

# Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах

Л.Д. Панова, ORCID: 0000-0001-7570-7420, e-mail: panov\_home@ufacom.ru

Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

## Резюме

**Введение.** Широкая доказательная база многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализы подтверждают роль нарушения интестинальной микробиоты в развитии различных заболеваний, в т. ч. инфекционного генеза, в грудном возрасте и на более поздних этапах жизни.

**Цель.** Оценка эффективности мультиштаммового иммунопробиотика в абилитации часто болеющих детей в организованных коллективах в период эпидемиологического неблагополучия по острым респираторным заболеваниям.

**Материалы и методы.** В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении в период высокого риска заболеваний респираторными инфекциями – ноябрь–декабрь – приняли участие 93 ребенка старше 3 лет. Дети наблюдались в течение 1,5 мес.: в период приема мультиштаммового комплекса и 1 мес. после отмены препарата. Участники были рандомизированы на две группы: основная (60 детей) получала мультиштаммовый комплекс в максимальной возрастной дозировке (дети с 3 до 12 лет – по 1 капсуле, с 12 лет – по 2 капсулы) 1 раз в день утром в течение 14 дней и группа сравнения (33 ребенка), не получавшая мультипробиотик за этот же период.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что частота заболеваний на фоне применения мультипробиотика (основная группа – 60 детей) была статистически ниже, а тяжесть болезни легче, чем в группе детей, не получавших данный пробиотик (группа сравнения – 33 ребенка). Ни один ребенок, получавший мультипробиотик, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии за все время наблюдения. Кроме того, частота заболеваемости респираторными инфекциями в основной группе наблюдения в течение месяца после отмены пробиотика была в 4,6 раза ниже, чем в группе сравнения. Побочные эффекты отсутствовали.

**Выводы.** Полученные результаты позволили автору рекомендовать использование мультиштаммового иммунопробиотика в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства с целью сезонной профилактики острых респираторных инфекций, особенно у часто болеющих детей, имеющих высокий риск заражения.

**Ключевые слова:** мультиштаммовый иммунопробиотик, часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, лечение, профилактика

**Для цитирования:** Панова Л.Д. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет.* 2021;(1):220–226. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-220-226

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## The role of multistrain probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams

Lyudmila D. Panova, ORCID: 0000-0001-7570-7420, e-mail: panov\_home@ufacom.ru

Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

## Abstract

**Introduction.** A broad evidence base of numerous randomized clinical trials and meta-analyses asserts the role of intestinal microbiota dysbiosis in the development of various diseases, including those of infectious origin, in infancy and later stages of life.

**Purpose.** Assessment of the efficacy of a multi-strain immuno-probiotic during rehabilitation of frequently ill children visiting organized groups during the period of epidemiological distress for acute respiratory diseases.

**Materials and methods.** 93 children older than 3 years of age were enrolled in an open comparative prospective clinical observation during the high-risk respiratory infection period – November, December. Children were observed for 1.5 months during administration of the multi-strain probiotic and 1 month after discontinuation of the probiotic. The subjects were randomized into two groups: the treatment group (60 children) received the multi-strain probiotic in the maximum age-specific dosage variations (children aged 3 to 12 years old – 1 capsule, older than 12 years of age – 2 capsules) once a day in the morning for 14 days and the comparison group (33 children) did not receive the multi-probiotic for the same period.

**Results and discussion.** It was found that the incidence of disease in children receiving the multi-probiotic (the treatment group – 60 children) was statistically lower, and the disease severity was milder than in the group of children, who did not receive the

probiotic (the comparison group – 33 children). Not a single child who received the multi-probiotic in the course of disease did not require antibiotic therapy during the entire observation period. Moreover, the incidence of respiratory infections in the treatment group within a month after discontinuation of the probiotic was 4.6 times lower than in the comparison group. No side effects were reported.

**Conclusions.** The study results allowed the author to recommend the use of a multi-strain immuno-probiotic as a nonspecific immunomodulatory supplement for the seasonal prevention of acute respiratory infections, especially in frequently ill children at a high risk of infections.

**Keywords:** multi-strain immune-probiotic, frequently ill children, acute respiratory infections, treatment, preventative care

**For citation:** Panova L.D. The role of multistrain probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent urti in organized teams. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):220–226. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-220-226

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно исследованиям, проведенным Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health NIH), 90% клеток, входящих в состав человеческого организма, принадлежит бактериям различных биотопов, в большей степени кишечника [1–3]. С развитием современной науки возрастает понимание роли кишечной микробиоты и ее воздействия на формирование и поддержание здоровья человека. В настоящее время ученые разных стран получают все новые данные о кишечной микробиоте и ее многогранных гомеостатических функциях – защитной, пищеварительной, метаболической, регуляторной, детоксикационной, иммунологической и мн. др. [4–6]. Широкая доказательная база многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализы подтверждают роль нарушения интестинальной микробиоты в развитии различных заболеваний, в т. ч. инфекционного генеза, в грудном возрасте и на более поздних этапах жизни [4, 6, 7–10]. Значительный вред состоянию микробиоты детей и взрослых наносит прием антибиотиков, которые часто назначаются необоснованно при респираторных инфекциях, увеличивая вероятность развития не только антибиотикоассоциированной диареи, но и метаболических нарушений [11, 12].

С каждым годом возрастает интерес к роли определенных генетически сертифицированных пробиотических штаммов в поддержании функции микробиоты кишечника у детей при различных патологических состояниях [12–18]. Дальнейшее развитие получает концепция штаммоспецифичности и мультиштаммовости пробиотиков, оказывающих трехуровневый эффект – люминальный, эпителиальный и иммунный [13, 18, 19]. Так, было доказано, что *Lactobacillus acidophilus* NCFM способствует уменьшению кишечных колик, а *Lactobacillus casei* – снижению риска развития антибиотикоассоциированной диареи [17, 20]. Установлено, что *Bifidobacterium animalis* Subsp. *lactis* BI-04 и *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) снижают частоту заболевания острыми респираторными инфекциями, а *Bifidobacterium infantis* помогают нормализовать частоту дефекации [18, 21–23].

Здоровье ребенка является необходимым фундаментом взрослой жизни. К сожалению, современные дети более восприимчивы к аллергическим и инфекционным

заболеваниям [18, 22]. Термин «часто болеющие дети» часто применяется в медицине, однако не является диагнозом. Тем не менее пациенты из данной категории детской популяции требуют особого внимания, т. к. составляют группу риска по формированию хронической патологии уже в школьном возрасте. Частые заболевания у детей дошкольного возраста нарушают компенсаторные возможности иммунной системы и приводят к рецидивирующим инфекциям, способствуя развитию порочного круга. В слизистой кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, а микробиота кишечника участвует в формировании как местного (активация фагоцитарной активности нейтрофилов и продукция секреторных иммуноглобулинов класса А), так и системного иммунитета [6, 18, 24, 26]. Эксперты Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии, созданного Национальным исследовательским советом США, предлагают использование пробиотиков с целью коррекции иммунных расстройств [27]. В связи с тем что кишечник является главным органом иммунной системы, отрабатываются стратегии воздействия на иммунный ответ через коррекцию дисбиотических нарушений, особенно у часто болеющих детей [15].

Штаммы пробиотиков, применяемые в педиатрической практике, должны быть не только эффективными, но и абсолютно безопасными, иметь определенные генетические характеристики, кроме того, выбор пробиотиков как средств иммуномодуляции должен основываться строго на принципах доказательной медицины [18, 26]. Ученые США из Йельского университета доказали, что при лечении инфекционной диареи у детей наибольшим эффектом с позиции доказательной медицины обладают штаммы *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *L. reuteri*, *L. casei*, *S. boulardii* [28]. Отечественные и зарубежные исследователи показали, что применение пробиотиков, в т. ч. содержащих *Lactobacillus rhamnosus*, уменьшают выраженность функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в постинфекционном периоде [29], а также способствуют уменьшению частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [30–33]. Однако кишечник человека колонизирован более 1000 видами бактерий ( $10^{14}$  бактериальных клеток), которые сосуществуют в состоянии сложного симбиоза и равновесия, в связи с чем адекватный состав и разнообразие микробиоты кишечника необходимы для поддержания здоровья и адекватного

иммунного ответа [1, 2, 3, 9, 24]. С учетом вышесказанного все большую популярность в комплексной терапии различных заболеваний у детей приобретают мультиштаммовые пробиотические препараты [16, 34–38].

Острые респираторные заболевания занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости детского населения и являются самой частой причиной обращения за помощью в детскую поликлинику [30]. Особую опасность для распространения инфекции в организованных коллективах представляют клинически здоровые дети – носители респираторных вирусов, а также взрослые пациенты, предпочитающие переносить легкую простуду «на ногах» [39]. Поиск эффективных и безопасных методов неспецифической иммунопрофилактики заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей (ЧБД), посещающих детский сад или школу, в осенне-зимний период является на сегодняшний день актуальной проблемой.

**Цель** настоящего исследования – оценка эффективности мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю в абилитации часто болеющих детей (ЧБД) в организованных коллективах в период эпидемиологического неблагополучия по острым респираторным заболеваниям.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении в период высокого риска заболеваний респираторными инфекциями – ноябрь–декабрь – приняли участие 93 ребенка старше 3 лет. Дети наблюдались в течение 1,5 мес.: в период приема мультиштаммового комплекса и 1 мес. после отмены препарата. В случае заболевания диагноз острой респираторной инфекции (ОРИ) подтверждался на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов клинического анализа крови.

Критерии включения в исследование: возраст 3 года и более, частота заболеваний ОРИ 5 и более в год у детей до 5 лет и 4 и более в год у детей старше 5 лет, отсутствие терапии пробиотиками до начала наблюдения, посещение организованного коллектива, согласие родителей, способность родителей адекватно оценивать состояние ребенка и выраженность клинических симптомов. Критерии исключения: возраст до 3 лет; отсутствие частых заболеваний ОРВИ, прием пробиотиков на момент исследования, не посещающие детский сад или школу дети, несогласие родителей, непереносимость препарата.

Участники исследования были рандомизированы на две группы: основная (60 детей) получала Бак-Сет® Колд/Флю в максимальной возрастной дозировке (дети с трех до 12 лет – по 1 капсуле, с 12 лет – по 2 капсулы) 1 раз в день утром в течение 14 дней и группа сравнения (33 ребенка), не получавшая мультипробиотик за этот же период. Группы были практически сопоставимы по возрасту: в основной группе 52,5% (21 ребенок) составляли дети с 3 до 6 лет, 47,5% – старше 7 лет; в группе сравнения – 54,5% (18 детей) и 45,5% соответственно; пол: мальчиков в основной группе было 57,5%, в группе сравнения – 51,5%. Почти треть детей (более 27%) в каждой

группе были извлечены путем операции кесарева сечения. Большинство детей в основной группе (67,5%) вскармливалось до года грудным молоком, в группе сравнения только 36,4% младенцев были на грудном вскармливании, 24,2% – на смешанном. Преморбидный фон был отягощен атопией у 31,2% (29 пациентов) с одинаковой частотой в обеих группах. Все дети были организованы. Сопоставимость групп допускала проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности различий.

Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю проводилась на основании данных осмотра врача и анкет, которые заполнялись матерями детей. В анкету включались следующие критерии: переносимость пробиотика (сыпь, тошнота, метеоризм, кишечные колики), аппетит, характер носового дыхания, характер стула. Анализировали частоту заболеваний на фоне приема препарата и в течение месяца после его отмены. В случае заболевания оценивали при ежедневном осмотре до выздоровления динамику клинических симптомов, продолжительность и тяжесть инфекции, характер лихорадки, потребность в антибактериальной терапии. Мониторинг переносимости мультипробиотика проводился ежедневно с оценкой по пятибалльной шкале. В случае регистрации индивидуальной непереносимости планировали отмену приема препарата. Основным критерием эффективности считалось количество эпизодов ОРИ в течение последующего месяца после отмены Бак-Сета Колд/Флю. Размер выборки был достаточным для формулирования выводов.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием современных программных пакетов математического анализа: Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий применялся t-тест для независимых групп с поправкой Бонферрони; достоверность различий относительных показателей оценивалась по критерию  $\chi^2$  (для малых групп – по тесту Фишера). Различие средних величин считалось достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ .

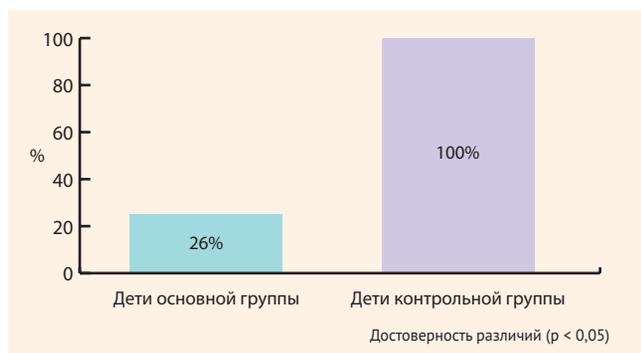
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бак-Сет® производится в Великобритании компанией ADM PROTEXIN. На российском фармацевтическом рынке новый мультиштаммовый иммунопробиотический комплекс Бак-Сет® Колд/Флю был зарегистрирован в 2020 г. В Бак-Сет® Колд/Флю входят 17 генетически сертифицированных, кислотоустойчивых штаммов пробиотических культур, включенных в перечень европейского качества, имеющих оригинальное происхождение и обеспечивающих синергизм действия (*Lactobacillus casei* BPL0004, *Lactobacillus plantarum* PXN 47, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus helveticus* PXN 45, *Lactobacillus salivarius* PXN 57, *Lactobacillus fermentum* PXN 44, *Lactobacillus paracasei* PXN 37, *Lactobacillus reuteri* PXN 49, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium longum* PXN 30, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifido-*

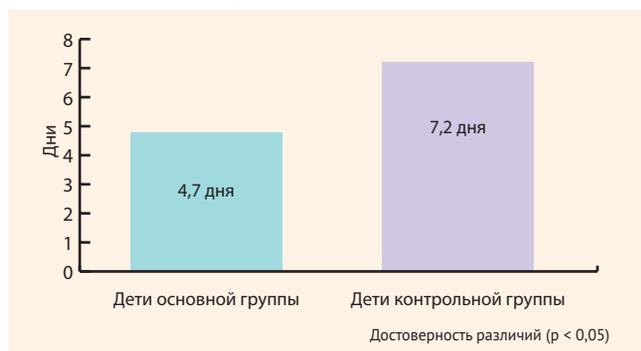
bacterium lactis BPL 93, Lactobacillus bulgaricus PXN 39, Lactococcus lactis PXN 63, Streptococcus thermophilus PXN 66.); не менее 4 млрд микроорганизмов ( $4 \times 10^9$ ) КОЕ в одной капсуле. Препарат является мультиштаммовым иммунопробиотиком. Преимуществом данного иммунопробиотика является разрешение применения у детей с 2 лет, в т. ч. при лактазной недостаточности, отсутствие в составе искусственных красителей, ароматизаторов и генетически модифицированных организмов. Особенности производства обеспечивают высокую жизнеспособность штаммов при длительном хранении вне холодильника. Препарат соответствует стандарту GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Установлено, что среди детей основной группы заболели во время приема мультипробиотика 16 человек (26%), в группе сравнения за этот же временной промежуток в течение 14 дней заболели острой респираторной инфекцией все 33 ребенка (100%) (рис. 1) ( $\chi^2 = 38,9$ ;  $p = 0,0005$ ). Средняя продолжительность заболевания в основной группе детей составила 4,7 дня, а в группе сравнения – 7,2 дня (рис. 2). У 100% пациентов основной группы заболевание протекало в легкой форме: более 50% заболевших детей (11 пациентов) не имели температурной реакции, только у 5 детей (45,5%) зарегистрировали субфебрильную температуру. Клинически заболевание у

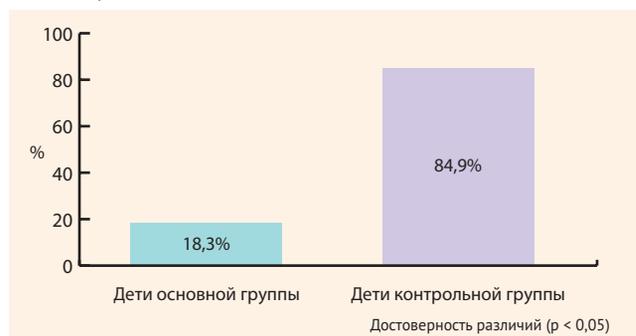
● **Рисунок 1.** Частота заболевших ОРВИ во время приема мультипробиотика  
● **Figure 1.** Incidence of acute respiratory viral infection during administration of the multi-probiotic



● **Рисунок 2.** Средняя продолжительность ОРВИ среди детей основной и контрольной групп  
● **Figure 2.** Average duration of ARVI among children in the treatment and control groups



● **Рисунок 3.** Частота ОРВИ среди детей основной и контрольной групп в течение месяца после отмены иммунопробиотика  
● **Figure 3.** Incidence of ARVI among children in the treatment and control groups within a month after discontinuation of the immuno-probiotic



детей основной группы в 100% случаев проявлялось ринитом, фарингитом с болью в горле и незначительным кашлем. Следует отметить, что ни один ребенок, получавший мультиштаммовый иммунопробиотик Бак-Сет® Колд/Флю, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии. У 98,3% детей основной группы отмечено улучшение аппетита, у всех детей отмечена нормализация характера стула, состояния кожного покрова и носового дыхания. Ни у одного ребенка во время наблюдения не были зарегистрированы непереносимость Бак-Сет® Колд/Флю и нежелательные явления. Не было значительной положительной динамики в снижении тяжести и продолжительности ОРВИ только у одного ребенка из 60, страдающего среднетяжелой формой бронхиальной астмы.

Не болели в течение месяца после отмены иммунопробиотика 49 детей (81,7%) основной группы (рис. 3). В группе сравнения за этот период заболело 28 детей (84,9%), не болели только 15,2% ( $\chi^2 = 25,7$ ;  $p = 0,0005$ ). Причем среди заболевших группы сравнения 12 детей (42,9%) болели 2 раза, а 1 ребенок – 3 раза за месяц.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку на долю ЧБД в среднем приходится до 75% всех случаев ОРВИ у детей, актуальной проблемой является расширение арсенала эффективных и безопасных средств для профилактики респираторных инфекций у данной категории детей в период повышенной заболеваемости [30, 31, 33, 40, 41]. Большое количество видов возбудителей острых респираторных инфекций, возможность сочетанного вирусно-бактериального инфицирования, формирование устойчивости к противовирусным препаратам, риск возникновения побочных эффектов ограничивают возможности применения противовирусных лекарственных средств профилактической направленности. Однозначно не теряют своей актуальности неспецифические методы, повышающие адаптационный потенциал организма ребенка: достаточный сон, снижение стрессовых воздействий, полноценное питание с дотацией витамина D, двигательная активность, закаливание и др. Не следует умалять роль гигиенических мероприятий, направленных на пути передачи инфекции.

С целью неспецифического воздействия на иммунную систему детей все большую популярность приобретают биологически активные добавки (БАД), среди которых ведущая роль принадлежит пробиотикам и пребиотикам [30, 31, 33]. Данные современных исследований подтверждают главенствующий вклад интестинальной микробиоты в противоинфекционную защиту, способность влиять на местный и общий иммунитет ребенка [6, 18, 24, 26]. Систематические обзоры раскрывают механизмы неспецифической иммуномодуляции микробиоты кишечника (один из которых – антигенный тренирующий эффект) и не вызывают сомнений в целесообразности применения определенных штаммов пробиотиков для профилактики ОРИ [6, 18, 42–45]. О.В. Калюжин подчеркивает логичность использования для укрепления здоровья детей живых симбионтов/комменсалов [18]. К.N. Lee, O.Y. Lee, J.T. Ho, G.C. Chan, J.C. Li et al. показали, что разнообразие микробиоты желудочно-кишечного тракта важно для адекватного иммунного ответа [13, 19, 26, 46].

Вышеизложенное побудило нас оценить возможность применения мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю у ЧБД в организованных коллективах в сезон высокого риска респираторных заболеваний с целью снижения частоты и тяжести ОРИ. Поскольку бактериологический анализ кала на дисбактериоз имеет много недостатков, один из главных – некультивируемость большинства микроорганизмов кала, а молекулярно-генетические технологии в стандартной поликлинической практике педиатра не всегда являются доступными, мы не ставили своей задачей использование культурального метода исследования фекалий. В нашем исследовании использовались только методы клинической оценки эффективности и переносимости мультипробиотика в период респираторного заболевания. Основным критерием эффективности считалось количество эпизодов ОРИ в течение последующего месяца после отмены Бак-Сет® Колд/Флю. Факторы, влияющие на становление кишечной микробиоты с периода новорожденности, многочисленны, в т. ч. огромная роль принадлежит виду вскармливания и способу родоразрешения [6]. В наших исследованиях группы были сопоставимы по данным факторам. Частота заболеваний в группе часто болеющих детей на фоне применения мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет®

Колд/Флю была статистически ниже, а тяжесть болезни легче, чем в группе ЧБД, не получавших данный пробиотик (группа сравнения). Так, у более половины пациентов основной группы во время ОРИ не отмечалась температурная реакция, а остальные имели субфебрильную температуру. Очень важно, что даже после отмены пробиотика не болели в течение месяца более 80% детей. В группе сравнения за этот период, наоборот, повторно заболело более 80% пациентов ( $p = 0,0005$ ). Следует отметить, что ни один ребенок, получавший мультипробиотик Бак-Сет® Колд/Флю, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии. Большая роль в повышенной заболеваемости детей принадлежит изменениям иммунного реагирования организма, предрасположенности к Th2-типу иммунного ответа – атопии. В обеих наблюдаемых группах преморбидный фон был отягощен атопией у трети пациентов. Однако у всех часто болеющих пациентов, получивших мультипробиотик, отмечены нормализация состояния кожных покровов и носового дыхания, а также у 98,3% детей улучшился показатель индекса здоровья.

А.В. Горелов с соавт. считают, что самым безопасным способом неспецифического воздействия на иммунную систему является использование пробиотиков [30]. Отсутствие побочных эффектов пробиотика Бак-Сет® Колд/Флю у детей доказывает высокий профиль безопасности препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные положительные результаты применения мультиштаммового иммунопробиотика нового поколения Бак-Сет® Колд/Флю у часто болеющих детей в организованных коллективах в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства с целью сезонной профилактики острых респираторных инфекций, а также снижения тяжести заболевания позволяют рекомендовать его к использованию для сезонной профилактики ОРИ. Мультипробиотик Бак-Сет® Колд/Флю характеризуется, кроме клинической эффективности, безопасностью и хорошей переносимостью.

Поступила / Received 05.01.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2021  
Принята в печать / Accepted 20.01.2021

## Список литературы

1. Parfrey L.W., Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(4 Suppl.):8–14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03861.x.
2. Ozer R., Rescigno M., Ross R.P., Knol J., Blaut M., Khlebnikov A., Doré J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103(10):1539–1544. doi: 10.1017/S0007114509993400.
3. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8886–8897. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8886.
4. Matamoros S., Gras-Leguen C., Vacon F., Potel G., de La Cochetiere M.F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21(4):167–173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
6. Захарова И.Н. Микробиота кишечника ребенка и здоровье: есть ли связь? *Медицинский совет.* 2015;(6):47–51. doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-47-51.
7. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
8. Bertelsen R.J., Brantsæter A.L., Magnus M.C., Haugen M., Myhre R., Jacobsson B. et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):165–171. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.032.
9. Munyaka P., Khafipour E., Ghia J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109. doi: 10.3389/fped.2014.00109.
10. Ussar S., Griffin N.V., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Softic S. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2015;22(3):516–530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.

11. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes. (Lond)*. 2010;34(10):1531–1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
12. Engelbrekton A, Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2016;58(5):663–670. doi: 10.1099/jmm.0.47615-0.
13. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
14. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine—impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:6–9. doi: 10.1159/000309015.
15. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines: probiotics and prebiotics. October. 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
16. Ouwehand A.C., DongLian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
17. Ringel-Kulra T., Goldsmith J.R., Carroli I.M., Barros P., Palsson O., Jobin C., Ringel Y. Lactobacillus acidophilus NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patient with functional abdominal pain – a randomized clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):200–207. doi: 10.1111/apt.12800.
18. Каложин О.В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – Lactobacillus rhamnosus GG. *Медицинский совет*. 2017;9:108–115. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-108-115.
19. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российской и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):2–7. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
20. Beausoleil M., Fortier N., Guénette S., L'Ecuyer A., Savoie M., Franco M., Weiss K. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-association diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(11):732–736. doi: 10.1155/2007/720205.
21. West N.P., Hom P.L., Pyne D.B., Gebiski V.J., Lahtinen S.J., Fricker P.A., Cripps A.W. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr*. 2014;33(4):581–587. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
22. Каложин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):118–124. doi: 10.17116/terarkh2016885118-124.
23. Brenner D.M. Bifidobacterium infantis: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;10(4):1033–1049. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367213>.
24. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323–333. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426535>.
25. Чаплин А.В., Кафарская Л.И., Парфёнова Т.В., Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Шкопоров А.Н. и др. Изучение видовой разнообразия бактерий рода Bifidobacterium кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник РАМН*. 2015;70(4):435–440. doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1409.
26. Ho J.T., Chan G.C., Li J.C. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*. 2015;16:21. doi: 10.1186/s12865-015-0083-2.
27. National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials; National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. *Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11471.
28. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J. et al. Recommendations for probiotic use—2011 update. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:168–171. doi: 10.1097/MCG.0b013e318230928b.
29. Foster L.M., Tompkins T.A., Dahl W.J. A comprehensive post-market review of studies on a probiotic containing Lactobacillus helveticus R0052 and Lactobacillus rhamnosus R0011. *Beneficial Microbes*. 2011;2(4):319–334. doi: 10.3920/BM2011.0032.
30. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(5):77–83. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12831>.
31. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
32. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L., Giussani F., Schieppati S., Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3 Suppl.):224–233. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817e1c91.
33. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
34. Yala E.T. The Clinical Efficacy of Multi-strain Probiotics (Bac-Set) in the Management of Acute Gastroenteritis in Children Two Months to Two Years Old. *PIDSP Journal*. 2010;11(2):86–91. Available at: [http://pidsphil.org/pdf/Journal\\_12312011/jo39\\_ja05.pdf](http://pidsphil.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf).
35. Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Меньщикова М.Л., Ерохина Е.С., Белкина А.Б., Безруких Н.А. Пробиотическая коррекция в комплексном лечении ротавирусной инфекции у детей первых лет жизни. *Практическая медицина. Педиатрия*. 2016;(8):143–148. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detey-pervyx-let-zhizni>.
36. Харитонова Л.А., Кучера Т.В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.ру*. 2016;6(123):38–41. Режим доступа: [https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoj-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear\\_cache=Y](https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoj-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y).
37. Ревакина В.А., Ларькова И.А., Мухоморты В.А. Эффективность применения пробиотика у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(1):57–58.
38. Ishaque M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование мультипробиотика Bio-Kult® при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. *Медицинский совет*. 2018;(14):98–108. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-98-108.
39. Rhedin S., Lindstrand A., Rotzén-Östlund M., Tolftvenstam T., Ohrmalm L., Rinder M.R. et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133(3):538–545. doi: 10.1542/peds.2013-3042.
40. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети, проблема диагностики, патогенеза и терапии. *Лечащий врач*. 2009;(1):10–15. Режим доступа: <https://lvrach.ru/2009/01/5897153>.
41. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(1):27–32. Режим доступа: <https://pedpharma.ru/jour/article/view/622>.
42. Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):421–429. doi: 10.1007/s10096-014-2261-1.
43. Урсова Н.И. Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции. *Альманах клинической медицины*. 2015;(40):35–46. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-35-46.
44. Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):260–264. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295.
45. Хавкин А.И. Влияние пробиотиков на иммунную систему. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2014;(4):34–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22635401>.
46. Cong Y., Feng T., Fujihashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(46):19256–19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.

## References

1. Parfrey L.W., Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(4 Suppl):8–14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03861.x.
2. Oozar R., Rescigno M., Ross R.P., Knol J., Blaut M., Khlebnikov A., Doré J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103(10):1539–1544. doi: 10.1017/S0007114509993400.
3. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8886–8897. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8886.
4. Matamoros S., Gras-Leguen C., Vacon F., Potel G., de La Cochetiere M.F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167–173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
6. Zakharova I.N. Child intestinal microbiota and health: is there a link? *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2015;(6):47–51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-47-51.
7. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
8. Bertelsen R.J., Brantsæter A.L., Magnus M.C., Haugen M., Myhre R., Jacobsson B. et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy

- and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):165–171. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.032.
9. Munyaka P, Khafipour E, Ghia J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:109. doi: 10.3389/fped.2014.00109.
  10. Ussar S, Griffin N.V., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Softic S. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2015;22(3):516–530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.
  11. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes. (Lond)*. 2010;34(10):1531–1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
  12. Englebretson A., Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2016;58(5):663–670. doi: 10.1099/jmm.0.47615-0.
  13. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
  14. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine—impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:6–9. doi: 10.1159/000309015.
  15. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines: probiotics and prebiotics. October. 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
  16. Ouwehand A.C., Donglian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.055.
  17. Ringel-Kulra T., Goldsmith J.R., Carroli I.M., Barros P., Palsson O., Jobin C., Ringel Y. Lactobacillus acidophilus NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patient with functional abdominal pain – a randomized clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):200–207. doi: 10.1111/apt.12800.
  18. Kalyuzhin O.V. Probiotic strains of lactobacilli as immunomodulators: focus on Lactobacillus rhamnosus GG. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):108–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-108-115.
  19. Sugyan N.G., Zakharova I.N. BAC-SET multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):104–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
  20. Beausoleil M., Fortier N., Guénette S., L'Ecuyer A., Savoie M., Franco M., Weiss K. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus C11285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-association diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(11):732–736. doi: 10.1155/2007/720205.
  21. West N.P., Hom P.L., Pyne D.B., GebSKI V.J., Lahtinen S.J., Fricker P.A., Cripps A.W. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr*. 2014;33(4):581–587. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
  22. Kalyuzhin O.V., Afanasyev S.S., Bykov A.S. Oral probiotics as anti-infectious immune response stimulators in the respiratory tract. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(5):118–124. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016885118-124.
  23. Brenner D.M. Bifidobacterium infantis: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;104(4):1033–1049. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367213/>.
  24. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323–333. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426535>.
  25. Chaplin A.V., Brzhozovskii A.G., Parfenova T.V., Kafarskaia L.I., Volodin N.N., Shkaporov A.N. et al. Species Diversity of Bifidobacteria in the Intestinal Microbiota Studied Using MALDI-TOF Mass-Spectrometry. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(4):435–440. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1409.
  26. Ho J.T., Chan G.C., Li J.C. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*. 2015;16:21. doi: 10.1186/s12865-015-0083-2.
  27. National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials; National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. *Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11471.
  28. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J. et al. Recommendations for probiotic use-2011update. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:168–171. doi: 10.1097/MCG.0b013e318230928b.
  29. Foster L.M., Tompkins T.A., Dahl W.J. A comprehensive post-market review of studies on a probiotic containing Lactobacillus helveticus R0052 and Lactobacillus rhamnosus R0011. *Beneficial Microbes*. 2011;2(4):319–334. doi: 10.3920/BM2011.0032.
  30. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E.V. Probiotics in complex prevention of respiratory infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(5):77–83. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12831>.
  31. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
  32. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L., Giussani F., Schieppati S., Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3 Suppl):224–233. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817e1c91.
  33. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
  34. Yala E.T. The Clinical Efficacy of Multi-strain Probiotics (Bac-Set) in the Management of Acute Gastroenteritis in Children Two Months to Two Years Old. *PIDSP Journal*. 2010;11(2):86–91. Available at: [http://pidsphl.org/pdf/Journal\\_12312011/jo39\\_ja05.pdf](http://pidsphl.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf).
  35. Martynova G.P., Solovyova I.A., Menshikova M.L., Erohina E.S., Belkina A.B., Bezrukih N.A. Probiotic correction in complex treatment of rotavirus infection in children in the first years. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2016;(8):143–147. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni>.
  36. Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results. *Doctor.Ru*. 2016;6(123):38–41. (In Russ.) Available at: [https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear\\_cache=Y](https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y).
  37. Revyakina V.A., Larkova I.A., Mukhortykh V.A. Efficacy of probiotic use in children with gastrointestinal food allergies. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2017;15(1):57–58. (In Russ.)
  38. Ishaque M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(14):98–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-98-108.
  39. Rhedin S., Lindstrand A., Rotzén-Östlund M., Tolfvenstam T., Ohrmalm L., Rinder M.R. et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133(3):538–545. doi: 10.1542/peds.2013-3042.
  40. Samsygina G.A., Koval G.S. Frequently ill children, the problem of diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lechaschi Vrach Journal*. 2009;(1):10–15. (In Russ.) Available at: <https://lvrach.ru/2009/01/5897153>.
  41. Namazova L., Botvinëva V., Voznesenskaya N. Modern means of immune therapy for sickly children with allergic diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2007;4(1):27–32. (In Russ.) Available at: <https://pedpharma.ru/jour/article/view/622>.
  42. Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):421–429. doi: 10.1007/s10096-014-2261-1.
  43. Ursova N.I. Immunological function of intestinal microflora, its abnormalities and possibilities of correction. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(40):35–46. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-35-46.
  44. Karaulov A.V. Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators? *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(2):260–264. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295.
  45. Khavkin A.I. Impact of prebiotics on immune system. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2014;(4):34–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22635401>.
  46. Cong Y., Feng T., Fujihashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(46):19256–19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.

### Информация об авторе:

Панова Людмила Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: panov\_home@ufacom.ru

### Information about the author:

Lyudmila D. Panova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; e-mail: panov\_home@ufacom.ru