

# Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике

Л.Д. Панова<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov\_home@ufacom.ru

З.Р. Хисматуллина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

Г.А. Давлетбаева<sup>2</sup>, davgulufa@mail.ru

А.Н. Панова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8685-9531>, zpokolenie2015@gmail.com

С.Т. Булатова<sup>3</sup>, bulatova-doctor@yandex.ru

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>2</sup> Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98

<sup>3</sup> Детская поликлиника №4; 450068, Россия, Уфа, ул. Орджоникидзе, д. 15

## Резюме

**Введение.** Роль нарушения интестинальной микробиоты в развитии заболеваний инфекционного генеза и возможность использования пробиотиков в качестве иммуномодулирующего средства подтверждены доказательной базой многочисленных исследований.

**Цель.** Изучить эффективность применения мультиштаммового иммунопробиотика с первых дней острой респираторной инфекции в качестве средства экстренной профилактики с целью уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания.

**Материалы и методы.** В клиническом наблюдении приняли участие дети от 2 до 10 лет: основная группа (45 детей) получала мультиштаммовый иммунопробиотик в соответствии с инструкцией к препарату в течение 1 нед., с 1–2-го дня от начала острой респираторной инфекции, и группа сравнения (37 детей), в которой иммунопробиотик не применялся.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования показана эффективность и безопасность применения иммунопробиотика у детей дошкольного и младшего школьного возраста при назначении с первых дней острой респираторной инфекции и его положительное влияние на течение заболевания. Продолжительность заболевания у пациентов, получающих иммунопробиотик, была статистически значимо меньше, а тяжесть болезни легче, чем в группе сравнения. Частота заболеваемости респираторными инфекциями в основной группе наблюдения в течение месяца после отмены иммунопробиотика была в 3,1 раза ниже, чем в группе сравнения. Характер влияния на гематологические и иммунологические показатели зависел от возраста ребенка и состояния иммунологического статуса на момент заболевания. В конце эксперимента выявлены статистически значимо более высокие показатели лейкоцитов, эозинофилов, моноцитов и абсолютно количества лимфоцитов в группе сравнения, в которой иммунопробиотик не применялся. У большинства пациентов основной группы отмечалось улучшение определенных показателей гуморального и клеточного иммунитета.

**Выводы.** Полученные результаты позволили обосновать применение мультиштаммового иммунопробиотика в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства экстренной профилактики при назначении с первых дней респираторной инфекции для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания, снижения частоты последующих заболеваний в группе часто болеющих детей.

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

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность за помощь в статистической обработке материалов исследования А.И. Агадуллиной, к.т.н., доценту кафедры вычислительной математики и кибернетики Уфимского государственного авиационно-технического университета.

**Для цитирования:** Панова Л.Д., Хисматуллина З.Р., Давлетбаева Г.А., Панова А.Н., Булатова С.Т. Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(1):212–224. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice

Luydmila D. Panova<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov\_home@ufacom.ru

Zarema R. Khismatullina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

Gulshat A. Davletbayeva<sup>2</sup>, davgulufa@mail.ru

Anastasia N. Panova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8685-9531>, zpokolenie2015@gmail.com

Sofia T. Bulatova<sup>3</sup>, bulatova-doctor@yandex.ru

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital; 98, Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

<sup>3</sup> Children's polyclinic No. 4; 15, Ordzhonikidze St., Ufa, 450068, Russia

## Abstract

**Introduction.** The role of disturbance of the intestinal microbiota in the development of diseases of infectious genesis and the possibility of using probiotics as an immunomodulatory agent are confirmed by the evidence base of numerous studies.

**Purpose.** To study the results of using a multi-strain immunoprobiotic from the first days of acute respiratory infection as an emergency prevention, for the purpose of reducing the duration and severity of the disease.

**Materials and methods.** Children from 2 to 10 years old took part in the clinical observation: the main group (45 children) received a multi-strain immunoprobiotic in accordance with the instructions for use for 1 week, starting from the 1–2 day of acute respiratory infection and the comparison group (37 children) who did not receive an immunoprobiotic.

**Results and discussion.** As a result of the study, the effectiveness and safety of the use of an immuno-probiotic in children of pre-school and primary school age, when prescribed from the first days of acute respiratory infection, and its positive effect on the course of the disease were shown. The duration of the disease in patients receiving the immunoprobiotic was statistically significantly less, and the severity of the disease was milder than in the comparison group. The incidence of repeated respiratory infections during one month after discontinuation in the main observation group was 3.1 times lower than in the comparison group. At the end of the experiment, statistically significantly higher levels of leukocytes, eosinophils, monocytes and the absolute number of lymphocytes were revealed in the comparison group that did not receive the immunoprobiotic.

**Conclusions.** The obtained results allowed to substantiate the use of a multi-strain immuno-probiotic as a non-specific immunomodulatory agent for emergency prevention when prescribed from the first days of a respiratory infection for the purpose to reduce the duration and severity of the disease.

**Keywords:** multi-strain immunoprobiotic, acute respiratory infections, emergency preventative care, treatment, recurrently frequently ill children

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to A.I. Agadullina, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor of the Department of Computational Mathematics and Cybernetics of the Ufa State Aviation Technical University for assistance in statistical processing of the research materials.

**For citation:** Panova L.D., Khismatullina Z.R., Davletbayeva G.A., Panova A.N., Bulatova S.T. Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):212–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Среди инфекционной патологии у детей острые респираторные инфекции (ОРИ) стойко занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, и, несомненно, представляют серьезную проблему в педиатрии, характеризуются достаточно высоким процентом развития осложнений, смертностью, особенно в раннем детском возрасте, склонностью к рекуррентному течению, а в старшем возрасте – к обострению хронических соматических заболеваний, формированию группы часто и длительно болеющих детей (ЧБД) [1–4]. Течение каждой ОРИ в группе ЧБД, протекает, как правило, с наличием бактериальных осложнений и необходимостью применения не только противовирусной, но и часто антибактериальной терапии, нарушающей на длительное время качественный состав и разнообразие микробиоты кишечника ребенка [4–6]. Научным сообществом обсуждается необходимость замены термина «часто болеющие дети» верификацией состояний, сопровождающихся клиническими симптомами частых ОРИ, анализа провоцирующих факторов с целью повышения эффективности лечебных и превентивных мероприятий у данной категории пациентов, направленных на снижение риска формирования группы ЧБД [7]. У детей раннего и дошкольного возраста изучены особенности иммунной системы, противоинфекционного иммунитета, обуславливающих их более высокую заболеваемость ОРИ [8]. Несмотря на имеющийся большой арсенал средств и методов профилактики инфекционно-

воспалительных заболеваний вирусной этиологии, необходим поиск новых подходов с учетом особенностей иммунного статуса у детей различного возраста.

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт того, что уже на самых ранних этапах жизни является очевидной взаимосвязь между микробиотой кишечника, состоянием здоровья и заболеваниями, поскольку она играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма в целом, метаболической и иммунобиологической функции [9–14]. Из года в год увеличивающийся пласт научной литературы подтверждает наличие прямой взаимосвязи между отклонениями в сложном равновесии и разнообразии микробиоты кишечника с развитием различных нарушений, в т. ч. иммунологического характера [15–19]. Микробиота каждого человека уникальна, поэтому разработать универсальный стандарт в отношении состава микробиоты кишечника очень сложно [10]. На сегодняшний день изучены механизмы влияния кишечной микробиоты на иммунную функцию кишечника. На животных показано наличие прямой связи кишечной микробиоты с процессами метилирования ДНК в определенных участках эпителиоцитов на ранних этапах онтогенеза [20].

Микробиота кишечника влияет на продукцию таких метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты, которые, в свою очередь, поддерживают целостность кишечного барьера, влияют на пролиферацию клеток, индукцию свободных радикалов, модулируют фагоцитоз [21]. Защита кишечника от колонизации патогенами достигается различными способами: за счет борьбы

за места прикрепления и питательные вещества, выработкой антимикробных пептидов, изменением поверхности и функции эпителиального барьера, стимулированием выработки IgA [9, 22–24]. Доказано, что микробиота кишечника играет ключевую роль в развитии иммунитета не только слизистых оболочек, но и врожденной иммунной системы в младенческом возрасте [22, 24, 25]. Кроме этого, микробиота кишечника влияет на развитие адаптивной иммунной системы у ребенка: развитие в кишечнике сигнальной системы ключевых субпопуляций лимфоцитов и регуляторных Т-клеток, установление соотношения между эффекторными клетками Th1 и Th2, определяющими системные иммунные реакции [24, 26].

Возможности использовать пробиотики в качестве иммуномодулирующего средства были исследованы относительно недавно, но выглядят многообещающе: через нормализацию микрофлоры кишечника можно влиять на местный и общий иммунитет [14, 27–32]. Рассматривается взаимосвязь микробной колонизации слизистых оболочек разных биотопов организма человека и мукозального иммунитета в дыхательных путях [32]. С позиций доказательной медицины продолжается изучение механизмов иммунокорригирующего действия определенных пробиотических бактерий [33–35]. Дальнейшее развитие получает концепция штаммоспецифичности и мультиштаммовости пробиотиков, поддерживающих многообразие кишечной микробиоты, оказывающих трехуровневый эффект, – люминальный, эпителиальный и иммунный [33, 36, 37]. Формулируются критерии выбора действенных и безопасных пероральных пробиотиков для стимуляции иммунного ответа в респираторном тракте с целью превентивного и лечебного эффекта, в т. ч. через обогащение грудного молока при грудном вскармливании младенца [34, 38–42].

До настоящего времени не было проведено работ, оценивающих влияние приема мультипробиотических комплексов с целью неспецифической иммунопрофилактики, а также в качестве средства первой линии терапии при ОРИ у детей, что обуславливает актуальность проблемы.

**Цель исследования** – изучить эффективность применения иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю в качестве средства экстренной профилактики при назначении с первых дней ОРИ для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении приняли участие 93 ребенка в возрасте от 2 до 10 лет, находящихся на амбулаторном лечении в поликлиниках г. Уфы с ОРИ. В процессе проведения исследования 11 детей были по критериям исключения. Дети наблюдались в период приема мультиштаммового иммунопробиотика 7 дней и еще в течение 1 мес. после отмены препарата. В случае заболевания диагноз острой респираторной инфекции подтверждался на основании клинико-эпидемиологических

данных и результатов клинического и иммунологического анализа крови.

**Критерии включения в исследование:** признаки острого респираторного заболевания, давность ОРИ не более суток, отсутствие иных инфекционных заболеваний, отсутствие жалоб на желудочно-кишечные расстройства в момент включения в исследование, отсутствие приема антибактериальных или пробиотических препаратов в течение 1 мес., предшествующего настоящему исследованию, отсутствие приема противовирусных препаратов при данной ОРИ, согласие с условием не принимать в ходе исследования другие продукты, содержащие пробиотики, а также пищевые продукты, содержащие пробиотики согласно маркировке, подписанное одним из родителей или законных представителей информированное согласие на участие в данном исследовании по форме, одобренной ЛЭК. **Критерии невключения в исследование:** давность ОРИ более суток, наличие других инфекционных заболеваний (пневмония, энтероколит и пр.), наличие жалоб на желудочно-кишечные расстройства, прием антибактериальных или пробиотических препаратов в течение 1 мес., предшествующего настоящему исследованию, наследственные болезни (генные и хромосомные), множественные пороки развития, несогласие родителей участвовать в данном исследовании. **Критерии исключения из исследования:** необходимость назначения антибактериальной или противовирусной терапии по тяжести ОРИ, несоблюдение режима приема тестируемого иммунопробиотика, отказ родителей от дальнейшего участия в исследовании, смена места жительства.

Методом случайной выборки в соответствии с критериями включения в исследование дети были распределены в основную группу (49 детей) и группу сравнения (44 ребенка). К концу исследования из основной группы выбыло 4 пациента, по различным причинам не сдавшие повторно анализы после приема препарата (выезд в другой регион, болезнь матери, значительное улучшение состояния на фоне приема с нежеланием динамического контроля иммунограммы, нарушение режима приема, необходимость назначения антибактериальной терапии). В группе сравнения выбыло 7 пациентов в связи с развитием вирусной диареи.

В связи с вышеизложенным к концу эксперимента основная группа наблюдения включала 45 пациентов, а группа сравнения – 37 детей. В основной группе был 31 мальчик (68,9%), 14 девочек (31,1%), в группе сравнения – 21 мальчик (56,8%), 16 девочек (43,2%) ( $\chi^2 = 1,29$ ;  $p = 0,26$ ). Масса тела при рождении составила 3200,0 (3100,0–3500,0) г у детей основной группы; 3300,0 (3200,0–3400,0) г у детей группы сравнения ( $p = 0,26$ ). Средний возраст у детей основной группы на момент участия в исследовании составил 5,4 (3,0–7,0) года; у детей группы сравнения – 4,9 (3,0–6,0) года, ( $p = 0,32$ ). Родились путем кесарева сечения 17 (37,8%) детей основной группы, 21 (56,8%) ребенок группы сравнения ( $\chi^2 = 2,94$ ;  $p = 0,09$ ). Среди детей основной группы на естественном виде вскармливания находились 29 (64,4%), на смешанном – 4 (8,9%), на искусственном –

12 (26,7%). Среди детей группы сравнения на естественном виде вскармливания находились 22 (59,5%), на искусственном – 15 (40,5%) детей. Преморбидный фон был отягощен атопией у 16 (35,6%) детей основной группы и у 6 (16,2%) детей группы сравнения. Таким образом, группы были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела при рождении, характеру вскармливания. Дети обеих групп получали одинаковую симптоматическую терапию ОРИ (промывание носа морской водой, жаропонижающие: парацетамол или ибупрофен при лихорадке выше 38,5 °С, при необходимости – ингаляции). Дети основной группы дополнительно получали тестируемый мультиштаммовый иммунопробиотик по следующей схеме: по 2 капсулы ( $8 \times 10^9$  КОЕ) один раз в день утром после еды в течение 1 нед., начиная с 1–2-го дня ОРИ. Сопоставимость групп допускала проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности различий.

Оценивали клинические проявления ОРИ, тяжесть и длительность заболевания, характер и продолжительность лихорадки, случаи повторного заболевания в течение месяца после выздоровления, гематологические и иммунологические показатели до приема иммунопробиотика и в динамике через 2–3 нед. Кроме того, в основной группе ежедневно по пятибалльной системе оценивалась переносимость иммунопробиотика на основании данных осмотра врача и анкет, которые заполнялись матерями детей (кожные аллергические реакции, боли в животе, диспепсические расстройства, нарушение стула), влияние на аппетит, состояние носового дыхания и кожи при наличии атопии. При регистрации индивидуальной непереносимости планировали отмену приема иммунопробиотика.

В случае повторного заболевания оценивали характер лихорадки, потребность в противовирусной и антибактериальной терапии. В случае регистрации индивидуальной непереносимости планировали отмену приема препарата.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием современных программных пакетов математического анализа: Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и R. Syudio. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для оценки характера распределения изучаемых параметров использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Так как распределения не всех показателей соответствуют нормальному закону распределения, то для анализа использовались непараметрические методы анализа: U-критерий Манна – Уитни для независимых групп и тест Вилкоксона для зависимых групп. Достоверность различий относительных показателей оценивалась по критерию  $\chi^2$  (для малых групп – по тесту Фишера) для независимых групп, по критерию МакНемара – для зависимых групп. В качестве параметров распределения в описании данных в тексте и таблицах использовались значения медианы, верхний и нижний квартиль – Me (Q1–Q3) [43–46].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

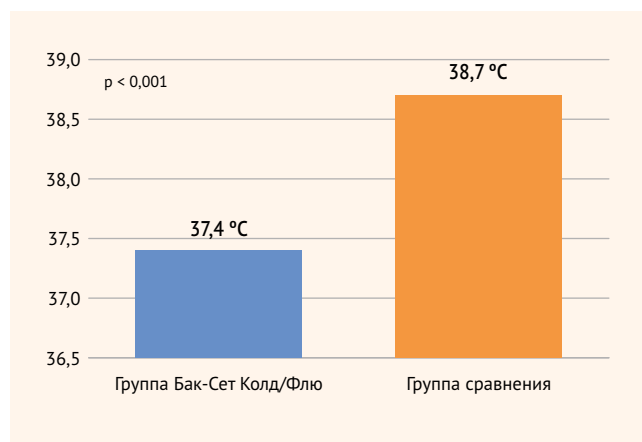
Бак-Сет® производится в Великобритании компанией ADM Protexin. На российском фармацевтическом рынке новый мультиштаммовый иммунопробиотический комплекс Бак-Сет® Колд/Флю зарегистрирован в 2019 г. В Бак-Сет® Колд/Флю входят 17 генетически сертифицированных, кислотоустойчивых штаммов пробиотических культур, включенных в перечень европейского качества, имеющих оригинальное происхождение и обеспечивающих синергизм действия (*Lactobacillus casei* BPL 0004, *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, *Bifidobacterium 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).

Клинический эффект на фоне применения мультипробиотика отмечался у всех пациентов основной группы. На фоне приема мультипробиотика средняя продолжительность заболевания ОРИ составила у 66% пациентов не более 5 дней, у 28% – 6–7 дней, в группе сравнения – 7,8 дней (максимально – 15 дней). В основной группе Me продолжительности болезни составила 5,0 (5,0–6,0) дней, в группе сравнения – 7,0 (6,0–10,0) дней, ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Только двое детей основной группы болели до 10 сут., один из них с нейромышечным заболеванием, другой – с бронхиальной астмой, однако и они обошлись лишь симптоматической терапией в комплексе с иммунопробиотиком. Один из пациентов, принимавший иммунопробиотик, не заболел ковид-инфекцией, несмотря на то что был в тесном контакте с больными родителями.

Абсолютное значение температуры составило (Me) 37,4 (37,2–37,9) градуса у детей основной группы и 38,7 (37,5–38,9) градуса – у детей из группы сравнения ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Среди детей группы сравнения температура была нормальной у 0 (0%), до 38 °С – у 15 (40,5%), от 38 до 39 °С – у 20 (54,1%), более 39 °С – у 2 (5,4%) пациентов. Me продолжительности дней с температурой составила 3,0 (3,0–4,0) дней у пациентов основной группы и 5,0 (4,0–5,0) дней – у пациентов из группы сравнения, ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Средняя продолжительность лихорадки у детей основной группы в 52% случаев была до 3 дней,

● **Рисунок 1.** Абсолютные значения повышенной температуры в исследуемых группах

● **Figure 1.** Absolute values of fever in the study groups



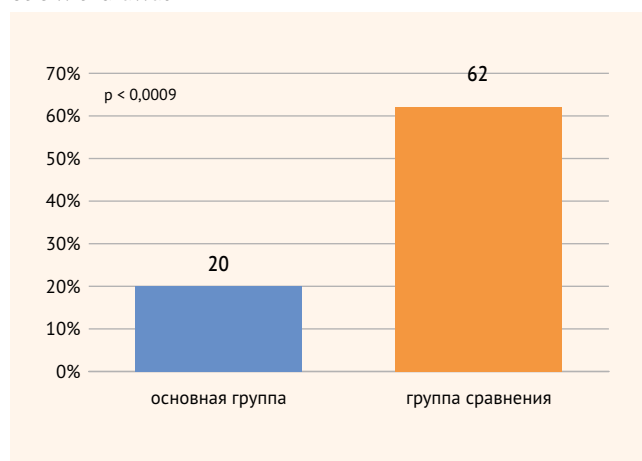
● **Рисунок 3.** Клинические проявления острой респираторной инфекции в исследуемых группах

● **Figure 3.** Clinical manifestations of acute respiratory infection in the study groups



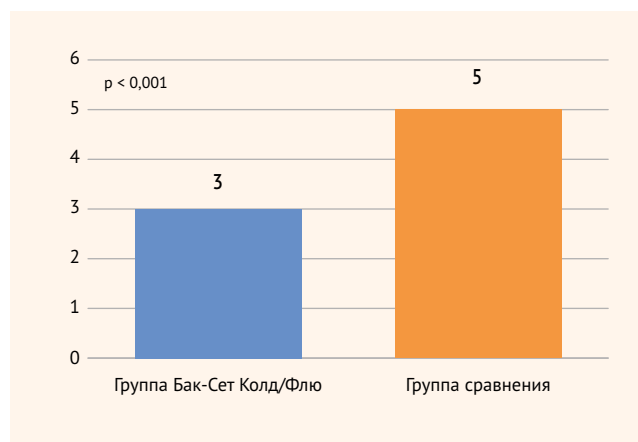
● **Рисунок 4.** Частота острой респираторной инфекции среди детей исследуемых групп в течение месяца после отмены иммунопробиотика

● **Figure 4.** Frequency of acute respiratory infection among children in the study groups at one month after immunoprobiotic withdrawal



● **Рисунок 2.** Количество дней с температурой в исследуемых группах

● **Figure 2.** Number of days with fever in study groups



у 48% – не более 5 дней. Средняя продолжительность лихорадки у детей группы сравнения только в 24,3% случаев (9 детей) была не более 3 дней, у 56,7% (21 пациент) – 4–5 дней и у 18,9% (7 детей) – более 5 дней (6–8).

При обследовании установлено, что отит наблюдался у 4 (10,8%) детей из группы сравнения, у 1 (2,2%) ребенка из основной группы ( $\chi^2 = 1,3$ ;  $p = 0,25$ ), фарингит – у 37 (82,2%) детей основной группы и у 28 (75,7%) детей группы сравнения ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,6$ ). Ларинготрахеит наблюдался у 6 (13,3%) детей основной группы, у 17 (45,9%) детей из группы сравнения ( $\chi^2 = 9,1$ ;  $p = 0,003$ ), бронхит – у 7 (15,6%) детей основной группы и у 9 (24,3%) – из группы сравнения ( $\chi^2 = 0,5$ ;  $p = 0,47$ ) (рис. 3).

Вирусная диарея зарегистрирована у 7 из 44 (15,9%) детей из группы сравнения, чего не наблюдалось ни у одного ребенка из основной группы. Дети с диареей были исключены из исследования в соответствии с протоколом.

Дети наблюдались в течение 1 мес. после приема иммунопробиотика. Не заболели в течение месяца после окончания приема иммунопробиотика 80% пациентов (36 детей), хотя они все относились к группе часто болеющих детей. Из заболевших: 5 пациентов – на следующий день после сдачи повторного анализа (вылечились без применения антибиотиков), 4 – на 25–30-й день наблюдения. Один пациент в связи с необходимостью назначения антибиотика выбыл из наблюдения на первом этапе.

В группе сравнения повторно в течение месяца заболело 23 ребенка (62,2%), из них 30% нуждались в назначении антибиотика, не болело только 37,8% детей ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,0009$ ) (рис. 4).

На фоне приема иммунопробиотического комплекса у 41 (91,1%) пациента улучшился аппетит, у 40 (88,9%) детей отмечено улучшение стула, у 37 (82,2%) – носового дыхания при его нарушении, у 50% детей (8 из 16 пациентов с атопией) – состояние кожных покровов. Аллергических и других побочных реакций на Бак-Сет® Колд/Флю не было зарегистрировано. Отсутствие побочных эффектов иммунопробиотика у детей старше 2 лет доказывает высокий профиль безопасности препарата.



Статистически значимые различия по показателям гемограммы приведены ниже как в целом по группам – основной и сравнения, так и по подгруппам в зависимости от возрастных особенностей данных показателей (табл. 1). До начала исследования все показатели гемограммы между группами были сопоставимы, что позволило сравнивать их между собой в динамике после окончания эксперимента.

После приема иммунопробиотика в основной группе, как видно из табл. 2 и 3, отмечалась статистически значи-

мая положительная динамика в определенных гематологических показателях пациентов в возрасте 2–5 лет: снижение моноцитоза ( $p = 0,04$ ), 2–3 лет – нарастание абсолютного числа базофилов в пределах нормы ( $p = 0,04$ ). Не выявлено статистически значимой разницы в других гематологических показателях, приведенных в таблице и других возрастных подгруппах детей (4–5 лет, 6–10 лет).

В группе сравнения статистически значимой положительной динамики по гематологическим показателям к концу эксперимента не установлено (табл. 1–3).

● **Таблица 1.** Показатели гемограммы в динамике исследования

● **Table 1.** Haemogram values in the study dynamics

Показатель	Основная группа (2–10 лет)		Группа сравнения (2–10 лет)		p	
	До приема препарата (n = 45)	После приема препарата (n = 45)	До эксперимента (n = 37)	После эксперимента (n = 37)		
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		
Лейкоциты, $10^9$	6,7 (5,8–8,7)	6,9 (6,0–8,0)	8,8 (7,4–9,7)	7,7 (6,4–9,7)	$p_{2-4}$	0,04
Эозинофилы, %	3,2 (1,9–5,4)	3,3 (2,4–4,4)	3,6 (2,4–4,8)	4,0 (3,3–5,6)	$p_{2-4}$	0,03
Эозинофилы, абс.	0,24 (0,15–0,4)	0,24 (0,17–0,36)	0,3 (0,24–0,45)	0,33 (0,24–0,46)	$p_{2-4}$	0,02
Моноциты, абс.	0,58 (0,47–0,78)	0,56 (0,46–0,74)	0,76 (0,58–0,99)	0,68 (0,51–0,93)	$p_{2-4}$	0,04

● **Таблица 2.** Показатели гемограммы в динамике исследования в возрастной подгруппе 2–3 года

● **Table 2.** Haemogram values in the study dynamics in the 2-3 years old age subgroup

Показатель	Основная группа (2–3 года)		Группа сравнения (2–3 года)		p	
	До приема препарата (n = 14)	После приема препарата (n = 14)	До эксперимента (n = 14)	После эксперимента (n = 14)		
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		
Лейкоциты, $10^9$	7,1 (6,0–8,4)	6,99 (5,6–8,3)	9,6 (8,9–12,0)	9,9 (7,0–11,5)	$p_{2-4}$	0,01
Моноциты, %	8,8 (7,9–10,4)	7,4 (6,9–8,6)	8,9 (7,7–10,1)	8,7 (7,4–10,4)	$p_{1-2}$	0,04
Моноциты, абс.	0,63 (0,54–0,83)	0,58 (0,48–0,7)	0,94 (0,7–1,2)	0,87 (0,58–1,1)	$p_{2-4}$	0,02
Базофилы, абс.	0,03 (0,02–0,04)	0,04 (0,03–0,06)	0,05 (0,03–0,08)	0,05 (0,03–0,08)	$p_{1-2}$	0,04

Примечание. Приведены только статистически значимые различия.

● **Таблица 3.** Показатели гемограммы в динамике исследования в возрастной подгруппе 2–5 лет

● **Table 3.** Haemogram values in the study dynamics in the 2-5 years old age subgroup

Показатель	Основная группа (2–5 лет)		Группа сравнения (2–5 лет)		p	
	До приема препарата (n = 24)	После приема препарата (n = 24)	До эксперимента (n = 24)	После эксперимента (n = 24)		
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		
Лейкоциты, $10^9$	7,4 (6,3–8,9)	7,2 (6,0–8,1)	9,1 (8,0–11,8)	9,3 (6,8–10,7)	$p_{2-4}$	0,01
Эозинофилы, абс.	0,24 (0,15–0,34)	0,23 (0,17–0,4)	0,28 (0,22–0,36)	0,32 (0,24–0,37)	$p_{2-4}$	0,04
Лимфоциты, абс.	3,5 (2,9–4,5)	3,36 (2,8–5,0)	4,4 (3,2–5,1)	4,3 (3,6–5,8)	$p_{2-4}$	0,04
Моноциты, %	8,95 (7,7–1,0)	7,5 (6,7–8,7)	9,4 (7,8–10,4)	8,2 (6,8–10,7)	$p_{1-2}$	0,02
Моноциты, абс.	0,67 (0,54–0,86)	0,57 (0,45–0,71)	0,8 (0,66–1,06)	0,71 (0,51–0,94)	$p_{1-2}$ $p_{2-4}$	0,03 0,01

Примечание. Приведены только статистически значимые различия.

$p_{1-2}$  – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы до и после лечения препаратом Бак-Сет Колд/Флю (тест Вилкоксона),

$p_{3-4}$  – статистическая значимость различий показателей пациентов группы сравнения до и после лечения препаратом Бак-Сет Колд/Флю (тест Вилкоксона),

$p_{1-3}$  – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы и группы сравнения до начала эксперимента (тест Манна – Уитни),

$p_{2-4}$  – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы и группы сравнения после окончания эксперимента (тест Манна – Уитни).

При межгрупповом сравнении в конце эксперимента показателей гемограммы между основной и группой сравнения пациентов, не получавших иммунопробиотик, в последней выявлены статистически значимо более высокие показатели как в целом по группе, так и в возрастных подгруппах 2–5 лет. Так, были выявлены более высокие показатели лейкоцитов ( $p = 0,04$ ) и в лейкоцитарной формуле показатели эозинофилов ( $p = 0,02$ ) (общая группа и подгруппа 2–5 лет), показатели моноцитов ( $p = 0,04$ ) (общая группа и подгруппа 2–5 лет) и абсолютного количества лимфоцитов ( $p = 0,04$ ) (подгруппа 2–5 лет) (табл. 1).

При сравнительной оценке доли нормализации гематологических показателей после применения иммунопробиотика (основная группа) установлена положительная динамика по ряду показателей гемограммы: увеличилась доля пациентов с такими нормальными возрастными показателями, как эозинофилы (2–10 лет), на 6,7%, относительное содержание лимфоцитов (2–5 лет) – на 40,5%, моноциты – (6–10 лет) на 8,9% ( $p > 0,05$ ).

Эозинофилы – разновидность лейкоцитов, специфическими молекулярными маркерами которых являются белки CD9 и CD35 (рецептор комплемента), также на их поверхности имеются рецепторы для иммуноглобулинов, цитокинов, хемокинов, молекулы адгезии [47]. Эозинофилы экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости классов, поэтому эозинофилы могут функционировать как антигенпрезентирующие клетки. Многие белки, входящие в состав гранул эозинофилов, обладают токсичностью в отношении гельминтов, однако белки ЕСР (эозинофильный катионный белок – *eosinophilic cationic protein, ECP*) и EDN (происходящий от эозинофилов нейротоксин – *eosinophil-derived neurotoxin, EDN*) являются

РНКазами, а потому играют роль в противовирусной защите [47]. Однако следует отметить, что белки МВР (главный щелочной белок – *major basic protein, MBP*), ЕСР и ЕРО токсичны не только для клеток паразитов, но и для клеток самого организма. Эозинофилы, подобно другим иммунным клеткам, выделяют разнообразные цитокины, которые, в частности, участвуют в активации Т-хелперов типа Th2. Эозинофилия чаще всего наблюдается у детей, страдающих от паразитарных заболеваний, некоторых аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), а также некоторых онкологических заболеваний. Эозинофилы играют важную роль в развитии астмы [47–49]. В связи с вышесказанным увеличение в основной группе количества детей с нормальными показателями эозинофилов в крови является положительным моментом, снижающим риск повреждающего действия эозинофилии на организм ребенка.

В конце эксперимента эозинофилы были в норме у 80% детей основной группы и только у 59,5% пациентов группы сравнения ( $p = 0,04$ ) (табл. 4).

Моноциты относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров. Моноциты сами по себе являются клетками врожденного иммунитета и несут паттерн-распознающие рецепторы и рецепторы хемокинов, благодаря которым они могут перемещаться в очаг воспаления, где секретируют провоспалительные цитокины, выделяют большие количества антимикробных пептидов, продуцируют активные формы кислорода и участвуют в фагоцитозе [49, 50]. Моноцитоз может наблюдаться при стрессе, ряде хронических заболеваний, при бактериальных и протозойных инфекциях [49, 51], сепсисе [52]. Поскольку главная функция моноцитов – фагоцитоз, нормализация

● **Таблица 4.** Частота нормальных показателей гемограммы после окончания эксперимента

● **Table 4.** Frequency of normal haemogram values after the experiment

Показатель		Основная группа		Группа сравнения		Р
		Абс. частота	%	Абс. частота	%	
		2–10 лет (n = 45)		2–10 лет (n = 37)		
Лейкоциты, $10^9$	в норме	38	84,4	25	67,6	0,07
Эозинофилы, %	выше нормы	9	20	15	40,5	0,04
	в норме	36	80	22	59,5	
Эозинофилы, абс.	в норме	30	66,7	18	48,6	0,09
		2–5 лет (n = 24)		2–5 лет (n = 24)		
Нейтрофилы, %	в норме	9	37,5	7	29,2	0,5403
Лимфоциты, %	в норме	16	66,7	15	62,5	0,76
		6–10 лет (n = 21)		6–10 лет (n = 21)		
Лимфоциты, %	в норме	13	61,9	6	46,2	0,37
Лимфоциты, абс.	в норме	12	57,1	7	53,8	0,85
Моноциты, %	в норме	41	91,1	28	75,7	0,05
Базофилы, %	в норме	44	97,8	33	89,2	0,13
СОЭ, мм/ч	в норме	39	86,7	29	78,4	0,71

Примечание. Критерий хи-квадрат используется, если ожидаемые значения ожидаемого явления больше 5. Если меньше 5, то точный критерий Фишера.

● **Таблица 5.** Показатели иммунограммы по иммунофенотипированию клеток периферической крови в динамике исследования у детей основной группы

● **Table 5.** Indices of the immunophenotyping of peripheral blood cells in the dynamics of the study in the children of the main group

Показатель	До приема препарата	После приема препарата	P
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	
	2–10 лет (n = 45)		
В-лимфоциты, абс. (CD3-CB19+)	496,4 (343,5–696,1)	552,4 (374,7–758)	0,008
Т-лимфоциты, % (CD 3+CB19-)	71,15 (63,12–72,2)	66,37 (63,51–70,97)	0,05
ИРИ (CD4/CD8)	2,34 (1,7–2,9)	1,93 (1,62–2,63)	0,04
	6–10 лет (n = 21)		
Т-лимфоциты, % (CD 3+CD19-)	69,2 (65,3–71,3)	69,3 (68,1–75,3)	0,01
Т-лимфоциты, абс. (CD 3+CD19)	2045,6 (1550,7–2281)	2129,7 (1771,0–2800,1)	0,05
ЦТТЛ, % (CD 3+CD8+)	24,5 (21,1–27,2)	27,6 (24,7–31,8)	0,05
В-лимфоциты, абс. (CD 3-CB19+)	383,8 (306,9–518,3)	439,9 (327–660,1)	0,03

Примечание. Приведены только статистически значимые различия. p – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы до и после приема Бак-Сет Колд/Флю (тест Вилкоксона).

данного показателя, полученная в наших исследованиях у детей в целом в основной группе (и более выражено в подгруппе 2–5 лет) на фоне применения Бак-Сет® Колд/Флю, свидетельствует о купировании воспалительного процесса к концу терапии (табл. 3). Доля детей 6–10 лет с нормальными показателями моноцитов в гемограмме была статистически выше в основной группе после приема мультипробиотика, чем в группе сравнения (табл. 4).

При сравнительной оценке доли нормализации гематологических показателей после окончания эксперимента в обеих группах (табл. 4) установлено, что в основной группе детей, получивших иммунопробиотик, была больше доля детей с нормальными показателями не только эозинофилов и моноцитов, но и лейкоцитов в целом, а также таких клеток крови, как нейтрофилы (подгруппа 2–5 лет), – на 8,5%, лимфоциты (подгруппа 2–5 лет, 6–10 лет), базофилы и СОЭ (подгруппа 6–10 лет), хотя различия не были статистически значимы.

Нейтрофилы являются частью врожденного иммунитета, их основная функция – фагоцитоз патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших) и продуктов распада тканей организма [50, 53]. Нейтрофилы являются основными фагоцитами кровотока, но в ходе острого воспаления интенсивно мигрируют в очаг воспаления, проникают через стенки кровеносных сосудов и движутся по градиенту различных провоспалительных молекул в ходе хемотаксиса [54–56].

Лимфоциты являются главными клетками иммунной системы, обеспечивают гуморальный иммунитет (выработку антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами), а также регулируют деятельность клеток других типов. Лимфоцитоз фиксируется при различной патологии костного мозга, и, кроме того, при длительных инфекционных процессах при истощении защитных сил организма.

Полученные сравнительные результаты более низкой доли детей с нормальными вышеперечисленными гемато-

логическими показателями в группе сравнения по окончании эксперимента, несмотря на отсутствие статистической значимости, кроме эозинофилии, могут свидетельствовать о неполном разрешении воспалительного процесса, сохранении аллергической настроенности и истощении защитных сил организма у большей части пациентов по сравнению с детьми, получающими иммунопробиотик.

При анализе показателей иммунограммы (Me) по иммунофенотипированию клеток периферической крови пациентов основной группы в динамике после приема иммунопробиотика установлено, что у большинства пациентов основной группы отмечалось улучшение определенных показателей гуморального и клеточного иммунитета, однако не все различия были статистически значимы (табл. 5).

При внутригрупповом сравнении в основной группе (табл. 5), в возрастной подгруппе 6–10 лет отмечено статистически значимое увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов, вырабатываемых костным мозгом и обеспечивающих адекватный гуморальный иммунитет ( $p = 0,03–0,008$ ) [57, 58] и статистически значимая нормализация показателя ИРИ (иммунорегуляторный индекс) ( $p = 0,03$ ), что является положительным прогностическим признаком, свидетельствующим о разрешении воспалительного процесса (табл. 5).

Установлена статистически значимая положительная динамика (нормализация) показателей Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), контролирующих процесс дифференцировки и функциональной активности других иммунокомпетентных клеток, в т. ч. дендритных клеток и макрофагов, в подгруппе детей 6–10 лет ( $p = 0,01$ ) (табл. 5).

Установлено статистически значимое нарастание до нормы ЦТТЛ (CD 3+CD8+) после приема иммунопробиотика в подгруппе детей 6–7–10 лет ( $p = 0,002$ ) (табл. 5). Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) осуществляют лизис поврежденных клеток и являются основным компонентом антивирусного иммунитета.



Положительная динамика на фоне применения мультиштаммового иммунопробиотика наблюдалась и в других показателях иммунограммы, однако эти изменения были статистически незначимы. Например, секреторный IgA до лечения был в норме у 71,4% пациентов в возрасте 2–3 года, а после лечения – у 85,7%; у 80% пациентов в возрасте 4–5 лет, а после лечения – у 90% детей этого возраста. После приема мультипробиотика доля пациентов 4–5 лет с нормальными значениями показателями процентного соотношения Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ЦТТЛ и ИРИ в разных возрастных подгруппах. В литературе этот возрастной период характеризуется «физиологической» гуморальной иммунной недостаточностью, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в т. ч. интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных киллеров и фагоцитов [8]. В связи с вышеизложенным, полученная на фоне применения иммунопробиотика положительная динамика отдельных показателей гуморального и клеточного звена иммунного ответа, в первую очередь увеличение доли детей с нормальным содержанием IgA, является доказательством эффективности препарата Бак-Сет® Колд/Флю как иммунопробиотика.

В группе сравнения в динамике исследования даже через 2 нед. после окончания эксперимента естественные киллерные клетки (CD16+56+) были статистически значимо выше, чем в основной группе (Me 655,8 (512–918,6) и Me 467,5 (369,6–613,9);  $p = 0,04$ ) а в подгруппе 2–5 лет статистически значимо снижалось количество В-лимфоцитов (Me 17,6 (15,6–20,2) против Me 20,0 (17,1–21,9) соответственно;  $p = 0,03$ ), что свидетельствовало о незавершенности воспалительного процесса и истощении иммунного ответа.

Сравнительный анализ нормализации некоторых показателей иммунограммы после окончания эксперимента по возрастным группам показал, что доля детей с нормальными показателями гуморального и клеточного звена иммунитета в основной группе пациентов, получивших иммунопробиотик, была выше, чем в группе сравнения.

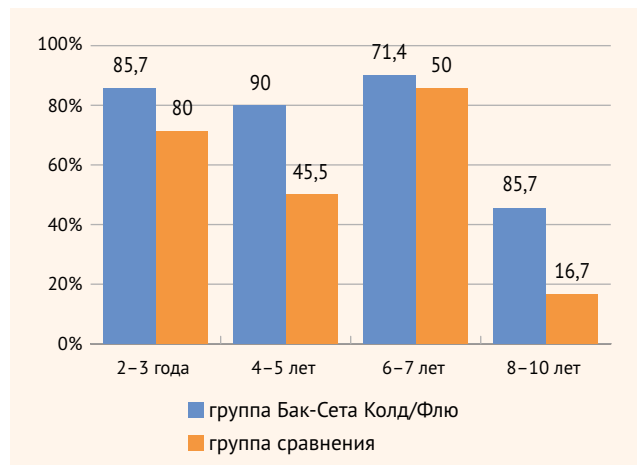
Например, такой важный показатель, как НСТ-тест, отражающий такую характеристику функциональной активности фагоцитов, как кислородозависимая микробцидная способность нейтрофильных лейкоцитов [57], к концу эксперимента был в норме у 82,2% детей основной группы и у 75,5% группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Доля детей с нормальным уровнем сывороточного IgA была выше практически во всех возрастных группах у пациентов после приема иммунопробиотика по сравнению с детьми группы сравнения: в подгруппе 4–5 лет в 1,6 раза, а в подгруппе 8–10 лет – в 2,7 раза (на 28,8% больше) (рис. 5, табл. 6).

Выделяют секреторную и сывороточную формы IgA. Они играют огромную роль в обеспечении местного иммунитета, экспрессируясь на поверхности слизистых оболочек и кожи в виде секреторного IgA (sIgA). Дефицит данного класса иммуноглобулинов проявляется в частых гнойно-

● **Рисунок 5.** Частота нормализации показателя IgA в подгруппах группы Бак-Сета Колд/Флю и группы сравнения

● **Figure 5.** Frequency of normalisation of IgA in the subgroups of the Bac-Set Cold/Flu group and the comparison group



воспалительных заболеваний с поражением эпителиальных и слизистых оболочек. Недостаток sIgA может быть обусловлен как снижением содержания сывороточной фракции IgA, из которой в последующем образуется sIgA, так и дефектом функционирования эпителия, где к молекуле иммуноглобулина класса А фиксируется секреторный компонент, который защищает молекулу IgA на поверхности эпителиальных оболочек от разрушения пищеварительными ферментами. Секреторный IgA играет существенную роль в обеспечении иммунной памяти слизистых оболочек, обеспечивая феномен «иммунной солидарности» слизистых с системным гуморальным иммунным ответом. Недостаток sIgA клинически проявляется высокой восприимчивостью к инфекциям, в т. ч. вирусной природы, входными воротами которых выступают слизистые оболочки. Данный вид иммунодефицита лежит в основе ряда воспалительных процессов с поражением слизистых оболочек различных органов, в т. ч. и ЖКТ [50, 57, 58].

Частичное улучшение иммунологических показателей при приеме иммунопробиотика в группе детей 7–10 лет могут быть связаны с микс-инфекцией, возможно, бактериальной сенсибилизацией, а также со сниженным секреторным иммунитетом и хроническими очагами инфекции в этой возрастной категории.

Отсутствие достоверности различий по ряду показателей можно связать с коротким временным промежутком в проведении динамического исследования иммунологического статуса детей, а между отдельными показателями основной группы и группы сравнения – в связи с неоднородностью групп по данным показателям в начале эксперимента: ТХ, абс. (CD 3+CD 4+), Т-лимфоциты, абс. (CD 3+CD 19-), Т-лимфоциты, абс. (CD 3+CD 19-).

Большинство исследователей считают, что самым безопасным способом неспецифического воздействия на иммунную систему, особенно у детей часто и длительно болеющих, является использование пробиотиков [33, 39]. Полученные нами данные положительного влияния мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю на определенные показатели гуморального

● **Таблица 6.** Частота нормальных показателей иммунограммы после окончания эксперимента  
 ● **Table 6.** The frequency of normal immunogram values after the end of the experiment

Показатель		Основная группа		Группа сравнения		p
		Абс. частота	%	Абс. частота	%	
		2–10 лет (n = 45)		2–10 лет (n = 37)		
НСТ, %	в норме	37	82,2	28	75,7	0,47
		2–3 года (n = 14)		2–3 года (n = 14)		
IgA	в норме	12	85,7	10	71,4	0,32
IgM	в норме	13	92,9	12	85,7	0,5
IgG	в норме	13	92,9	10	71,4	0,16
		4–5 лет (n = 10)		4–5 лет (n = 10)		
IgA	в норме	8	80	5	50	0,17
IgG	в норме	9	90	6	60	0,15
		6–7 лет (n = 10)		6–7 лет (n = 7)		
IgA	в норме	9	90	6	85,7	0,67
IgM	в норме	10	100	6	85,7	0,41
		8–10 лет (n = 10)		8–10 лет (n = 10)		
IgA	в норме	5	45,5	1	16,7	0,26
IgG	в норме	9	81,2	3	50	0,2

Примечание. Критерий хи-квадрат используется, если ожидаемые значения ожидаемого явления больше 5. Если меньше 5, то точный критерий Фишера.

и клеточного звена иммунитета, благоприятствующие снижению продолжительности и тяжести острой респираторной инфекции без применения противовирусных и тем более антибактериальных средств, у детей с 2 лет при назначении с первых дней заболевания подтверждают данную гипотезу и позволяют отнести данный комплекс к иммунопробиотику. Кроме того, прием данного иммунопробиотика снижал частоту последующих заболеваний в группе часто болеющих детей.

Преимуществами мультиштаммового иммунопробиотика перед иммуномодулирующими препаратами являются: отсутствие химически синтезированных компонентов в составе, экологичное действие (путем активизации собственных иммунных механизмов) и возможность не только лечебного (в первые сутки ОРВИ), а и профилактического использования у детей с целью уменьшения количества заболевших в организованных коллективах [59].

Таким образом, статистически достоверные различия были получены по следующим показателям:

**Клинические показатели** – длительность лихорадочного периода, выраженность лихорадки и длительность заболевания.

В основной группе медиана (Me) продолжительности болезни составила 5,0 (5,0–6,0) дней, в группе сравнения – 7,0 (6,0–10,0) дней ( $p < 0,001$ ).

Абсолютное значение температуры составило (Me) 37,4 (37,2–37,9) градуса у детей основной группы и 38,7 (37,5–38,9) градуса у детей из группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Me продолжительности дней с температурой составила 3,0 (3,0–4,0) дней у пациентов основной группы и 5,0 (4,0–5,0) дней у пациентов из группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Отличия, не достигшие уровня статистической разницы, но значимые в динамике и клинически важные: в течение 1 мес. наблюдения в основной группе повторно заболело всего 20% детей, в группе сравнения – 62%.

#### Гематологические показатели

Внутригрупповое сравнение в основной группе (1 и 2 точки) выявило статистически значимую положительную динамику в гематологических показателях пациентов в возрасте 2–5 лет: снижение моноцитоза ( $p = 0,04$ ), 2–3 лет – нарастание абсолютного числа базофилов ( $p = 0,04$ ).

Межгрупповое сравнение: во 2-й точке между основной группой и группой сравнения в последней выявлены статистически значимо более высокие показатели во всех возрастных подгруппах: лейкоцитов ( $p = 0,04$ ), эозинофилов ( $p = 0,02$ ), моноцитов ( $p = 0,04$ ) и абсолютного количества лимфоцитов ( $p = 0,04$ ), что может свидетельствовать о незавершенности/несостоятельности иммунного ответа.

В конце эксперимента эозинофилы были в норме у 80% детей основной группы и только у 59,5% пациентов группы сравнения ( $p = 0,04$ ).

#### Иммунологические показатели

Внутригрупповое сравнение (1 и 2 точки).

**В основной группе**, в возрастной подгруппе 6–10 лет, отмечено:

- статистически значимое увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов ( $p = 0,03–0,008$ );
- статистически значимая нормализация показателя ИРИ (иммунорегуляторный индекс) ( $p = 0,03$ ), что является

ся положительным прогностическим признаком, свидетельствующим о разрешении воспалительного процесса; ■ статистически значимая положительная динамика (нормализация) показателей Т-лимфоцитов (CD 3+CD19-), контролирующих процесс дифференцировки и функциональной активности других иммунокомпетентных клеток ( $p = 0,01$ ); ■ статистически значимое нарастание до нормы ЦТТЛ (цитотоксические Т-лимфоциты) (CD 3+CD8+) в подгруппе детей 6–7–10 лет ( $p = 0,002$ ).

### Отличия, не достигшие уровня статистической разницы, но значительно изменившиеся в динамике:

В основной группе сывороточный IgA в 1 точке был в норме у 71,4% пациентов в возрасте 2–3 лет и у 80% пациентов в возрасте 4–5 лет; по окончании курса – у 85,7% у детей 2–3 лет и у 90% детей 4–5 лет.


## Выводы

Результаты исследования мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет Колд/Флю позволяют сделать заключение о том, что препарат, принятый с первых дней ОРИ, способствует быстрому купированию клинической симптоматики, сокращению общей длительности заболевания, а также уменьшению частоты повторных эпизодов ОРИ как минимум в течение последующего месяца.

Включение Бак-Сет Колд/Флю в схему терапии ОРИ приводит к статистически значимой нормализации таких

показателей гемограммы, как общее число лейкоцитов, лимфоцитов, а также лейкоцитарной формулы. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови позволило констатировать статистически значимое увеличение количества Т-регуляторных, цитотоксических и В-лимфоцитов и, как следствие, нормализацию иммунорегуляторного индекса в группе пациентов, получавших мультиштаммовый иммунопробиотик. Под влиянием иммунопробиотика в основной группе была выявлена тенденция к увеличению содержания сывороточного IgA.

Таким образом, полученные положительные результаты применения мультиштаммового иммунопробиотика нового поколения Бак-Сет® Колд/Флю, а именно его благоприятного влияния на иммунологические показатели и течение заболевания у детей дошкольного и младшего школьного возраста при острой респираторной инфекции, позволяют использовать его в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства экстренной профилактики при назначении с первых дней респираторной инфекции для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания, снижения частоты последующих заболеваний у детей.

Мультиштаммовый иммунопробиотик Бак-Сет® Колд/Флю характеризуется, кроме клинической эффективности, высокой безопасностью и хорошей переносимостью. 

Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 19.02.2022

## Список литературы / References

1. Морозов С.Л. Часто болеющие дети: современный взгляд педиатра. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(8):7–9. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Chasto\\_boleyuschie\\_deti\\_Sovremennyy\\_vzglyad\\_pediatra/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Chasto_boleyuschie_deti_Sovremennyy_vzglyad_pediatra/).
2. Morozov S.L. Frequently ill children: state-of-the-art. *RMJ. Medical Review*. 2019;(8):7–9. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Chasto\\_boleyuschie\\_deti\\_Sovremennyy\\_vzglyad\\_pediatra/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Chasto_boleyuschie_deti_Sovremennyy_vzglyad_pediatra/).
3. Bosch A.A., Biesbroek G., Trzciniski K., Sanders E.A., Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* 2013;9(1):e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>.
4. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., Babusikova E., Banovcin P. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: I. Martin-Loeches (ed.). *Bronchitis*. 2011. 204 p. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/17357>.
5. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;(1):167–169. Режим доступа: [https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015\\_4\\_4396.pdf](https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4396.pdf).
6. Samsygina G.A. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatrics*. 2015;(1):167–169. (In Russ.) Available at: [https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015\\_4\\_4396.pdf](https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4396.pdf).
7. Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;(2):260–264. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>.
8. Karaulov A.V. Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators? *Current Pediatrics*. 2015;(2):260–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>.
9. Плоскирева А.А., Голден Л.Б. Антибиотикоассоциированная диарея: бояться или действовать? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):67–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsirovannaya-diareya-boyatsya-ili-deystvovat>.
10. Ploskireva A.A., Golden L.B. Antibiotic-associated diarrhea: afraid or act? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):67–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsirovannaya-diareya-boyatsya-ili-deystvovat>.
11. Заплатников А.Л., Гирин А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;(4):215–221. Режим доступа: [https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015\\_4\\_4398.pdf](https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf).
12. Zaplatnikov A.L., Girina A.L. More on frequently ill children problematics. *Pediatrics*. 2015;(4):215–221. (In Russ.) Available at: [https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015\\_4\\_4398.pdf](https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf).
13. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(1):74–76. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.560>.
14. Ovsyannikov D.Yu., Illarionova T.Yu., Pushko L.V., Kuzmenko L.G. Frequently ill children: what else besides infections? *Current Pediatrics*. 2013;(1):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.560>.
15. 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(3):209–240. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0229-7>.
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>.
17. 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. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
18. Biedermann L., Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):151–167. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2476-2>.
19. Зиганшина А.А., Рылова Н.В. Баланс микробиоты кишечника ребенка – ключ к сохранению здоровья. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;(6):134–139. Режим доступа: <https://pediatricajournal.ru/archive?show=373&section=5749>.
20. Ziganshina A.A., Rylova N.V. Microbiota balance in child's intestines – a key to good health. *Pediatrics*. 2019;(6):134–139. (In Russ.) Available at: <https://pediatricajournal.ru/archive?show=373&section=5749>.
21. Горелов А.В., Каннер Е.Б., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.

- Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(11):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
15. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadros D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>.
  16. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(1):55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
  17. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
  18. Bertelsen R.J., Brantsaeter 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.032>.
  19. Munyaka P.M., Khafipour E., Ghia J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. *Front Pediatr*. 2014;2:109. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00109>.
  20. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.007>.
  21. Parladore Silva Y., Bernardi A., Frozza L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
  22. Tang W.H.W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S.L. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>.
  23. 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. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993400>.
  24. McDermott A., Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142(1):24–31. <https://doi.org/10.1111/imm.12231>.
  25. Martin R., Nauta A.J., Amor K.B., Knippen L.M.J., Knol J., Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367–382. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0027>.
  26. 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>.
  27. 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. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0083-2>.
  28. Engelbrektson 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(Pt 5):663–670. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.47615-0>.
  29. 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):671S–676S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113779>.
  30. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine – impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;(57 Suppl.):6–9. <https://doi.org/10.1159/000309015>.
  31. 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. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182549092>.
  32. Ouwehand A.C., Dongliang 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. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.053>.
  33. Калужин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*. 2016;(5):118–124. <https://doi.org/10.17116/terarkh201685118-124>.
  34. Kalyuzhin O.V., Afanasyev S.S., Bykov A.S. Probiotics as stimulators of immune response against pathogens in the respiratory tract. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(5):118–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201685118-124>.
  35. Харитонов Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.Ру*. 2016;(6):38–41. Режим доступа: [https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear\\_cache=Y](https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y).
  36. Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results. *Doktor.Ru*. 2016;(6):38–41. (In Russ.) Available at: [https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear\\_cache=Y](https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y).
  37. Хорошилова Н.В. Иммуномодулирующее и лечебное действие бифидо- и лактобактерий у детей с аллергическими заболеваниями и частыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(5):86–89. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.803>.
  38. Khoroshilova N.V. Immunomodulatory and therapeutic activity of bifido- and lactobacteria in children with allergic diseases and frequent respiratory tract infections. *Current Pediatrics*. 2013;(5):86–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.803>.
  39. Чаплин А.В., Кафарская Л.И., Парфенова Т., Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Шкопоров А.Н. и др. Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;(4):435–440. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1409>.
  40. Chaplin A.V., Brzhozovskii A.G., Parfenova T.V., Kafarskaia L.I., Volodin N.N., Shkoporov A.N. et al. Species Diversity of *Bifidobacteria* in the Intestinal Microbiota Studied Using MALDI-TOF Mass-Spectrometry. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskih Nauk*. 2015;(4):435–440. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1409>.
  41. 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*. 2010;11(2):86–91. Available at: [http://pidsph.org/pdf/Journal\\_12312011/jo39\\_ja05.pdf](http://pidsph.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf).
  42. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):2–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
  43. Zakharova I.N., Sugyan N.G. Bac-Set multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):2–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
  44. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019378108>.
  45. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;(5):77–83. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12831>.
  46. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E.V. Probiotics in complex prevention of respiratory infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;(5):77–83. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12831>.
  47. 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 infections conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
  48. Панова Л.Д., Гурова З.Г., Богданова Р.З., Хамматшина А.Р. Влияние пробиотика грудного молока на здоровье младенцев первого полугодия жизни. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):28–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-28-31>.
  49. Panova L.D., Gurova Z.G., Bogdanova R.Z., Khammatshina A.R., Panov P.V. Influence of breast milk probiotics on health of first semi-annual infants. *Medical Alphabet*. 2021;(40):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-28-31>.
  50. Панова Л.Д., Гурова З.Г., Искандарова А.Р., Гайнанова З.Ф., Хайбрахманов Р.М. Влияние обогащения грудного молока пробиотиком *Lactobacillus fermentum* CECT5716 на здоровье матери и младенца. *Danish Scientific J*. 2021;(55–1):29–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47494482>.
  51. Gurova Z., Panova L., Iskandarova A.R., Gainanova Z., Khaybrakmanov R. Influence of breast milk enrichment with probiotic with *Lactobacillus fermentum* cect5716 on mother and baby health. *Danish Scientific J*. 2021;(55–1):29–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47494482>.
  52. Зорин Н.А. «Достоверность» или «статистическая значимость» – 12 лет спустя. *Педиатрическая фармакология*. 2011;(5):13–19. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1320>.
  53. Zorin N.A. “Validity” or the “significance” – 12 years later. *Pediatric Pharmacology*. 2011;(5):13–19. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-pharma.ru/jour/article/view/1320>.
  54. Полякова В.В., Шаброва Н.В. (ред.). *Основы теории статистики*. 2-е изд. Екатеринбург: 2015. 148 с. Режим доступа: <https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/34746/1/978-5-7996-1520-8.pdf>.
  55. Polyakova V.V., Shabrova N.V. (eds.). *Fundamentals of the theory of statistics*. 2<sup>nd</sup> ed. Ekaterinburg: 2015. 148 p. (In Russ.) Available at: <https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/34746/1/978-5-7996-1520-8.pdf>.
  56. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. 4-е изд. М.: МедиаСфера; 2006. 305 с.
  57. Rebrova O.Y. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package*. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: MediaSphere; 2006. 305 p. (In Russ.)



46. Кожевников С.П. *Алгоритмы биологической статистики*. Ижевск; 2018. 75 с. Режим доступа: [http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/17823/792%D0%BB%D0%B1\\_1000932680\\_16.11.2018.pdf?sequence=1](http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/17823/792%D0%BB%D0%B1_1000932680_16.11.2018.pdf?sequence=1).
47. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. Yarin A.A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ.) Available at: [http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/17823/792%D0%BB%D0%B1\\_1000932680\\_16.11.2018.pdf?sequence=1](http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/17823/792%D0%BB%D0%B1_1000932680_16.11.2018.pdf?sequence=1).
48. Sanderson C.J. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*. 1992;79(12):3101–3109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1596561>.
49. Афанасьев Ю.И., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А. (ред.). *Гистология, цитология и эмбриология*. 6-е изд. М.: Медицина; 2004. 768 с. Afanasyev Yu.I., Kuznetsov S.L., Yurina N.A. (eds.). *Histology, cytology and embryology*. 6<sup>th</sup> ed. Moscow: Medicine; 2004. 768 p. (In Russ.)
50. Хаитов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 328 с. Khaitov R.M. *Immunology: structure and functions of the immune system*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 328 p. (In Russ.)
51. Lawrence R., Moonjung J. Neutrophilic Leukocytosis, Neutropenia, Monocytosis, and Monocytopenia. In: Hoffman R., Benz E.J. Jr., Silberstein L.E., Heslop H.E., Weitz J.I., Anastasi J., (eds.). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc.; 2018, pp. 675–681. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00048-2>.
52. Fingerle G., Pforte A., Passlick B., Blumenstein M., Ströbel M., Ziegler-Heitbrock H.W. The novel subset of CD14+/CD16+ blood monocytes is expanded in sepsis patients. *Blood*. 1993;82(10):3170–3176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7693040>.
53. Ermert D., Niemiec M.J., Röhm M., Glenthøj A., Borregaard N., Urban C.F. *Candida albicans* escapes from mouse neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2013;94(2):223–236. <https://doi.org/10.1189/jlb.0213063>.
54. De Larco J.E., Wuertz B.R., Furcht L.T. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):4895–4900. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0760>.
55. Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(21):6735–6741. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4843>.
56. Yoo S.K., Starnes T.W., Deng Q., Huttenlocher A. Lyn is a redox sensor that mediates leukocyte wound attraction in vivo. *Nature*. 2011;480(7375):109–112. <https://doi.org/10.1038/nature10632>.
57. Корженевский А.А. *Интерпретация иммунограммы при воспалительных процессах*. Уфа; 2017. 116 с. Режим доступа: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib689.pdf>.
58. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. *Клиническая иммунология*. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с. Режим доступа: [https://s.monographies.ru/doc/files/KozlovVA\\_Klinicheskaya\\_immunologiya.pdf](https://s.monographies.ru/doc/files/KozlovVA_Klinicheskaya_immunologiya.pdf).
59. Панова Л.Л. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
60. Панова Л.Л. The role of multistrain probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):220–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.

#### Информация об авторах:

**Панова Людмила Дмитриевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; [panov\\_home@ufacom.ru](mailto:panov_home@ufacom.ru)

**Хисматуллина Зарема Римовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; [hizr07@mail.ru](mailto:hizr07@mail.ru)

**Давлетбаева Гульшат Ахметовна**, к.м.н., врач-иммунолог, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; [davgulufa@mail.ru](mailto:davgulufa@mail.ru)

**Панова Анастасия Николаевна**, врач-педиатр, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; [zpkolenie2015@gmail.com](mailto:zpkolenie2015@gmail.com)

**Булатова Софья Талгатовна**, аллерголог, Детская поликлиника №4; 450068, Россия, Уфа, ул. Орджоникидзе, д. 15; [bulatova-doctor@yandex.ru](mailto:bulatova-doctor@yandex.ru)

#### Information about the authors:

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

**Zarema R. Khismatullina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; [hizr07@mail.ru](mailto:hizr07@mail.ru)

**Gulshat A. Davletbayeva**, Can. Sci. (Med.), Immunologist, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Kuykin St., Ufa, 450106, Russia; [davgulufa@mail.ru](mailto:davgulufa@mail.ru)

**Anastasia N. Panova**, Pediatrician, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Kuykin St., Ufa, 450106, Russia; [zpkolenie2015@gmail.com](mailto:zpkolenie2015@gmail.com)

**Sofia T. Bulatova**, Allergist, Children's polyclinic No. 4; 15, Ordzhonikidze St., Ufa, 450068, Russia; [bulatova-doctor@yandex.ru](mailto:bulatova-doctor@yandex.ru)