

Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, С.И. Кошечкин², В.Е. Одинцова², В.А. Романов², А.С. Попенко², О.В. Первишко³, В.Г. Ларина³, М.М. Федотова⁴, В.Д. Прокопьева⁴, Л.В. Шегай⁵, Мозжухина М.В.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ООО «Нобиас Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2

³ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

⁴ Сибирский государственный университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

⁵ Детская городская больница № 2; 634003, Россия, Томск, ул. Кривая, д. 31

Резюме

Введение. На долю острых респираторных инфекций приходится большинство амбулаторных посещений педиатров и госпитализаций, особенно в период сезонного подъема заболеваемости.

Цель. Оценить влияние пробиотика Бак-Сет Колд/Флю на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций (ОРИ) в рамках стандартной симптоматической терапии в периоды повышенной заболеваемости (ноябрь 2023 – март 2024).

Материалы и методы. Данное исследование было открытым наблюдательным мультицентровым. Количество исследуемых составило 234 человека: 111 добровольцев в первой группе (опытной) и 123 добровольца во второй группе (контрольной) в возрасте от 2 до 10 лет включительно (средний возраст – 5,79 года) с диагнозом «ОРИ». Пациенты первой группы принимали препарат Бак-Сет Колд/Флю на фоне стандартной симптоматической терапии, пациенты второй группы получали симптоматическую терапию. Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования R.

Результаты и обсуждение. Применение пробиотика достоверно снижало риск развития осложнений и необходимость назначения антибиотикотерапии более чем в три раза (5% в группе пробиотика против 17% в группе контроля). Выявлена достоверная разница в общей продолжительности заболевания (максимальный срок от первого симптома лихорадки до факта полного выздоровления – отсутствия лихорадки в течение 48 ч) между группами (тест Манна – Уитни, p-value = 0,017). В опытной группе средняя продолжительность заболевания составила $6,2 \pm 3,7$ дня, в контрольной – $7,2 \pm 3,1$ дня. Выявлена статистически значимая разница в продолжительности лихорадки (тест Манна – Уитни, p-value = 0,006); в контрольной группе в среднем лихорадка наблюдалась дольше на 1 день. Медиана максимальной температуры в группе пробиотика уже на 2-м визите была на 0,5 градуса ниже в сравнении с контрольной. Применение пробиотика не влияло на симптомы кашля, заложенности носа и цвета выделений из носа, однако была зарегистрирована тенденция влияния препарата на симптомы боли в горле.

Выводы. Применение пробиотика снизило длительность заболевания и лихорадки, количество осложнений и необходимость назначения антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, ОРИ, пробиотик, лихорадка, кашель, исследование, иммунитет, Бак-Сет Колд/Флю

Для цитирования: Захарова ИН, Кошечкин СИ, Одинцова ВЕ, Романов ВА, Попенко АС, Первишко ОВ, Ларина ВГ, Федотова ММ, Прокопьева ВД, Шегай ЛВ, Мозжухина МВ. Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):163–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Stanislav I. Koshechkin², Vera E. Odintsova², Vladimir A. Romanov², Anna S. Popenko², Olesya V. Pervishko³, Victoria G. Larina³, Marina M. Fedotova⁴, Valeriya D. Prokopyeva⁴, Lyudmila V. Shegai⁵, Maria V. Mozzhukhina¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia

³ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁴ Siberian State University; 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia

⁵ Children's City Hospital No. 2; 31, Krivaya St., Tomsk, 634003, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory infections cover majority of pediatric outpatient visits and hospitalizations, especially during the cold and flu epidemic season.

Aim. To evaluate the effect of Bac-Set Cold/Flu probiotic on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections (ARI) along with standard symptomatic therapy during periods of increased morbidity (November 2023 – March 2024).

Materials and methods. This study was an open-label, observational, multicenter study. The number of subjects was 234: 111 volunteers in the first group (experimental) and 123 volunteers in the second group (control) aged from 2 to 10 years inclusive (mean age 5.79) with a diagnosis of ARI. Patients of the first group took Bac-Set Cold/Flu probiotic along with standard symptomatic therapy in comparison with control group which took a standard symptomatic therapy only. Statistical analysis was performed using the R programming language.

Results and discussion. The use of probiotic significantly reduced the number of complications and the prescription of antibiotic therapy by more than three times (5% in the probiotic group versus 17% in the control group). A significant difference was revealed in the total duration of the disease (the maximum period from the first symptom of fever to the fact of complete recovery, – absence of fever within last 48 hours) between groups (Mann-Whitney test, p-value = 0.017). In the experimental group, the average duration of illness was 6.2 ± 3.7 days, in the control group – 7.2 ± 3.1 days. A statistically significant difference in the duration of fever was also revealed (Mann-Whitney test, p-value = 0.006). In the control group, on average, fever lasted 1 day longer. The median maximum temperature in the probiotic group was 0.5 degrees lower at the 2nd visit compared to the control group. The use of the probiotic did not affect the symptoms of cough, nasal congestion and the color of nasal discharge, but a trend was recorded for the effect on the symptoms of sore throat.

Conclusion. The use of a probiotic reduced the number of complications and the prescription of antibiotic therapy by more than three times, the duration of the disease and fever.

Keywords: children, acute respiratory infection, URTI, probiotic, fever, cough, research, immunity, Bac-Set Cold/Flu

For citation: Zakharchova IN, Koshechkin SI, Odintsova EV, Romanov VA, Popenko AS, Pervishko OV, Larina VG, Fedotova MM, Prokopyeva VD, Shegai LV, Mozhukhina MV. Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):163–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из основных причин заболеваемости среди детей во всем мире. На долю ОРИ приходится большинство амбулаторных посещений педиатров и госпитализаций, особенно в период сезонного подъема заболеваемости. Помимо высокой нагрузки на здравоохранение, ОРИ могут нанести серьезный вред здоровью ребенка из-за высокого риска осложнений, особенно в раннем детском возрасте. В этой связи назрела необходимость применения новых высокоэффективных противовирусных средств [1, 2].

Для лечения бактериальных инфекций, в т.ч. осложнений ОРИ, используются антибиотики, однако эта задача становится все более сложной, поскольку многие из наиболее распространенных возбудителей приобрели широкий спектр устойчивости к противомикробным препаратам. Резистентность к основным препаратам, используемым в лечении ОРИ и их осложнений, постоянно растет, что требует разработки новых средств.

В последние годы определенные штаммы пробиотиков рассматриваются как группа препаратов, возможно, перспективных в отношении лечения респираторных вирусных инфекций и снижения вероятности развития вторичных инфекций. Есть исследования, в которых различные пробиотические бактерии и их метаболиты

демонстрируют иммуномодулирующие и противовирусные свойства. Пробиотическая терапия может оказать полезную для уменьшения воспаления, а также для укрепления мукозального иммунитета и ограничения передачи вирусных инфекций. Результаты нескольких исследований, посвященных пробиотикам, позволяют предположить, что их прием также может быть полезен для снижения тяжести ОРИ [3].

Иммунные клетки и микробы в кишечнике человека постоянно взаимодействуют и реагируют друг на друга в стабильной среде, чтобы поддерживать иммунную систему. Взаимодействие последней и микробиоты кишечника представляет собой сложный процесс, целью которого является баланс между иммунной толерантностью и иммуногенностью. Пробиотические бактерии могут взаимодействовать и стимулировать иммунные клетки кишечника, комменсальную микрофлору, модулируя специфические иммунные функции и иммунный гомеостаз. Результатом такого взаимодействия является увеличение иммуноглобулина А (IgA) в пейеровых клетках в собственной пластинке, который способен ингибировать бактериальную адгезию к эпителиальным клеткам и нейтрализовать токсины. Кроме того, пробиотики модулируют адаптивные иммунные реакции кишечника, подавляя выработку воспалительных клеток T-helper17 (Th17) и провоспалительного цитокина IL-17F. Некоторые

пробиотики могут повышать выработку регуляторных Т-клеток (Tregs), играя решающую роль в ингибировании воспалительных реакций и регуляции гомеостаза [4].

В метаанализе 2022 г., представленном китайскими учеными, было показано, что пробиотики могут уменьшать среднюю продолжительность эпизода острой инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) (РС -1,22 дня, 95% ДИ от -2,12 до -0,33; $P = 0,007$; 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 2 406 участников; доказательства низкой степени убедительности); также анализ 6 РКИ 1 548 участников показал, что прием пробиотиков, вероятно, сокращает количество случаев, требующих назначения антибиотиков при острых ИВДП (доказательства средней и высокой степени убедительности) (RR 0,58, 95% CI 0,42 to 0,81; $P = 0,001$) [5].

Систематический обзор, охвативший 11 РКИ, 2 417 участников в возрасте до 10 лет, показал, что применение пробиотиков приводит к сокращению количества новых эпизодов ИВДП у детей. Авторы анализа отмечают, что побочные эффекты регистрировались редко и пробиотики демонстрировали высокую степень безопасности. Однако исследования были гетерогенны по штаммам использованных пробиотиков, способу и длительности применения, а также исходам [6].

В 2014 г. S. King et al., изучая влияние пробиотиков на продолжительность острых респираторных инфекций у здоровых детей и взрослых, опубликовали метаанализ, который включал двадцать рандомизированных контролируемых исследований различной продолжительности, в которых штаммы лакто- и бифидобактерий, назначаемые перорально, сравнивали с плацебо или «без лечения». Десять исследований были проведены у детей в возрасте 1–12 лет и десять – у взрослых в возрасте 18–67 лет. Этот метаанализ показал, что потребление пробиотиков значительно сокращало продолжительность эпизодов заболевания, количество дней болезни на человека и количество дней отсутствия в детском саду/школе [7].

В последние несколько лет стали появляться публикации, освещающие возможности различных пробиотиков купировать развитие ОРВИ и предупреждать возникновение осложнений. В 2018 г. R.P. Laurson and I. Hojsak опубликовали метаанализ по оценке влияния штамм-специфических пробиотических эффектов на продолжительность респираторных инфекций у детей, посещающих детские сады. Этот метаанализ включал пятнадцать рандомизированных контролируемых исследований с участием 5 121 ребенка в возрасте от 3 мес. до 7 лет. В двенадцати рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что штамм *L. rhamnosus* GG может быть умеренно эффективным в сокращении продолжительности эпизода респираторной инфекции, а *B. animalis* ssp. *lactis* Bb-12 никак не влиял на продолжительность заболевания [8].

Именно благодаря современным исследованиям с большой доказательной базой пробиотики можно рассматривать как важный фактор управления иммунными реакциями при респираторных вирусных инфекциях,

что стало поводом для серьезного анализа возможностей применения пробиотиков. Все больше данных показывает, что пробиотические бактерии обладают важными оздоровительными и иммуномодулирующими свойствами и играют значимую роль в становлении иммунитета [9–14]. Использование пробиотиков может представлять собой многообещающий подход к безопасному улучшению иммунного ответа при ОРВИ, в т.ч. у детей, что определяет актуальность проведенного исследования.

Цель – оценить влияние пробиотика Бак-Сет Колд/Флю на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций (ОРИ) в рамках стандартной симптоматической терапии в периоды повышенной заболеваемости (ноябрь – март).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было открытым наблюдательным мультицентровым, проводимым в параллельных группах в течение сезонного всплеска заболеваемости респираторными инфекциями (ноябрь 2023 – март 2024 гг.). Набор пациентов осуществлялся на базе двух клинических центров, расположенных в географически отдаленных друг от друга регионах, – в Краснодаре и Томске. Продолжительность исследования составила 6 мес.

Критерии включения:

- Пациенты обоего пола в возрасте от 2 лет до 10 лет включительно (без ограничения по долям).
- Амбулаторные пациенты с инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести, обратившиеся за медицинской помощью не позднее 2 сут. включительно от даты первого симптома.
- Наличие лихорадки не менее 37,5 °С.
- Начало лихорадки не ранее чем за 48 ч (2 дня) до даты визита 1.
- Наличие формы информированного согласия представителя пациента на участие в наблюдательном исследовании.

Критерии невключения:

- Любые заболевания, требующие госпитализации.
- Прием про- и пребиотиков за последний (1) месяц до начала исследования.
- Положительный результат экспресс-теста БГСА.
- Инфекционно-воспалительные заболевания, требующие назначения системной антибактериальной терапии.
- Травма и/или ожог ротоглотки на момент включения в исследование и не ранее 3 мес. до включения в исследование.
- Инфекционные заболевания, в течение которых имело место острое воспаление слизистой оболочки глотки, а также лимфоглоточного кольца (скарлатина, краснуха, корь).
- Признаки острого (обострения хронического) тонзиллита.
- Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые могут угрожать жизни больного или могут ухудшать прогноз основного заболевания, а также могут сделать невозможным участие пациента в наблюдении, в т.ч. следование всем процедурам наблюдения).

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Study design



- Указания на наличие повышенной чувствительности или непереносимость компонентов исследуемого препарата.
- Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствовали включению пациента в исследование.

Критерии досрочного выбывания добровольца или прекращения исследования:

Доброволец выбывает из исследования на любом этапе или визите при обнаружении или появлении критериев исключения:

- Любое серьезное нежелательное явление, не связанное с приемом исследуемого препарата.
- Прием про- и пребиотиков за исключением исследуемого препарата.
- Невозможность связаться с опекуном добровольца, низкая комплаентность добровольца.
- Отзыв информированного согласия опекуном добровольца.

Дизайн исследования приведен на рис. 1.

Исследуемый препарат – БАД Бак-Сет Колд/Флю (производитель ADM Protexin, Великобритания, РУН®: RU.77.99.11.003.R.000666.03.20 от 06.03.20) является пробиотическим средством (источник пробиотических бактерий и молочнокислых микроорганизмов).

Применение в качестве биологически активной добавки источника лактобактерий, бифидобактерий и молочнокислых микроорганизмов:

- при первых признаках простуды и гриппа;
- для укрепления иммунитета накануне и во время сезонных простудных заболеваний;
- при контакте с заболевшим ОРВИ и гриппом;
- детям за две недели до начала посещения школы или детского сада.

Продукт принимают внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой.

При применении комплекса у детей в возрасте до 5 лет рекомендуется высыпать содержимое капсулы в любой напиток и дать ребенку выпить во время приема пищи.

Состав препарата (на 1 капсулу):

- пробиотический комплекс (пробиотические и молочнокислые микроорганизмы) 4×10^9 КОЕ
- **Лактобактерии** $5 \times 10^7 - 5 \times 10^9$ КОЕ
 - *Lactobacillus casei* BPL0004 10×10^6 КОЕ
 - *Lactobacillus plantarum* PXN47 6×10^8 КОЕ
 - *Lactobacillus rhamnosus* PXN54 6×10^8 КОЕ
 - *Lactobacillus acidophilus* PXN35 2×10^8 КОЕ
 - *Lactobacillus helveticus* PXN45 4×10^7 КОЕ

- *Lactobacillus salivarius* PXN57 2×10^7 КОЕ
- *Lactobacillus fermentum* PXN44 2×10^7 КОЕ
- *Lactobacillus paracasei* PXN37 $14,9 \times 10^8$ КОЕ
- *Lactobacillus reuteri* PXN49 5×10^6 КОЕ

■ **Бифидобактерии** $5 \times 10^8 - 5 \times 10^{10}$ КОЕ

- *Bifidobacterium bifidum* PXN23 2×10^8 КОЕ
- *Bifidobacterium breve* PXN25 1×10^8 КОЕ
- *Bifidobacterium longum* PXN30 1×10^8 КОЕ
- *Bifidobacterium infantis* PXN27 2×10^7 КОЕ
- *Bifidobacterium lactis* BPL93 5×10^8 КОЕ

■ **Молочнокислые бактерии** $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ КОЕ

- *Lactobacillus bulgaricus* PXN39 1×10^7 КОЕ
- *Lactococcus lactis ssp. lactis* PXN63 $4,5 \times 10^7$ КОЕ
- *Streptococcus thermophilus* PXN66 4×10^7 КОЕ

Вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза (Е464, оболочка капсулы, загуститель), целлюлоза микрокристаллическая (Е460, носитель), магния стеарат (Е470, стабилизатор).

На скрининговом визите (визит 1) всем участникам проводился тест БГСА. При наличии отрицательного результата экспресс-теста БГСА, отсутствии признаков острого тонзиллита и определении лихорадки выше $37,5^\circ\text{C}$, начавшейся не позднее 48 ч до даты визита 1, доброволец распределялся в первую или вторую исследуемую группу. Количество исследуемых составило 234 человека: 111 добровольцев в первой группе (опытной) и 123 добровольца во второй группе (контрольной) в возрасте от 2 до 10 лет включительно с диагнозом «ОРИ». Первая группа добровольцев исследования получала пробиотик Бак-Сет Колд/Флю в дозе 8×10^9 КОЕ/сут (2 капсулы) в течение 7 дней (1 нед.) на фоне стандартной симптоматической терапии; вторая группа получала симптоматическую терапию. Пациенты обеих групп не получали противовирусных препаратов, а также иных препаратов, влияющих на иммунитет.

Первичные конечные точки:

- Продолжительность периода лихорадки (дата первого и последнего симптома подъема температуры тела)
- Тип лихорадки
- Максимальная температура тела:
 - Между днем первого симптома лихорадки и визитом 1
 - Между визитом 1 и телефонным звонком
 - Между телефонным звонком и визитом 3.
- Изменение кашля между визитом 1 и визитом 2
- Изменение заложенности носа (количество и характер выделений) между визитом 1 и визитом 3
- Изменение боли в горле между визитом 1 и визитом 2
- Фактическое количество дней течения заболевания (количество дней между первым днем лихорадки и фактом выздоровления (отсутствие лихорадки за последние 48 ч))
- Количество и тип осложнений, возникших на фоне основного заболевания
- Факт назначения системной антибиотикотерапии на основании осложнений
- Доля пациентов с отсутствием всех катаральных явлений, оцениваемых на основании рино- и фарингоскопии, к визиту 2.

Распределение пациентов соответственно клиническим центрам приведено в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Распределение исследуемых соответственно клиническим центрам

● **Table 1.** Distribution of patients by clinical centers

Группа, (n = 234)	Краснодар, абс., отн. (% от группы)	Томск, абс., отн. (% от группы)
Опытная группа (n = 111)	65; 58%	46; 41%
Контрольная группа (n = 123)	91; 74%	32; 26%

● **Таблица 2.** Распределение исследуемых по полу между группами

● **Table 2.** Distribution of subjects between groups by gender

Пол	Опытная группа, (n = 111) абс., отн. (% от группы)	Контрольная группа, (n = 123) абс., отн. (% от группы)
Женский	45; 40,5%	52; 42%
Мужской	66; 59,5%	71; 57,7%

Распределение пациентов согласно гендерному признаку приведено в *табл. 2*.

Распределение пациентов в соответствии с выставленными диагнозами (острыми/хроническими) приведено в *табл. 3*.

В течение исследования были отмечены препараты, назначаемые добровольцам. Наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами являлись жаропонижающие, которые назначались исключительно в первый день исследования (в 36,19% случаев – в первой группе; в 48,04% случаев – во второй группе). Пациенты обеих групп не получали противовирусных препаратов, а также иных препаратов, влияющих на иммунитет.

Для выполнения статистического анализа использовалась программа STATISTICA для Windows Версия 10.0 (Statsoft, Inc, США). Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования R. При нормальном распределении признака применялся критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами были признаны статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 234 добровольцев, включенных в исследование, до конца протокола дошло 207 человек (опытная группа – 105 человек, контрольная группа – 102 человека), которые полностью выздоровели без осложнений и назначения антибиотикотерапии.

У 27 добровольцев были выявлены осложнения, требующие назначения антибактериальной терапии (АБТ): 6 человек из опытной группы (5% от начальной численности группы), 21 человек из контрольной (17% от начальной численности группы). В среднем начало таких осложнений и назначение АБТ происходило на 5-е сут. с начала

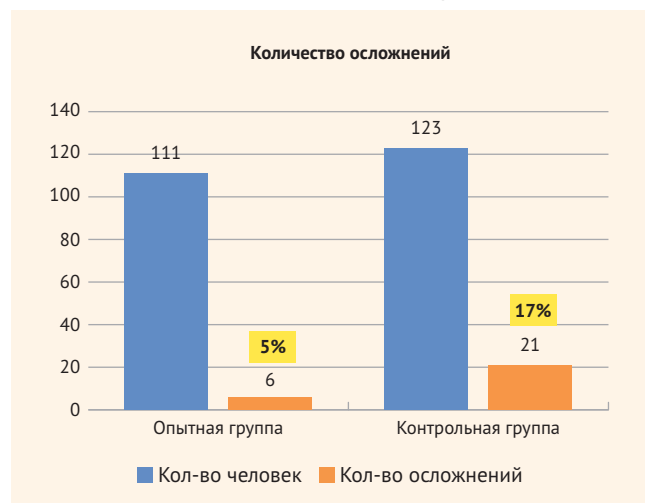
● **Таблица 3.** Характеристика пациентов в соответствии с установленными диагнозами (острыми/хроническими, не являющимися критериями исключения) между группами исследуемых пациентов

● **Table 3.** Characteristics of patients according to established diagnoses (acute/chronic, not included in the exclusion criteria) between groups of study patients

Диагноз	Опытная группа, (n = 111)		Контрольная группа, (n = 123)	
	Абс.	Отн. от группы	Абс.	Отн. от группы
Острые инфекционные заболевания				
COVID-19	2	1,80	4	3,25
Грипп типа А	0	0	8	6,50
ОРВИ	10	9,0	11	8,94
ОРВИ. Бронхит	11	9,91	1	0,81
ОРИ. Евстахиит	1	0,9	3	2,44
ОРИ. Ларинготрахеит	9	8,11	21	17,07
ОРИ. Насофарингит	68	61,26	57	46,34
ОРИ. Риносинусит	6	5,41	17	13,82
ОРИ. Тонзиллофарингит	4	3,6	1	0,81
Хронические заболевания				
Аденоидит	8	7,21	7	5,69
Аллергический ринит	3	2,70	3	2,44
Астма	5	4,50	3	2,44
Атопический дерматит	2	1,80	8	6,50
Аутизм	2	1,80	2	1,62
Ожирение	2	1,80	0	0
Хронический бронхит	0	0	1	0,81
Хронический тонзиллит	3	2,70	5	4,07

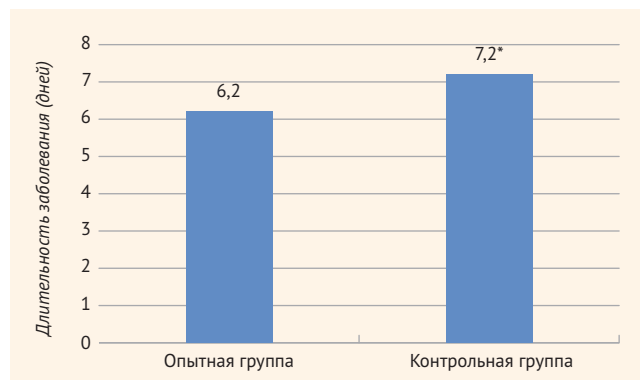
● **Рисунок 2.** Количество осложнений, потребовавших назначения антибактериальной терапии в группах

● **Figure 2.** Number of complications that required administration of antibacterial therapy in groups



● **Рисунок 3.** Сравнительная характеристика продолжительности болезни у исследуемых между группами

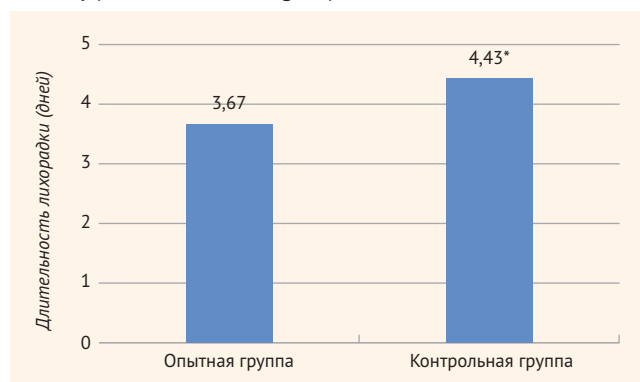
● **Figure 3.** Comparative analysis of the duration of illness in study patients between groups



Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия признака между группами.

● **Рисунок 4.** Сравнительная характеристика продолжительности лихорадки у исследуемых между группами

● **Figure 4.** Comparative analysis of the duration of fever in study patients between groups



Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия признака между группами.

лихорадки. Все они были исключены из дальнейшей статистической обработки (рис. 2).

Наблюдалась достоверная разница в общей продолжительности болезни между опытной и контрольной группами (рис. 3).

Для всех участников был проведен анализ длительности лихорадки вне зависимости от ее типа. Выявлена статистически значимая разница в длительности лихорадки (тест Манна – Уитни, p -value = 0,006). В контрольной группе в среднем лихорадка длилась дольше на 1 день (рис. 4).

Оценивали также средние значения температуры у пациентов двух групп, измеренные в разное время (табл. 4).

В первой временной точке не было выявлено значимых отклонений в температуре тела между группами (табл. 4). Однако уже ко второй точке есть значимые отличия по всем измерениям температуры – в опытной группе она значительно снизилась. Тенденция сохранилась вплоть до третьего визита, где значимые отличия остались для текущей и вечерней температур.

Для оценки максимальной температуры брали максимальное значение, определенное за сутки (утренняя, текущая и вечерняя температура на одном визите). Наиболее яркие различия наблюдались на второй временной точке,

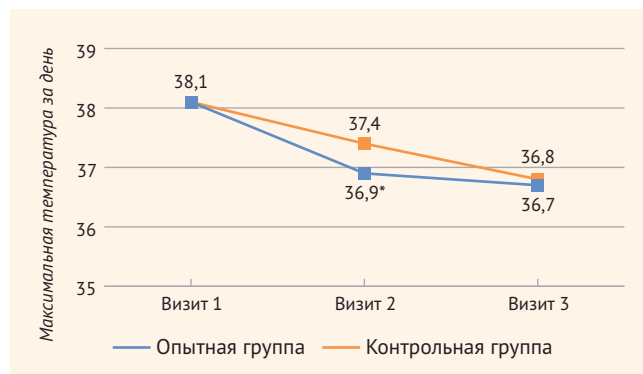
● **Таблица 4.** Характеристика средних значений температуры, измеренной в разное время, с достоверностью различий между группами

● **Table 4.** Characteristics of average temperature values measured at different time points with a significant difference tested between groups

Посещение врача	Тип измерения	Средние значения		Достоверность различий
		Опытная группа	Контрольная группа	
Визит 1	Утренняя	37,4	37,5	0,701
	Текущая	37,5	37,5	0,659
	Вечерняя	38	38,1	0,098
Визит 2	Утренняя	36,6	36,8	<0,001
	Текущая	36,7	36,9	<0,001
	Вечерняя	37	37,3	<0,001
Визит 3	Утренняя	36,4	36,4	0,207
	Текущая	36,5	36,6	0,007
	Вечерняя	36,6	36,7	0,005

● **Рисунок 5.** Сравнительная характеристика динамики максимальной температуры у пациентов двух групп на протяжении трех визитов.

● **Figure 5.** Comparative analysis of changes in maximum temperature values in patients of two groups over three visits



Примечание: * $p < 0,001$ – достоверность различия признака между группами.

где разница в медианном значении достигала 0,5 градусов. На третьей временной точке температура различалась значимо хоть и с меньшим размером эффекта, на первом визите различий не обнаружено (рис. 5).

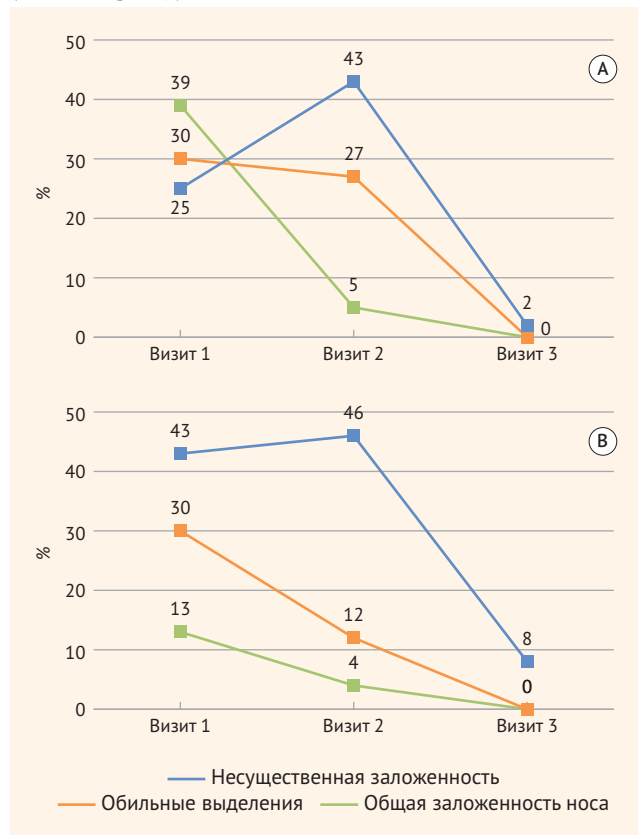
Изучение динамики максимальной температуры свидетельствует о том, что уже ко второму визиту были зарегистрированы значимые отличия между группами (36,9 °C и 37,4 °C соответственно). Таким образом, можно сделать вывод, что прием пробиотика снижает длительность и облегчает тяжесть лихорадки.

Применение пробиотика не влияло на симптомы кашля, заложенности носа и цвет выделений из носа. Полученные результаты были статистически не достоверны (рис. 6–8).

В процессе наблюдения за пациентами была зарегистрирована тенденция влияния препарата на симптомы

● **Рисунок 6.** Характеристика количества добровольцев с симптомом заложенности носа разной выраженности (в % соотношении от группы)

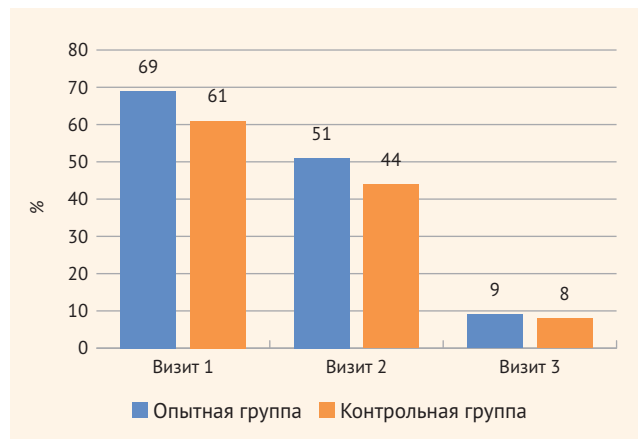
● **Figure 6.** Characteristics of the number of volunteers with the symptom of nasal congestion of varying severity (% of the group)



А – пациенты опытной группы, В – пациенты контрольной группы.

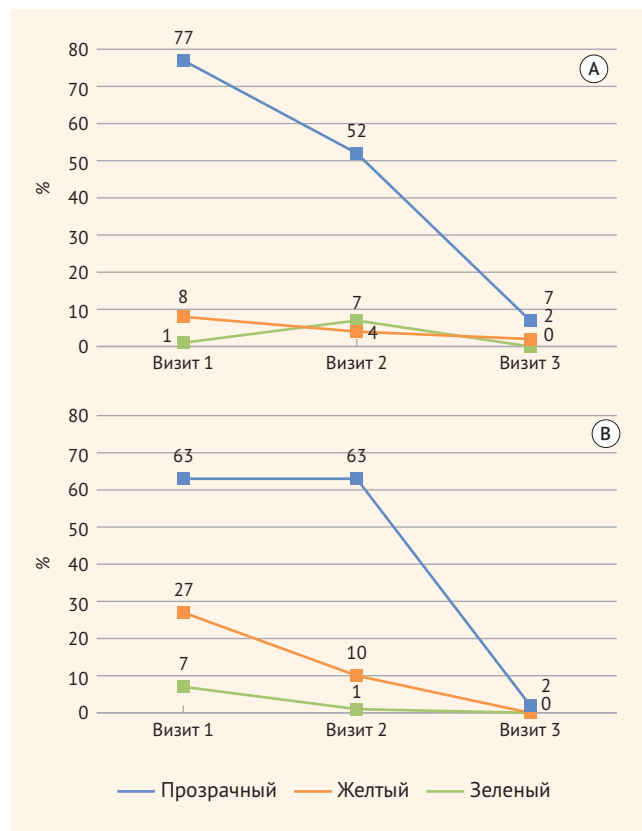
● **Рисунок 7.** Характеристика исследуемых с кашлем в группах на каждом визите (в % соотношении от группы)

● **Figure 7.** Characteristics of study patients with cough in groups at each visit (% of the group)



боли в горле. На первом визите наблюдалось около половины пациентов в каждой группе с симптоматикой боли в горле. От первого визита к третьему их количество плавно снижалось, а симптом проходил к концу участия добровольца в исследовании. Отмечено различие в количестве человек с симптомом боли в горле на втором визите (рис. 9).

- **Рисунок 8.** Характеристика исследуемых с симптомом выделений из носа разного цвета (в % соотношении от группы)
- **Figure 8.** Characteristics of study patients with the symptom of nasal discharge of different colours (% of the group)



A – пациенты опытной группы, B – пациенты контрольной группы.

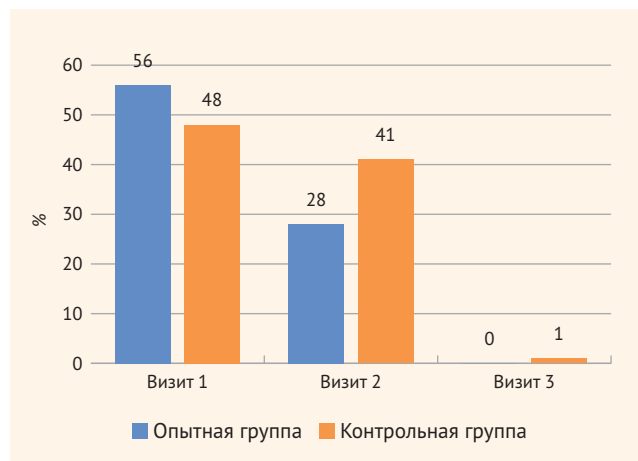
ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов исследования наиболее интересным клиническим результатом является сокращение продолжительности лихорадочного периода совместно с уменьшением количества осложнений, требовавших назначения АБ-терапии в группе, принимавшей пробиотик. В опытной группе большее количество участников к этому моменту имели температуру тела, близкой к нормальным значениям, вне зависимости от приема жаропонижающих средств. Так как в рутинной клинической практике начало назначения АБ-терапии зачастую происходит на 5–6-й день заболевания, более быстрая нормализация температуры тела при ОРВИ предупреждает необоснованное назначение АБ-терапии и формирование антибиотикорезистентности в популяции.

В дополнение к вышеописанным результатам сокращение лихорадочного периода предупреждает полипрагмазию (применение местных и жаропонижающих средств), а также потенциально снижает финансовую нагрузку на семью пациента.

Интересным результатом также является то, что участники исследования были параллельно и одновременно набраны в двух кардинально разных климатических условиях. В более теплом Краснодаре добровольцы имели более длительный и выраженный период лихорадки, чем

- **Рисунок 9.** Характеристика исследуемых с болью в горле в группах на каждом визите (в % соотношении от групп)
- **Figure 9.** Characteristics of study patients with sore throat in groups at each visit (% of the groups)



в Томске. Однако в Томске чаще и дольше встречались симптомы кашля и насморка. Тем не менее эффективность пробиотика валидна для обеих климатических зон.

По данным литературы, пробиотики в большинстве случаев действуют за счет влияния на местный и системный иммунитет [4]. В этом исследовании нам удалось уточнить и подтвердить две основные гипотезы, которые были выбраны на основании литературного обзора:

■ Пробиотик способен влиять на выраженность и продолжительность лихорадки.

■ Пробиотик снижает вероятность назначения АБ-терапии.

Тем не менее для более детального объяснения наблюдаемых эффектов мультипробиотиков требуются дополнительные исследования с более сложным дизайном, дополнительными лабораторными анализами и большей выборкой.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного открытого наблюдательного мультицентрового исследования в параллельных группах для данной выборки можно сделать следующие выводы:

1. Применение пробиотика Бак-Сет Колд/Флю снизило количество осложнений и необходимость назначения антибиотикотерапии более чем в три раза (5% в группе пробиотика против 17% в группе контроля).

2. В опытной группе общая продолжительность заболевания по сравнению с группой контроля была меньше в среднем на 1 день.

3. Продолжительность лихорадки в группе участников, принимавших пробиотик, была короче на 1 день.

4. В опытной группе медианная максимальная температура тела в период лихорадки (на 2-м визите) была ниже на 0,5 градусов в сравнении с контрольной группой, что является значимым отличием.

5. Возможно, есть тенденция к влиянию на симптомы боли в горле, однако достоверные различия должны быть подкреплены исследованиями на большей выборке.

6. Применение пробиотика не влияло на симптомы кашля, заложенности носа и цвет выделений из носа.

Таким образом, можно заключить, что прием пробиотика Бак-Сет Колд/Флю в первые 48 ч на фоне симптоматической терапии ОРИ у детей в возрасте от 2 до 10 лет может положительно влиять на длительность и тяжесть протекания заболевания, сокращать количество

осложненных и затяжных форм ОРИ, уменьшать лекарственную нагрузку на организм и косвенно предупреждать формирование антибиотикорезистентности.



Поступила / Received 05.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.07.2024
Принята в печать / Accepted 26.07.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Бережная ИВ, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Дедикова ОВ, Кольцов КА. Пробиотики при респираторных заболеваниях: есть ли пути взаимодействия и перспективы применения? *Медицинский совет*. 2019;(2):173–182. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-173-182>. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Klimov LY, Kasyanova AN, Dedikova OV, Koltsov KA. Probiotics in the management of respiratory diseases: ways of interaction and therapeutic perspectives. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):173–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-173-182>.
- Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, López L, Restrepo A, Garcés C et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;31:22(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03235-z>.
- Wahab S, Almaghaslah D, Mahmood SE, Ahmad MF, Alsayegh AA, Abu Haddash YM et al. Pharmacological Efficacy of Probiotics in Respiratory Viral Infections: A Comprehensive Review. *J Pers Med*. 2022;12(8):1292. <https://doi.org/10.3390/jpm12081292>.
- Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N, Ismail N, Matar C. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*. 2020;25(21):4891. <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>.
- Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>.
- Araujo GV, Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):413–427. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.03.002>.
- King S, Glanville J, Sanders ME, 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. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
- Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):979–994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>.
- Чеботарева ТА. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164>. Chebotareva TA. Intestinal microbiota and immunity. Possibilities of multistrain probiotics in the correction of immune status in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164>.
- Maftei N-M, Raileanu CR, Balta AA, Ambrose L, Boev M, Marin DB, Lisa EL. The Potential Impact of Probiotics on Human Health: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Microorganisms*. 2024;12(2):234. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020234>.
- Захарова ИН, Сугян НГ. Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения. *Медицинский совет*. 2021;(1):254–260. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-254-260>. Zakharova IN, Sugyan NG. Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):254–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-254-260>.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00905-x>.
- Ларькова ИА, Ревякина ВА. Инновационный подход к профилактике и лечению острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2022;(6):144–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>. Larkova IA, Revyakina VA. An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, С.И. Кошечкин

Концепция и дизайн исследования – С.И. Кошечкин, В.А. Романов, О.В. Первишко, М.М. Федотова

Написание текста – С.И. Кошечкин, В.А. Романов, В.Е. Одинцова, А.С. Попенко

Сбор и обработка материала – Первишко О.В., В.Г. Ларина, М.М. Федотова, В.Д. Прокопьева, Л.В. Шегай

Обзор литературы – С.И. Кошечкин, В.А. Романов, М.В. Мозжухина

Анализ материала – В.Е. Одинцова, А.С. Попенко

Статистическая обработка – В.Е. Одинцова, А.С. Попенко

Редактирование – И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Stanislav I. Koshechkin

Study concept and design – Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov, Olesya E. Pervishko, Marina M. Fedotova

Text development – Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov, Vera E. Odintsova, Anna S. Popenko

Collection and processing of material – Olesya E. Pervishko, Victoria G. Larina, Marina M. Fedotova, Valeria D. Prokopyeva, Lyudmila V. Shegai

Literature review – Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov, Marina V. Mozhukhina

Material analysis – Vera E. Odintsova, Anna S. Popenko

Statistical processing – Vera E. Odintsova, Anna S. Popenko

Editing – Irina N. Zakharova

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-irmaro@yandex.ru

Кошечкин Станислав Игоревич, к.б.н., директор по науке, ООО «Нобиас Технолджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>; St.Koshechkin@gmail.com

Одинцова Вера Евгеньевна, руководитель отдела аналитики, ООО «Нобиа Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odints@gmail.com

Романов Владимир Андреевич, менеджер клинических исследований, ООО «Нобиа Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7540-5884>

Попенко Анна Сергеевна, к.б.н., биоинформатик, ООО «Нобиа Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8957-1835>

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>; ole-pervishko@yandex.ru

Ларина Виктория Геннадьевна, ординатор кафедры педиатрии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0000-9698-3942>

Федотова Марина Михайловна, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный университет; 634050, Россия, Томск, ул. Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>

Прокопьева Валерия Дмитриевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный университет; 634050, Россия, Томск, ул. Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>

Шегай Людмила Валерьевна, врач-педиатр поликлиники №5, Детская городская больница №2; 634003, Россия, Томск, ул. Кривая, д. 31; kirika77@gmail.com

Моззхухина Мария Владимировна, аналитик управления координации научных исследований, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; rmapo@rmapo.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Stanislav I. Koshechkin, Cand. Sci. (Biol.), Director of Science, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>; St.Koshechkin@gmail.com

Vera E. Odintsova, Head of the Analytics Department, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odints@gmail.com

Vladimir A. Romanov, Clinical Research Manager, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7540-5884>

Anna S. Popenko, Cand. Sci. (Biol.), Bioinformatics, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8957-1835>

Olesya V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>; ole-pervishko@yandex.ru

Victoria G. Larina, Resident of the Department of Pediatrics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9698-3942>

Marina M. Fedotova, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with the course of Pediatric Diseases of the Faculty of Medicine, Siberian State University; 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>

Valeriya D. Prokopyeva, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics with the course of pediatric diseases of the Faculty of Medicine, Siberian State University; 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>

Lyudmila V. Shegai, Pediatrician of polyclinic No. 5, Children's City Hospital No. 2; 31, Krivaya St., Tomsk, 634003, Russia; kirika77@gmail.com

Maria V. Mozzhukhina, Analyst at the Office for the Coordination of Scientific Research, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; rmapo@rmapo.ru