Гиперемия зева чаще отмечалась у детей 1-й группы (36,2%). Боли в животе выявлялись в 1-й группе у 25,3%, тогда как во 2-й – лишь у 1,1%. Изменение характера стула имело место у 1/3 детей в 1-й и 3-й группах (соответственно 36,2% и 37,4%) (табл. 8).

Таким образом, при сравнении трех групп более выраженная клиническая картина наблюдалась у детей из 1-й и 3-й групп (температурная реакция, ринит, изменение характера стула). Слабость преобладала у детей из 3-й группы, гиперемия зева – у детей из 1-й группы.

Нами было проведено сравнительное изучение клинических симптомов на фоне лечения пробиотиками (в баллах). Рассмотрим динамику основных респираторных и кишечных симптомов у детей в обеих группах.

В обеих группах снижение температуры тела на фоне лечения пробиотиками начинается со вторых суток, а нормализация происходит на четвертые сутки (рис. 8).

Таблица 8
Основные клинические симптомы у детей в зависимости от точки обнаружения вирусов при положительной ПЦР (n = 91) [таблица составлена авторами] / The main clinical symptoms in children, depending on the detection of viruses with positive PCR (n = 91) [table compiled by the authors]

Симптомы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Температура > 37 °C	25 (27,5%)	9 (9,8%)	26 (28,6%)
Слабость	19 (20,9%)	5 (5,5%)	29 (31,9%)
Кашель	7 (7,6%)	2 (2,2%)	8 (8,8%)
Ринит	37 (40,7%)	8 (8,8%)	37 (40,7%)
Гиперемия зева	33 (36,2%)	10 (10,9%)	28 (30,8%)
Рвота	9 (9,8%)	3 (3,3%)	15 (16,5%)
Боли в животе	23 (25,3%)	1 (1,1%)	11 (12%)
Изменения характера стула	33 (36,2%)	10 (10,9%)	34 (37,4%)

Слабость и недомогание в последние годы особенно часто обсуждались в медицинской литературе в связи с COVID-19, причем после перенесенной инфекции этот симптом у мно-

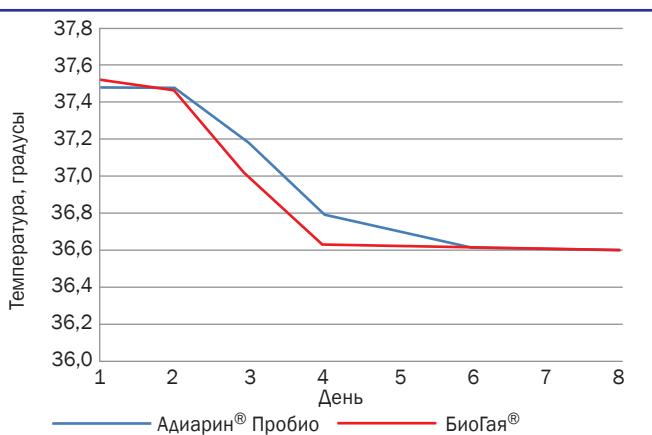


Рис. 8. Температурная кривая в обеих группах на фоне лечения [составлено авторами] / Temperature curve in both groups during treatment [compiled by the authors]

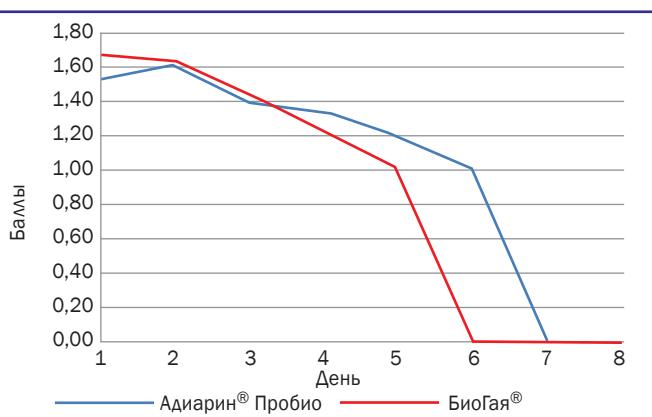


Рис. 9. Динамика регресса симптомов: слабость и недомогание на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of symptoms reduction: weakness, malaise in the study [compiled by the authors]

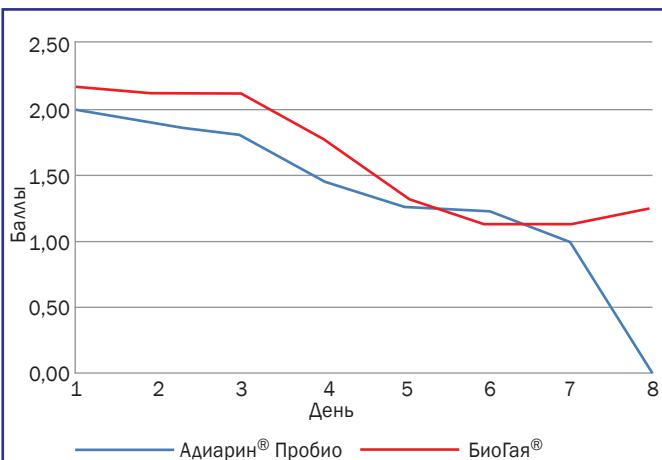


Рис. 10. Динамика регресса кашля на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of cough reduction [compiled by the authors]

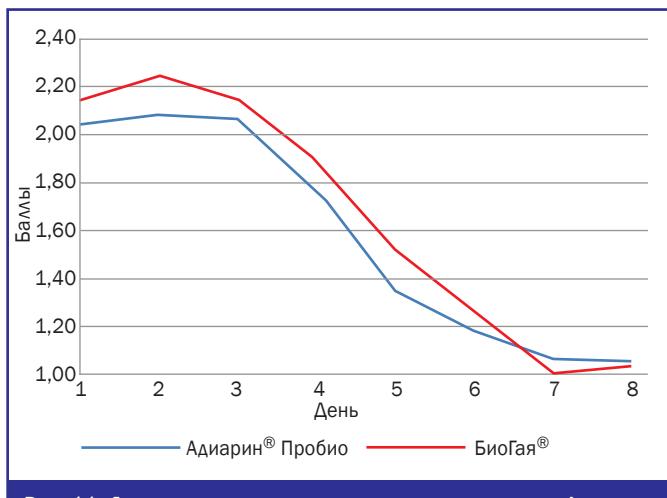


Рис. 11. Динамика регресса симптомов ринита на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of rhinitis symptoms reduction [compiled by the authors]

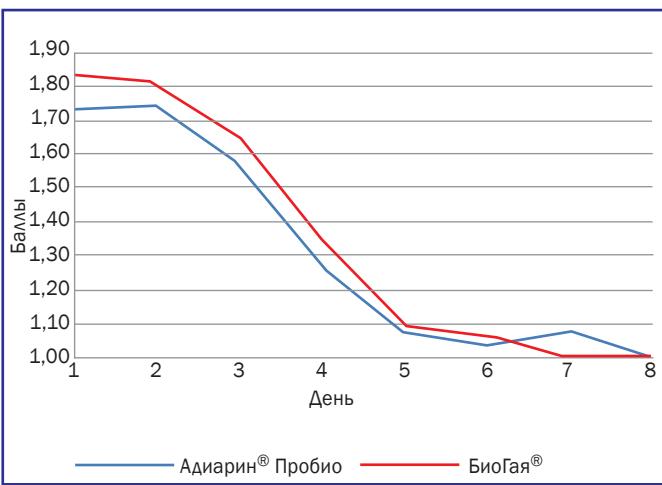


Рис. 12. Динамика регресса гиперемии зева на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of hyperemia of the throat reduction [compiled by the authors]

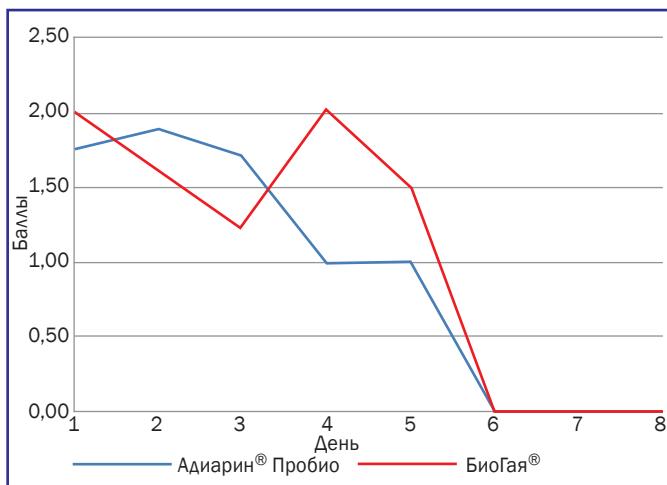


Рис. 13. Динамика регресса симптома рвоты [составлено авторами] / Dynamics of vomiting symptoms reduction [compiled by the authors]

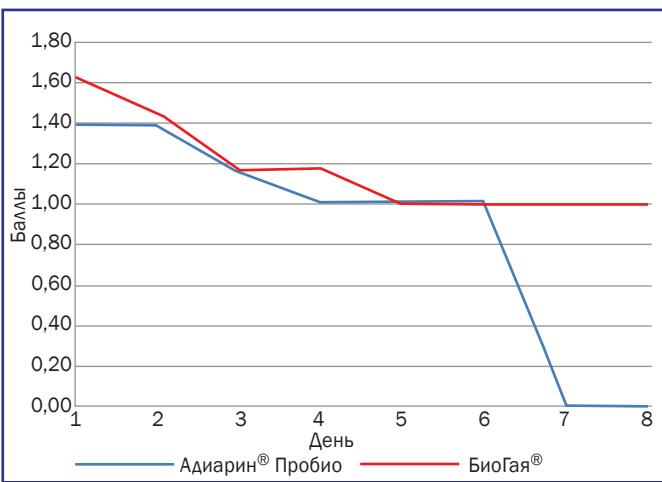


Рис. 14. Динамика регресса абдоминальной боли [составлено авторами] / Dynamics of abdominal pain reduction [compiled by the authors]

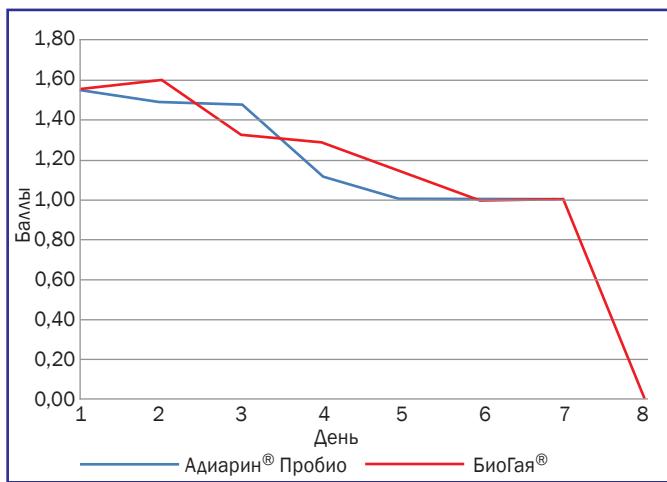


Рис. 15. Динамика регресса симптомов: жидкий стул, примеси [составлено авторами] / Dynamics of regression of symptoms: loose stools, impurities [compiled by the authors]

гих больных сохранялся довольно длительно в постковидном периоде. В нашем исследовании мы оценивали данный симптом у больных с сочетанной патологией, нормализация общего состояния у детей обеих групп происходила постепенно со вторых суток и закончилась к пятим суткам (рис. 9). Более медленное восстановление физического состояния у детей в группе Адиарин® Пробио, по нашему мнению, было связано с большим числом больных НКИ (10 детей), в то время как в группе сравнения их было только трое.

У детей, получавших Адиарин® Пробио, кашель постепенно сокращался начиная со второго дня лечения и исчез совсем к седьмому дню (рис. 10). А в группе детей, получавших БиоГая®, купирования кашля до конца наблюдения так и не произошло. Следует отметить, что Адиарин® Пробио содержит 2 пробиотических штамма – *Lactobacillus rhamnosus* LGG® и *Bifidobacterium* BB-12® в количестве 10⁹ КОЕ, тогда как БиоГая® – только один *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в количестве 10⁸ КОЕ. В европейской монографии ILSI «Пробиотики, пребиотики и кишечная микробиота» отмечено, что преобладание бифидобактерий и лактобактерий представляет собой «наиболее здоровую микробную композицию» [23].

На рис. 11 и 12 представлена динамика респираторных симптомов – ринита и гиперемии зева, которые имели более быстрый регресс по сравнению с обычным течением в обеих группах, начиная со второго дня лечения. Вероятно, это связано с возможным влиянием пробиотиков на слизистую ротово-носоглотки. В ряде зарубежных работ [11, 12] было показано обнаружение на слизистой оболочке носоглотки, аденоидах и миндалинах пробиотических штаммов после перорального их употребления, что, соответственно, усиливает местный иммунитет и положительно влияет на течение инфекции.

Представляет интерес динамика желудочно-кишечных расстройств. Так, у детей, получающих Адиарин® Пробио, динамика регресса рвоты была более ранней и плавной, рвота купировалась уже к четвертому дню, а в группе сравнения ощутимый эффект наблюдался значительно позже – лишь на 3-4 сутки (рис. 13).

Оба препарата влияли на динамику абдоминальной боли, которая уже с первых суток после приема уменьшается и исчезает к 3-4 дню (рис. 14).

Нормализация характера стула на фоне приема Адиарин® Пробио была более быстрой и плавной. На пятый день уже отмечалась нормализация данного симптома (рис. 15). В группе сравнения динамика характера стула носила более медленный характер и нормализация наступала лишь к 8-му дню. Таким образом, положительное действие Адиарин® Пробио на ЖКР более выражено, что приводило к купированию большинства патологических симптомов уже на четвертые сутки болезни.

Заключение

На сегодняшний день важная роль отводится пробиотикам в лечении острых и хронических инфекционных и соматических заболеваний, а также профилактике их последствий, особенно в связи с эпидемией COVID-19 и постковидным периодом. К особенностям настоящего эпидемического периода можно отнести сочетанное течение респираторных инфекций с поражением ЖКР. Однако работ по данной проблеме во время эпидемии COVID-19 крайне мало. В связи с этим нами были поставлены цели:

1) определить роль вирусов у детей при сочетанной патологии респираторного тракта и ЖКР в зависимости от возраста и времени года в пандемический период инфекции COVID-19;

2) оценить эффективность пробиотиков на основании клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных с ОРИ и ЖКР.

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование во время эпидемии COVID-19 (с апреля 2022 по апрель 2023 г.). Было обследовано 100 больных (51 мальчик и 49 девочек) в возрасте от 1 мес до 18 лет. Всем детям проводилось одновременное исследование нуклеиновых кислот вирусов (мультиплексная ПЦР-диагностика) из ротоглотки и кала. Среди вирусов, выделенных из ротоглотки (137), преобладали риновирус (35%) и вирус парагриппа (18,2%). Вирус гриппа А (9,5%) был представлен типом А(H1N1), грипп В диагностирован всего у одного ребенка. Результаты исследования показали, что коронавирусы активно циркулируют в детской популяции (18,2%), причем на долю нового вируса *SARS-CoV-2* пришлась половина из них. Из сезонных коронавирусов преобладал вариант *hCoVNL-63*. Отмечена тенденция изменения привычной сезонной циркуляции вирусов респираторной группы с увеличением случаев ОРИ с ЖКР с июня по декабрь с максимальным подъемом в июле (за счет вирусов гриппа и парагриппа) и в октябре (за счет коронавирусов и риновирусов). Дети трех лет оказались особенно восприимчивы к вирусным инфекциям, у них обнаружено максимальное количество НК вирусов (рино-, корона-, парагрипп). В кале детей выявлен 51 вирус, причем в отличие от ротоглотки преобладал аденоизирус (31,4%), а также кишечные норо- (29,4%) и ротавирусы (29,4%). Только у двух детей имело место совпадение вирусов (в зеве и кале) – это были аденоизирус и новый коронавирус. При обнаружении патогенов преобладала мононинфекция (ротоглотка – 55, кал – 46). Микст-инфекция выявлялась чаще в зеве у детей (24), тогда как в кале только у 4 больных.

Одной из задач настоящего исследования была оценка клинико-лабораторной эффективности пробиотиков Адиарин® Пробио и БиоГая® в комплексной терапии ОРИ + ЖКР. Через 14 дней отрицательные результаты ПЦР-диагностики из ротоглотки были получены у 74% детей обеих групп, что свидетельствует о высокой эффективности и чувствительности проводимой пробиотикотерапии. В то же время результаты ПЦР-диагностики кала показали достоверно большую эффективность терапии Адиарин® Пробио в сравнении с пробиотиком БиоГая®: в группе Адиарин® Пробио отрицательные анализы были получены у 52% пациентов против 44% в группе БиоГая®. Также следует отметить, что получавшим Адиарин® Пробио в 2 раза реже назначались спазмолитики, антисептические препараты для рассасывания и, что очень важно, АБП. Следует подчеркнуть, что на фоне пробиотикотерапии врачами были назначены противовирусные и интерферон-содержащие препараты лишь 11 детям в группе Адиарин® Пробио и 10 – в группе БиоГая®.

Препараты имели благоприятный профиль переносимости: побочных явлений в обеих группах выявлено не было.

Эффективность лечения была оценена у 91 ребенка (с подтвержденными ПЦР-положительными НК) в остром периоде болезни для проведения дифференциальной диагностики между ОРИ + ЖКР в трех группах: группа 1 – положительные результаты ПЦР в ротоглотке; группа 2 – положительные результаты ПЦР в кале; группа 3 – одновременно обнаруживались НК в ротоглотке и в кале.

При сравнении в трех группах более выраженная клиническая картина наблюдалась у детей 1-й и 3-й групп (температура, реакция, ринит, изменение характера стула). Слабость преобладала у детей из 3-й, а гиперемия зева – из 1-й группы.

Таким образом, проведенная работа на основании метода мультиплексной ПРЦ-диагностики позволила выявить различия в сезонной циркуляции вирусов в период инфекции COVID-19, смене основных возбудителей в ротоглотке и кале. Оценивая результаты лечения пробиотиками (по клиническим и лабораторным показателям), следует обратить внимание врачей на тот факт, что у детей с проявлениями ОРИ и ЖКР оба препарата показали высокую эффективность и чувствительность к проводимой пробиотикотерапии. Однако такие симптомы, как кашель, ринит, рвота, изменение характера стула, имели более быструю динамику исчезновения на фоне лечения Адиарин® Пробио, что, возможно, объясняется более высоким содержанием живых бактерий в одной дозе препарата (10^9 КОЕ) и научно обоснованным сочетанием двух видов бактерий LGG и BB-12, действие которых взаимно усиливает друг друга. С клинической точки зрения рационально использовать препараты, приводящие к сокращению сроков лечения пациентов и назначению меньшего количества сопутствующих ЛС, для пациента это оборачивается меньшей лекарственной и экономической нагрузкой. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Мазанкова Л. Н., Рыбальченко О. В., Корниенко Е. А., Перловская С. Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиций доказательной медицины. Росс. вестн. перинат и педиатрии. 2016; 1: 16-26. [Mazankova L. N., Rybalchenko O. V., Kornienko E. A., Perlovskaya S. G. Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61 (1): 16-26. (In Russ.)]
2. Захарова И. Н., Дмитриева Д. К., Бережная И. В., Серикова Л. С., Сугян Н. Г., Гостюхина А. Д. Клинические эффекты влияния пробиотиков на функционирование «оси кишечник – головной мозг» у детей. Медицинский совет. 2022; 16 (12): 152-159. [Zakharova I. N., Dmitrieva D. K., Berezhnaya I. V., Serikova L. S., Sugyan N. G., Gostyukhina A. D. Clinical effects of probiotics on the functioning of the gut-brain axis in children. Meditsinskiy Sovet. 2022; 16 (12): 152-159. (In Russ.)]
3. Ивашин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Горелов А. В., Захарова И. Н., Зольникова О. Ю., Ивашина Н. Ю., Корочанская Н. В., Маммаев С. Н., Полуэктова Е. А., Трухманов А. С., Усенко Д. В., Успенский Ю. П., Цуканов В. В., Шифрин О. С., Бережная И. В., Ивашин К. В., Лапина Т. Л., Масленников Р. В., Николаева С. В., Сугян Н. Г., Ульянин А. И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (2): 65-91. [Ivashkin V. T., Maev I. V., Abdulganieva D. I., Alekseenko S. A., Gorelov A. V., Zakharova I. N., Zolnikova O. Yu., Ivashkina N. Yu., Korochanskaya N. V., Mammayev S. N., Poluektova E. A., Trukhmanov A. S., Usenko D. V., Uspensky Yu. P., Tsukanov V. V., Shifrin O. S., Berezhnaya I. V., Ivashkin K. V., Lapina T. L., Maslennikov R. V., Nikolaeva S. V., Sugyan N. G., Ulyanin A. I. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31 (2): 65-91. (In Russ.)]
4. Плоскирева А. А. Пробиотическая терапия: от показаний к выбору. РМЖ. 2018; 2 (II): 100-101. [Ploskireva A. A. Probiotic therapy: from indications to choice. RMJ. 2018; 2 (II): 100-101. (In Russ.)]
5. Pandey K. R., Naik S. R., Vakil B. V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. J Food Sci Technol. 2015; 52 (12): 7577-7587.
6. Patel R., DuPont H. L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. Clin Infect Dis. Clin Infect Dis. Clin Infect Dis. 2015 60 (Suppl 2): S108-121.
7. Roson-Calero N., Ballester-Delpierre C., Fernández J., Vila J. Insights on Current Strategies to Decolonize the Gut from Multidrug-Resistant Bacteria: Pros and Cons. Antibiotics 2023, 12, 1074.
8. Мескина Е. Р., Целипанова Е. Е., Хадисова М. К., Галкина Л. А., Сташко Т. В. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть I. Период разгаря клинических проявлений. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 456-464. [Meskina E. R., Tselipanova E. E., Khadisova M. K., Galkina L. A., Stashko T. V. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part I. Heating clinical displays period. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 456-464. (In Russ.)]
9. Лялюкова Е. А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии // Лечашний Врач. 2022; 5-6 (25): 77-83. [Lyalyukova E. A. Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy. Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 77-83. (In Russ.)]
10. Николаева С. В., Усенко Д. В., Хлыновка Ю. Н., Горелов А. В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций детей. Лечашний Врач. 2021; 9 (24): 22-27. [Nikolaeva S. V., Usenko D. V., Khlyopovka Yu. N., Gorelov A. V. Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children. Lechaschi Vrach. 2021; 9 (24): 22-27. (In Russ.)]
11. Tapiolaara L., Lehtoranta L., Poussa T., Mäkivuokko H., Korpela R., Pitkäraanta A. Absence of adverse events in healthy individuals using probiotics – Analysis of six randomised studies by one study group. Benef. Microbes. 2016; 7: 161-169.
12. Lehtinen M. J., Hibberd A. A., Männikkö S., Yeung N., Kauko T., Forssten S., Lehtoranta L., Lahtinen S. J., Stahl B., Lyra A., et al. Nasal microbiota clusters associate with inflammatory response, viral load, and symptom severity in experimental rhinovirus challenge. Sci. Rep. 2018; 8: 11411.
13. Корниенко Е. А. Пробиотики, постбиотики и парабиотики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 240-250. [Kornienko E. A. Probiotics, postbiotics and paraprobiotics. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022; 205 (9): 240-250. (In Russ.)]
14. Каннер Е. В., Горелов А. В., Печкуров Д. В., Максимов М. Л. Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: вызов современности. РМЖ. 2018; 2 (II): 84-89. [Kanner E. V., Gorelov A. V., Pechkurov D. V., Maximov M. L. Acute infections with combined damage to the respiratory and digestive systems: a modern challenge. RMJ. 2018; 2 (II): 84-89. (In Russ.)]
15. Дондурей Е. А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: автореф. дисс. к. м. н. СПб, 2007. 24 с. [Dondurey E. A. Etiology and clinical and laboratory characteristics of acute viral infections with combined damage to the respiratory and gastrointestinal tracts on children: St. Petersburg, 2007. 24 p.: ill. RGB OD, 9 07-5/343. (In Russ.)]
16. Осидак Л. В., Дондурей Е. А., Дриневский В. П. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей. Пособие для врачей. СПб, 2007. 90 с. [Osidak L. B., Dondurey E. A. Drinevskiy V. P. Acute viral infections with combined respiratory and gastrointestinal tract damage in children. Handbook for doctors. St. Petersburg, 2007. 90 p. (In Russ.)]

Педиатрия. Неонатология

17. Wiegering V. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Intern. J. of Infectious Diseases.* 2011; 15: 401-404.
18. Lau S. K., Yip C. C., Lung D. C., et al. Detection of human rhinovirus C in fecal samples of children with gastroenteritis. *J. Clin. Virol.* 2012; 53: 290-296.
19. Jevšnik M., Steyer A., Pokorn M., et al. The role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155555
20. Wilhelmi de Cal I., Mohedano del Pozo R. B., Sanchez-Fauquier A. Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 2008; 26 (Suppl. 13): 61-65.
21. Пронко Н. В., Краско Ю. П. Норовирусная инфекция: особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений на современном этапе. *Актуальна інфектологія.* 2017; 1 (5): 14-17.
[Pronko N. V., Krasko Yu. P. Norovirus infection: features of epidemiology and clinical and laboratory manifestations at the present stage. *Current Infectology.* 2017; 1 (5): 14-17. (In Russ.)]
22. Бехтерева М. К., Иванова В. В. Зачем нужны пробиотики в практике педиатра. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 4: 50-55.
[Bekhtereva M. K., Ivanova V. V. Why do we need probiotics in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018; 4: 50-55. (In Russ.)]
23. Juntunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C., et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8 (2): 293-296.
24. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Эффективная фармакотерапия. 2013; 4: 8-12.
[Zakharova I. N., Dmitrieva Yu. A. Strain-specific properties of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Effective pharmacotherapy. 2013; 4: 8-12. (In Russ.)]
25. Германенко И. Г., Галькевич Н. В., Раевнев А. Е., Будрин Е. А., Ковалько А. К., Маленченко С. В., Клойко Н. М., Королева Т. С., Карась Т. Ю. Пробиотики как метод коррекции дисбиотических состояний. *Медицинские новости.* 2012; 2: 63-65.
[Germanenko I. G., Galkevich N. V., Raevnev A. E., Budrin E. A., Kovalko A. K., Malenchenco S. V., Kloiko N. M., Koroleva T. S., Karas T. Y. Probiotics as a method of correction of dysbiotic states. *Medical news.* 2012; 2: 63-65. (In Russ.)]
26. Руженцова Т. А. Роль пробиотиков в формировании иммунитета. 2018; 4; 27-30.
[Ruzhentsova T. A. The role of probiotics in the formation of immunity. 2018; 4; 27-30. (In Russ.)]
27. Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota / ILSI Europe, Concise Monograph Series, 2013.
28. Инструкция по применению Адиарин Пробио рег. №: KZ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.17.
[Instructions for use of Adiarin Probio reg. No.: KZ.16.01.98.003.E.000461.06.17 at 06/23/17. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Савенкова Марина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; главный внештатный инфекционист Троицкого и Новомосковского администрации округов; *trpsavenkov@mail.ru*

Красева Галина Николаевна, педиатр высшей категории, заведующая педиатрическим отделением Поликлиники № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5; *krasgaln@medgaz.gazprom.ru*

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., педиатр высшей категории, заведующая педиатрическим отделением Поликлиники № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5; *abranata@medgaz.gazprom.ru*

Шабат Марьяна Борисовна, заслуженный врач РФ, врач высшей категории, заместитель по медицинской части заведующего отделением Поликлиники № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5; *shabmarb@mail.ru*

Ветрова Елизавета Николаевна, научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; *imunol.lab@mail.ru*

Латышев Олег Евгеньевич, к.б.н., заведующий лабораторией иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; *oleglat80@mail.ru*

Душкин Роман Викторович, генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», 129110, Россия, Москва, ул. Гиляровского, 48; *romanus.otiosus@gmail.ru*

Information about the authors:

Marina S. Savenkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Chief External Infectious Disease Specialist at Troitsky and Novomoskovsky administrative districts; *mpsavenkov@mail.ru*

Galina N. Kraseva, pediatrician of the highest category, head of the pediatric department of Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; *krasgaln@medgaz.gazprom.ru*

Natalia A. Abramova, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician of the highest category, Head of the pediatric department of Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; *abranata@medgaz.gazprom.ru*

Mar'yan B. Shabat, Honored doctor of the Russian Federation, doctor of the highest category, Deputy head of the department of Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; *shabmarb@mail.ru*

Elizaveta N. Vetrova, Researcher of Laboratory of Immunology at the Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; *imunol.lab@mail.ru*

Oleg E. Latyshev, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Immunology Laboratory at the Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; *oleglat80@mail.ru*

Roman V. Dushkin, general manager of Limited Liability Company "A-Ya Expert", 48 Gilyarovsky str., Moscow, 129110, Russia; *romanus.otiosus@gmail.ru*

Поступила/Received 25.07.2023

Поступила после рецензирования/Revised 30.08.2023

Принята в печать/Accepted 06.09.2023