

# Клиническое значение мультипробиотиков в ведении пациентов с инфекционной патологией

И.Н. Захарова✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, И.В. Бережная, К.К. Баранов, А.В. Горелов, К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, В.П. Новикова

На кафедре педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) им. Г.Н. Сперанского состоялся Экспертный совет, посвященный вопросам безопасной антибактериальной терапии, различным аспектам взаимодействия микробиоты и макроорганизма, и тому, какие перспективы это открывает для практического здравоохранения.

## Clinical significance of multiprobitotics in the management of patients with infectious pathology

Irina N. Zakharova✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, Irina V. Berezhnaya, Konstantin K. Baranov, Aleksandr V. Gorelov, Konstantin D. Ermolenko, Yuri V. Lobzin, Valeria P. Novikova

At the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMANPO) named after G.N. Speransky an Expert Council meeting was held to explore the issues of safe antibacterial therapy, various aspects of microbiota-microorganism interactions, and the possibilities that it opens up for health service practices.

### ПРОБЛЕМУ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕШАЕТ ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР МУЛЬТИПРОБИОТИКА

Широкий спектр вопросов, связанных с применением антибиотиков в лечении инфекционных заболеваний, был поднят на заседании Экспертного совета на тему «Клиническое значение мультипробиотиков в ведении пациентов с инфекционной патологией», состоявшегося в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой на кафедре педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). В мероприятии приняли участие ведущие российские специалисты – педиатры и инфекционисты. Модератором встречи выступила **Ирина Николаевна Захарова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

### ВРЕМЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Открывая мероприятие, профессор Захарова остановилась на актуальности проблемы антибиотикотерапии, подчеркнув, что ее последствия могут оказаться

достаточно серьезными. Она привела данные исследования Центрального института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, проведенного в ноябре 2021 г. В нем участвовали 2 725 человек с наибольшим преобладанием женщин.

Согласно полученным результатам, 70% россиян, принимавших антибиотики в последние полгода, делали это неправильно; они либо прерывали курс лечения, либо использовали антибактериальные препараты в качестве профилактики инфекции при боли в горле.

Также было установлено, что за последние 12 мес. антибиотики принимали более 50% участников исследования, причем половина из них занималась самолечением. При этом о рисках побочных эффектов, связанных с антибиотикотерапией, знали меньше половины участников. «В группу риска развития антибиотикорезистентности, по сути, вошли 43% респондентов», – констатировала профессор Захарова.

Чрезмерное потребление антибиотиков и связанный с ним рост антибиотикорезистентности – мировая проблема. На это указала **Ирина Владимировна Бережная**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. По оценкам аналитиков, в мире ежегодно



Ирина Николаевна Захарова

потребляется 70 млрд доз антибиотиков. С начала XXI в. глобальное потребление антибиотиков продолжает расти, а установленные суточные дозы их приема увеличились на 65% [1]. Прогнозы организации экономического сотрудничества и развития указывают на ожидаемый двукратный рост резистентности к 2035 г. по сравнению с 2005 г. В 2019 г. именно антибиотикорезистентная бактериальная условно-патогенная микрофлора стала причиной 1,27 млн смертей в мире [2]. Согласно экспертным оценкам, к 2050 г. количество смертей в год, вызванных устойчивостью к антибиотикам, в Северной Америке составит 317 тыс., в Европе – 390 тыс., в Латинской Америке – 392 тыс., в Африке, Азии – более 4 млн [3].

Сложившийся негативный тренд в полной мере затронул и Россию. Профессор Захарова привела результаты опроса, проведенного в 2022 г. в Томске среди родителей. Около 60% из них сообщили, что их дети принимали антибиотики при симптомах ОРВИ и гриппа, причем 80% родителей давали антибиотики по назначению врача. Что касается наиболее назначаемых антибиотиков, то пальму первенства в клинических рекомендациях держит амоксициллин. Далее идет комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой, доля которой составляет 11% [4].

### ШИРОКИЙ СПЕКТР НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

И.Н. Захарова обратила внимание на риски применения в раннем возрасте антибиотиков, отметив, что их прием может являться триггером в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Весьма показательны результаты проспективного, охватившего почти 20-летний период клинического исследования (КИ) с включением 500 тыс. новорожденных, которые были обнародованы в 2020 г. В КИ учитывалось количество проведенных курсов антибиотикотерапии и ее объем. Было показано, что у младенцев, получавших антибиотики в первые годы жизни, в дальнейшем возрастает заболеваемость болезнью Крона; риск увеличивается прямо пропорционально количеству курсов антибиотикотерапии. Эти данные имеют принципиальное значение, поскольку нарушение микробиоты толстой кишки – ключевой фактор развития ВЗК [5, 6]. Среди возможных нежелательных явлений, связанных с применением антибиотиков, профессор Захарова назвала антибиотико-ассоциированную диарею (ААД), диспептические расстройства, дисбиоз кишечника, кандидоз, риск *Clostridium difficile*-инфекции. Есть данные о том, что в течение 7 дней после применения антибиотиков по поводу инфекции верхних дыхательных путей заболеваемость острым средним отитом увеличивается в 2,6 раза.

Свое объяснение этим фактам предложил **Константин Константинович Баранов**, к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ



Ирина Владимировна Бережная

им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, доцент кафедры оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. По его словам, вышеупомянутые негативные последствия, скорее всего, связаны с особенностями профиля микробиоты как в носоглотке, так и в слуховой трубе. «Определенный дисбиоз со стороны носоглотки, аденоидной ткани и непосредственно слизистой слуховой трубы может увеличивать риск развития отита у ребенка, быть еще одной причиной очень высокой распространенности средних отитов у детей в реальной практике», – отметил он.

В свою очередь, И.В. Бережная обратила внимание на исследование,

в котором оценили состояние микробиоты носоглотки у 112 младенцев. Было показано, что у детей, перенесших большее количество респираторных инфекций на первом году жизни, наблюдалось отклонение траектории развития и созревания микробиоты. Дисбаланс микроорганизмов в носоглотке оказался тем фактором, из-за которого такие дети болели гораздо чаще остальных [7].

В другом КИ определяли частоту эпизодов диареи при назначении антибиотиков. Исследование проводилось в течение 11 мес. с участием 600 детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет, которые получали антибиотики по разным причинам, у 11% из них отмечалась антибиотико-ассоциированная диарея; при этом частота ААД была выше при назначении амоксициллина и комбинации антибиотиков [8, 9].

Первой линией защиты кишечника является слизь (муциновый слой) – физический барьер для патогенных бактерий и других антигенов. «Проведение антибактериальной терапии может вызвать изменение микробиоты (что изучалось как на животных, так и на людях) и деградацию муцинового слоя, приводя к воспалению стенки кишки», – сообщила эксперт. Прием пероральных антибактериальных препаратов, таких как нитрофураны, метронидазол, ампициллин, тетрациклин, хинолоны, противогрибковые лекарственные средства и защищенный аминопенициллин, приводят к нарушению моторной функции ЖКТ и к диарее с явлениями диспепсии в виде отрыжки, боли и вздутия живота. И.В. Бережная акцентировала внимание на пероральных антибиотиках широкого спектра действия, включая карбапенемы и метронидазол, которые при проведении массивной антибактериальной терапии вызывают антибиотико-ассоциированные повреждения кишки. В свою очередь, использование линкозамидов, редко – ампициллина, цефалоспоринов, карбапенемов и фторхинолонов зачастую приводит к развитию псевдомембранозного колита, который может очень быстро привести к летальному исходу.

«Последние данные очень тревожны, – сообщила эксперт. – Если раньше говорили о гибели 20% взрослых, здоровых людей, которым диагностировали псевдомембранозный колит, то сегодня уже говорят о 36%».

И.В. Бережная подробно остановилась на связи антибиотикотерапии и дисбиоза. В КИ было показано, что воздействие антибиотика разрушает микробиом кишечника за счет искоренения таксонов и уменьшения общего разнообразия. Дисбиоз, вызванный антибиотикотерапией, в дальнейшем может воздействовать на функцию кишечного барьера, экспрессию генов и эпигенетические модификации, открыть ниши для патогенных бактерий, в итоге меняя местные и системные иммунные ответы. Дисбиоз, предположительно, является ключевым механизмом, лежащим в основе антибиотико-ассоциированных заболеваний [1]. ААД, вызванная дисбиозом кишечника, может развиваться через 8 нед. после отмены антибиотиков у каждого четвертого пациента даже при его однократном использовании.

При этом значительная часть всех ААД и практически все псевдомембранозные колиты обусловлены *Clostridium difficile*- (*C. difficile*) инфекцией. Это заболевание развивается при нарушении состава кишечного микробиома с избыточной колонизацией токсигенными штаммами. Большинство штаммов *C. difficile* продуцирует 2 основных токсина – *cdtA* и *cdtB*, но особого внимания заслуживает бинарный токсин (CDT), кодируемый генами *cdtA* и *cdtB* и действующий тяжелее, чем один из токсинов. Он обнаруживается в 40% случаев псевдомембранозного колита, а также антибиотико-ассоциированного повреждения кишки, связанного с клостридиозом. По имеющимся сегодня данным, токсигенность штаммов в большей степени (в 65%) связана именно с бинарным токсином. И.В. Бережная сообщила об эксперименте, проведенном в 2018 г., в котором выяснилось, что при появлении штаммов *Clostridium difficile*, отрицательных к токсину А и положительных к токсину В, лечение должно быть таким же, как и в случае 2 токсинов [10]. «Невозможность вылечить клостридиозную инфекцию как раз связана с тем, что образующиеся т. н. микротубулярные протрузии задерживают клостридии внутри кишки, и они прекрасно там живут и продуцируют токсин», – отметила И.В. Бережная, сославшись еще на одну работу ученых [11].

Говоря о влиянии антибиотиков, эксперт отметила, что уменьшение разнообразия бактерий не обязательно означает уменьшение их количества в целом. По мере того как чувствительные к антибиотикотерапии бактерии уничтожаются, устойчивые к антибиотикам бактерии размножаются и занимают их место. Это подтвердило исследование с участием пациентов, получавших антибиотики широкого спектра действия. Как оказалось, лечение бета-лактамами в течение 7 дней увеличило микробную нагрузку в образцах фекалий в 2 раза, но метаболическая активность бактерий полностью изменилась [12]. И.В. Бережная также отметила негативное влияние антибиотиков на иммунитет [13, 14].

И.В. Захарова, говоря о значимости нарушений микробиоты, констатировала рост случаев астмы, аллергии, развития болезни Крона, рассеянного склероза, сахарного диабета 1-го типа (СД1), т. е. целого ряда аутоиммунных заболеваний. По ее словам, среди последствий антибиотикотерапии одно из первых мест занимает ожирение:

уменьшается содержание бактерий *Bacteroides* с увеличением количества бактерий семейства *Firmikutes*, что приводит к нарушению метаболизма липидов. Ожирение является очень серьезной проблемой. Согласно экспертным оценкам, к 2030 г. от него будет страдать половина населения России. При этом особую опасность ожирение представляет для мальчиков, на что должно быть обращено пристальное внимание педиатров.

На сегодняшний день доказано, что микробиота моделирует фенотип ожирения, обеспечивая повышение уровня усвоения энергии в процессе ферментации сложных полисахаридов, поступающих с пищей [15]. Происходит накопление генов, кодирующих зондирование и ферментацию полисахаридов пищи, транспорт моно- и олигосахаридов в клетки [16].

## В ФОКУСЕ ИССЛЕДОВАНИЙ – ПРОБИОТИКИ

Согласно исследованию «Антибиотики как основные нарушители микробиоты кишечника», опубликованному в 2020 г., лидирующие позиции занимают ААД, *C. difficile*-ассоциированная диарея и *Helicobacter pylori* (Нр-инфекция). *H. pylori* – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка человека, которой был посвящен целый ряд исследований. В них было показано, что эрадикация Нр может иметь как положительные, так и отрицательные последствия. С одной стороны, восстанавливается состав микробиоты в соответствии с Нр-отрицательным контролем. С другой стороны, появляются изменения в составе микробиоты, которые могут негативно повлиять на хозяина в отдаленной перспективе. Исследователи особо отмечали роль пробиотиков. В частности, сообщалось, что стратегия эрадикации Нр, сочетающая пробиотики (*S. boulardii*) с тройной терапией, была более эффективной и имела лучший профиль побочных эффектов, чем плацебо, или отсутствие вмешательств плюс тройная терапия. В другом КИ отмечалось, что скорость исчезновения Нр-инфекции оказалась гораздо выше, а рецидив был ниже в группе пациентов, принимавших пробиотик. Еще в одной работе выяснилось, что добавление пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, к эрадикационной терапии Нр связано с улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению с лечением без пробиотиков. И наконец, в метаанализе было показано, что у пациентов, получавших антибиотикотерапию для эрадикации Нр, прием пробиотических добавок (*L. acidophilus* L. casei DN-114001, *L. gasseri* и *Bifidobacterium infantis* 2036) был связан со значительно более высокими показателями эрадикации по сравнению с контрольной группой (без добавления к терапии пробиотиков) [17].

Многие исследования, проведенные *in vivo* и *in vitro*, показали, что лактобациллы и бифидобактерии обладают отличной антиокислительной способностью, обеспечивая определенную степень защиты от окислительного стресса [18]. Поэтому вопрос о необходимости использовать пробиотические комплексы важен с точки зрения как токсинообразования, так и токсикологии микробиоты в целом.

Целая группа исследований свидетельствует о необходимости использовать пробиотические штаммы совместно с антибиотиками, чтобы защитить кишку от негативного воздействия последних. В частности, отмечается, что белок, связывающийся с поверхностью коллагена, продуцируемый *L. fermentum* RC-14, ингибирует адгезию *Enterococcus faecalis* 1131 к эпителиальным клеткам [19]. Исследования показали, что добавка *L. johnsonii* BS15 уменьшала окислительный стресс, вызванный диетой с высоким содержанием жиров, и изменяла соотношение кишечных Firmikutes/Bacteroides у мышей [20].

Пробиотик, содержащий *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei* и *Lactobacillus delbrueckii*, увеличивал содержание бактерий, таких как *Prevotella* и *Oscillibacter*, проявляющих противовоспалительную активность в кишечной микробиоте крыс [21]. Потребление *B. longum* BB536 изменяло содержание биотина в просвете кишечника и метаболизм бутирата за счет изменения кишечной микробиоты [22]. Также выяснилось, что 28 дней перорального приема *B. bifidum* ATCC 29521 значительно улучшили экосистему кишечного тракта мышей BALB за счет увеличения количества пробиотических бактерий и уменьшения нежелательных бактериальных популяций [23].

## ДОКАЗАНО ПРАКТИКОЙ

Микробиом-сберегающий подход к системной антибиотикотерапии стал темой выступления **Александра Васильевича Горелова**, академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Он поделился собственными данными проведенного 5 лет назад исследования, целью которого являлась оценка способности мультипробиотического препарата нивелировать риск желудочно-кишечных расстройств на фоне антибактериальной терапии у детей, а также его влияния на характер течения заболевания. Под наблюдением в стационаре находились 148 детей двух возрастных категорий: от 1 года до 3 лет и от 3 до 7 лет с бактериальными осложнениями острых респираторных инфекций в среднетяжелой форме: отиты, тонзиллиты, у 2/3 из них была диагностирована пневмония. Согласно действующим клиническим рекомендациям, все пациенты получали системную антибактериальную терапию. До начала антибактериальной терапии, после ее окончания и через 2 нед. после того, как антибиотики были отменены, проводилось изучение микробиома с использованием 16S гибридного анализа – метода секвенирования ДНК по фрагменту гена *16S рРНК*, являющегося «золотым стандартом» идентификации микроорганизмов.

Каждая из возрастных групп была рандомизирована на 2 подгруппы – на получавшую пробиотик дополнительно к основной терапии и на контрольную. Так,



Александр Васильевич Горелов

одна подгруппа детей раннего возраста получала антибиотик плюс препарат Бак-Сет Беби, а другая, равная по численности, – только антибактериальный препарат. Аналогичная схема применялась и у детей старшего возраста от 3 до 7 лет. Первая подгруппа получала антибиотик с препаратом Бак-Сет Форте, вторая была контрольной.

«На первом этапе исследования мы сразу предусмотрели, что пробиотик назначается не только на весь период использования антибактериального препарата, но и в течение 2 нед. после отмены антибактериального препарата», – подчеркнул академик Горелов.

Он также сообщил, что изначально группы были статистически сопоставимы по частоте стула, его оценке по Бристольской шкале, возрасту, а также характеристикам микробиоты до начала терапии. В ходе исследования ежедневно проводилась оценка частоты и характера стула по Бристольской шкале.

Выяснилось, что через 7 дней применения антибактериальной терапии у 56% детей от 1 года до 3 лет в подгруппе сравнения отмечалась диарея, тогда как в основной подгруппе этот показатель составил 7,4%. Запоры наблюдались у 15% и у 22,2% соответственно. Стул был в норме у 29% детей в подгруппе сравнения и более чем у 70% детей, получавших пробиотик вместе с приемом антибиотика. Через 14 дней после завершения антибактериальной терапии количество детей с жидким стулом значительно уменьшилось в обеих подгруппах. При этом в подгруппе сравнения увеличился процент детей с запорами после отмены антибактериальной терапии. Стул восстановился у 96% пациентов в основной подгруппе и у 70% – в подгруппе сравнения. В исследовании было показано, что у детей от 1 года до 3 лет, которые получали антибактериальную терапию плюс Бак-Сет Беби, частота развития диареи была в 11 раз меньше, чем в группе сравнения. Что касается детей в возрасте от 3 до 7 лет, то у них частота развития диареи также была довольно существенно (в 3,1 раза) меньше.

Кроме того, исследовался кишечный микробиом. Изучались альфа- и бета-разнообразие, были представлены тепловые карты, подсчитан индекс Шеннона. Выяснилось, что Бак-Сет сохраняет микробиоту кишечника во время антибиотикотерапии. В подгруппе, которая получала антибиотик и пробиотик, независимо от того, были это дети раннего или старшего возраста, на фоне антибактериальной терапии микробиом практически не страдал. Через две недели наблюдения, когда пациенты продолжали получать только пробиотик, показатели, характеризующие микробиоту, оказались выше по сравнению с исходными. «Иная ситуация наблюдалась у детей, получавших только антибактериальный препарат, – подчеркнул эксперт. – К моменту завершения лечения было отмечено резкое снижение альфа-разнообразия и рост числа энтерококков. Через две недели после проведения антибиотикотерапии происходил медленный, но неполный возврат к исходным показателям».

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие также о воздействии пробиотической терапии на длительность симптомов интоксикации при ОРВИ. Выраженность интоксикации была ниже у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, получавших вместе с антибиотиком и препарат Бак-Сет Беби. Более того, данная схема лечения оказала позитивное влияние и на сроки купирования симптомов интоксикации при пневмонии. Кроме того, различались сроки нормализации температуры (в подгруппе сравнения в первые сутки она снизилась на 19%, а в основной подгруппе – на 37%). Быстрее наступало в основной подгруппе и улучшение аппетита. При этом не были зафиксированы нежелательные побочные явления и негативные реакции на проводимую терапию [24, 25].

Подводя итоги сказанному, академик Горелов предложил широко использовать в терапевтической практике следующую схему лечения: с первого дня антибактериальной терапии давать пациенту Бак-Сет Беби или Бак-Сет Форте, а после отмены антибактериального препарата, в течение как минимум 2 нед., проводить монотерапию мультипробиотиком.

Эксперт выделил целый ряд преимуществ указанных пробиотиков:

- состав (7 и 14 штаммов) обеспечивает необходимое микробное разнообразие;
- повышение биологической активности происходит за счет синергии разных видов бактерий;
- возможность выбора для заселения наиболее адекватными видами микроорганизмов;
- не требуется хранение в холодильнике;
- разрешено применять с рождения (Бак-Сет Беби);
- удобство применения – 1 раз в день;
- все бактерии в составе пробиотиков Бак-Сет кислотоустойчивы;
- препараты не содержат лактозу;
- все бактерии паспортизованы, генетически и метаболически стабильны, не несут генов антибиотикорезистентности;
- большая клиническая доказательная база, в т. ч. наличие прямых сравнительных исследований.

## ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Роли пробиотиков при острых кишечных инфекциях у детей посвятил свое выступление **Константин Дмитриевич Ермоленко**, д.м.н., заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности ФНКЦ инфекционных болезней ФМБА России, заведующий научно-исследовательским отделом кишечных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней. Он подробно остановился на ротавирусной инфекции (РВИ), отметив, что в 2022 г. на нее приходилась почти половина случаев (49%)



Константин Дмитриевич Ермоленко

острой кишечной инфекции установленной этиологии. РВИ – это ключевая проблема в отношении детей младшей возрастной группы, но в то же время остающаяся актуальной и для пациентов более старшего возраста.

Эксперт отметил, что речь идет об инфекции с ненулевой летальностью. «Но в России сильная педиатрическая служба, и дети очень редко умирают от РВИ, – сообщил он. – Однако это не уменьшает значимость данного заболевания. В нашей практике случаются тяжелые формы ротавирусной инфекции, и мы помогаем таким детям, своевременно осуществляя жизнеспасующую терапию». По его словам, триггерная роль ротавируса при его тяжелых формах становится все более значимой в запуске целого ряда заболеваний. Такие дети попадают потом в группу пациентов с различными гастроэнтерологическими заболеваниями, с целиакией, с разными формами аутоиммунной патологии и т. д. Выявляется огромное количество гипертрансаминаземий. Ротавирусный гастроэнтерит, помимо классических проявлений кишечной инфекции, характеризуется вирусемией, попаданием вируса в кровоток с поражением различных органов и систем. Затрагивается сердечно-сосудистая система, потенциально – центральная нервная система, а также печень.

К.Д. Ермоленко отдельно остановился на внекишечных проявлениях РВИ, сообщив, что распространенность и характер осложнений были оценены у 648 детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет, госпитализированных с этим инфекционным заболеванием. Выяснилось, что частота встречаемости гепатомегалии на фоне ротавирусной инфекции составила 53,3%, гепатоспленомегалии – 33,3%, увеличения размеров поджелудочной железы – 6,7%, уплотнения стенок чашечно-лоханочной системы почек – 33,3%, анемии – 10%, пневмонии – 6%, вероятного миокардита – 18% [26].

По словам эксперта, существенное место в структуре внутрибольничных переводов занимают судороги, связанные с РВИ. Результаты МРТ, выполненной корейскими специалистами, указали на целый ряд неврологических проявлений РВИ. Таким образом, возбудитель заболевания потенциально может приводить

к формированию некротизирующей энцефалопатии, церебеллитов.

Что касается лечения РВИ, то оно имеет несколько направлений. Основными являются: патогенетическая терапия (регидратация, цитомукопротекция, диетотерапия), этиотропная терапия (иммунотерапия, применение интерферонов и их индукторов), коррекция дисбиоза (применение пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков).

К.Д. Ермоленко отметил особую заинтересованность врачей в поиске и появлении препаратов, способных блокировать репликацию вируса. С этой точки зрения представляет интерес китайское исследование, направленное на

выявление факторов, которые могут влиять на репликацию возбудителей ротавируса. Исследователями были выделены несколько классов препаратов, повышающих барьерную функцию кишечника. Возглавляет список класс пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GG, или LGG, а также бифидобактерии, лактобактерии, ацидофильные лактобактерии и лактобактерии Реутери. Эти препараты регулируют иммунный ответ организма, эффективно блокируя ротавирусную инфекцию за счет прямого взаимодействия с вирусом. Далее идут классы ингибиторов энкефалиназа (ENS), ингибиторов Cl-каналов, антагонист рецепторов 5-HT и т. д. [27]. «Безусловно, пробиотики принципиально изменили наше видение многих процессов, – констатировал К.Д. Ермоленко. – Пробиотический препарат – конкурент патогенной флоры, попадая в кишечник, он ее вытесняет».

Однако, по его словам, в настоящее время существенно изменилась философия назначения пробиотиков. Их действие должно быть направлено на усиление ферментативной активности, на решение проблемы первичной и вторичной лактазной недостаточности. Кроме того, это должно быть иммуностропное средство, способное изменять местные механизмы иммунного ответа. И конечно, пробиотик должен создавать условия для восстановления нормальной кишечной микробиоты.

Эксперт сообщил, что Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, членом которого он является, подготовило методические рекомендации по применению пробиотиков, уделив особое внимание синергизму штаммов. Разные пробиотические штаммы значительно усиливают эффекты друг друга: способствуют более эффективному заселению пищеварительного тракта дружественными микроорганизмами, повышают метаболическую активность. «Это ключевые эффекты, которые необходимо учитывать, – подчеркнул К.Д. Ермоленко. – С этой точки зрения пробиотики очень важно встраивать в концепцию общей терапии кишечных инфекций. Она должна включать регидратацию, назначение сорбентов и, безусловно, пробиотиков, доказавших свою клиническую эффективность».

Таким препаратом является мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет, который останавливает диарею, воздействуя на все звенья патогенеза и позволяя решать сразу несколько задач. Во-первых, он нейтрализует возбудителя: конкурирует за питательные вещества и места адгезии, стимулирует продукцию муцина, прекращает действия токсинов. Во-вторых, повышает иммунитет: активирует макрофаги, увеличивает производство иммуноглобулинов класса А (IgA) – местно и системно. В-третьих, уменьшает лактазную недостаточность: *L. acidophilus*, *St. thermophilus* переваривают избыток лактозы. В-четвертых, восстанавливает микрофлору: продуцирует КЖК, нормализует pH среды, берет на себя функции микрофлоры, пока та восстанавливается.

Эксперт сообщил о результатах КИ, в котором сравнивали действие препаратов Бак-Сет (Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте) с одним из эффективных моноштаммовых пробиотиков. Оценивались длительность и выраженность клинических симптомов (диарея, рвота, лихорадка, боль

в животе), а также состояние микробиоты кишечника. В КИ было включено 294 пациента с РВИ в возрасте от 1 года до 7 лет, рандомизированных на 4 группы в зависимости от возраста и назначаемого пробиотика. Все пациенты получали комплексную терапию РВИ, включавшую лечебную диету, оральную регидратацию, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами (стационарные пациенты), прием энтеросорбента (лигнин гидролизный), симптоматическую терапию согласно действующим клиническим рекомендациям. Первая группа детей (от 1 года до 2 лет), помимо комплексной терапии, получала препарат Бак-Сет Беби (1 саше в день), вторая группа (3–7 лет) – Бак-Сет Форте (1 капсула в день).

Третья (1–2 года) и четвертая (3–7 лет) группы дополнительно к комплексной терапии получали пробиотик Энтерол, содержащий 250 г лиофилизата *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745.

К.Д. Ермоленко отметил значимость полученных результатов. Исследование показало, что оба препарата (моно- и мультиштаммовый) влияли на ведущий клинический симптом ротавирусной инфекции – водянистую диарею, однако Бак-Сет показал более значимую способность купировать частоту стула и его консистенцию: уже на 2-е сут. терапии у пациентов, получавших мультиштаммовый пробиотик, выявлено достоверное снижение частоты стула до  $3,2 \pm 0,3$  раза в сутки ( $p = 0,031$ ). В то же время в группе, в которой применяли моноштаммовый пробиотик (*Saccharomyces boulardii*), значимых изменений в этот период инфекционного процесса выявлено не было ( $4,3 \pm 0,6$  раза в сутки;  $p > 0,05$ ). Изменения консистенции стула также выявили более значимые изменения в группе Бак-Сета: на вторые сутки жидкий стул был купирован у 56,1% пациентов, тогда как на фоне приема Энтерола – у 40,8%. К 3-м сут. лечения различия между группами усилились: в группе Бак-Сета частота стула составила  $2,6 \pm 0,3$  раза в сутки, что было статистически значимо ниже, чем в группе, получавшей моноштаммовый пробиотик ( $3,5 \pm 0,3$  раза в сутки);  $p < 0,05$ .

«В ходе исследования получен значительный эффект, который нужно учитывать в практической деятельности, – подчеркнул эксперт. – Быстрое купирование диареи важно, поскольку оно очень сильно влияет на выраженность дегидратационного синдрома. У пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, уменьшение симптомов диареи позволяет продолжать лечение, оставаясь дома». Серьезного внимания также заслуживает уменьшение интоксикационных явлений, что отмечалось в отношении выраженности лихорадки. Использование препаратов Бак-Сет позволяло добиться нормальной температуры быстрее (почти на сутки), чем применение моноштаммового пробиотика. Кроме того, было показано, что длительность таких симптомов, как боли в животе, тошнота, сниженный диурез, была существенно ниже (в 1,5–2 раза) в группах пациентов, принимавших Бак-Сет, чем у лиц, получавших Энтерол [28]. «Безусловно, мы видим, что эффекты комбинации лакто- и бифидобактерий оказывают позитивное воздействие на моторику, по всей видимости, на висцеральную гиперчувствительность, и по большому счету

пациенты легче переносят кишечные инфекции, – отметил К.Д. Ермоленко. – Это мы наблюдали как в группах стационарного, так и амбулаторного лечения. Быстрее нормализуется стул, становится меньше проявлений тошноты, а также диспепсические явления. При острой диарее в детском возрасте критично важно быстро купировать диарею (косвенный признак обезвоживания) восстанавливался достоверно быстрее в группах пациентов, получавших мультипробиотик Бак-Сет». Не менее любопытные данные были получены при изучении состояния кишечной микробиоты у детей с ОРВИ. У пациентов, принимавших моноштаммовый пробиотик (*Saccharomyces boulardii*), выявлены достоверное снижение количества *Bifidobacterium spp.* ( $p = 0,036$ ), а также тенденция к увеличению уровня *Escherichia coli* ( $p = 0,096$ ) по сравнению с нормативными данными, что может указывать на недостаточную коррекцию дисбиотических сдвигов. В то же время у групп пациентов, получавших мультиштаммовый пробиотик, на 7-е сут. лечения отмечено статистически значимое повышение уровня ключевых компонентов здоровой микробиоты: *Lactobacillus spp.* ( $p = 0,021$ ), *Bifidobacterium spp.* ( $p = 0,047$ ), *F. prausnitzii* ( $p = 0,044$ ) и *B. thetaiotaomicron* ( $p = 0,049$ ). Полученные данные свидетельствуют о более выраженной нормализующей активности мультиштаммового пробиотика по отношению к индигенной микрофлоре кишечника в сравнении с моноштаммовым препаратом [28].

В заключение эксперт отметил: «Пока мы не будем вакцинировать всех детей, пока не будем использовать пробиотики вместе с антибактериальными препаратами, и пока нам не удастся сформировать единомыслие с хирургами и акушерами в отношении значимой роли пробиотиков, мы будем сталкиваться вновь и вновь с тяжелыми последствиями инфекционных заболеваний у детей».

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОРВИ

На роли пробиотиков в лечении инфекционных заболеваний сфокусировал внимание участников встречи к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, доцент кафедры оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-оториноларинголог **Константин Константинович Баранов**, выступивший с сообщением на тему «Управление микробиотой при ОРВИ».

Эксперт отметил, что первая реакция организма на внедрение возбудителя ОРВИ – запуск врожденного иммунного ответа, который обеспечивает распознавание и элиминацию патогенов после их проникновения в организм и самую первую защиту слизистой оболочки. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) – главная защита всех слизистых оболочек организма от инфекции; он присутствует в любых



Константин Константинович Баранов

слизистых выделениях (респираторный эпителий, ЖКТ, слеза, слюна, молозиво и т. д.). Недостаток sIgA клинически проявляется высокой восприимчивостью к инфекциям, в т. ч. вирусной природы, входными воротами которых выступают слизистые оболочки. Известно, что sIgA атакует вирус еще до того, как тот проникнет в клетки; он препятствует фиксации, проникновению, размножению вирусов в клетках.

Важная защитная роль также отводится интерферону, который вырабатывается лимфоцитами крови и самими клетками, пораженными вирусом, и является активным противовирусным агентом. Интерферон блокирует размножение вируса в пораженных клетках и заражение новых. Защищенная им клетка становится непригодной для дальнейшего размножения вируса. К интерферону не возникает резистентности, т. к. он действует на противовирусную активность самой клетки, и действие его неспецифично. И здесь важно отметить связь sIgA и интерферонов, активно представленных на слизистой оболочке, с профилем микробиоты, которая существенно изменяется при респираторных заболеваниях. В связи с этим велика роль пробиотиков, способных модулировать нормальный микробный фон и оказывающих благотворное влияние на иммунитет хозяина, в т. ч. мукозальный. Применение пробиотиков при респираторных инфекциях – одно из самых перспективных направлений.

К.К. Баранов подробно остановился на одном из представителей группы пробиотиков Бак-Сет – Бак-Сете Колд/Флю, у которого в составе 17 видов бактерий, нацеленных на укрепление иммунитета. Как и в других препаратах Бак-Сет, все штаммы бактерий, используемые в Бак-Сете Колд/Флю, прошли процесс секвенирования и идентифицированы на уровне генов. «Бактерии генетически стабильны, безопасны и работают предсказуемо хорошо всегда! – подчеркнул эксперт. – Помимо непосредственно пробиотического действия, они способствуют усилению защитных свойств иммунитета, повышению резистентности слизистой оболочки, нормализации микробиома не только в кишечнике, но и на слизистых респираторного тракта. Следует отметить, что такой эффект препарата Бак-Сет Колд/Флю обусловлен его уникальным составом и высоким качеством микробных штаммов».

Клинически доказана эффективность применения данного иммунопробиотика с первых дней острой респираторной инфекции для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания. Эксперт привел результаты КИ с участием 82 детей с диагностированной ОРВИ и наблюдавшихся амбулаторно. Участники исследования были рандомизированы на две группы: основная группа, включавшая 45 детей, получала, наряду с симптоматическим лечением (промывание носа морской водой и жаропонижающие средства при

температуре выше 38,5 °С), Бак-Сет Колд/Флю по 2 капсулы (8 x 10<sup>9</sup> КОЕ) 1 раз в день в течение 7 дней. Группа сравнения, состоящая из 37 детей, – только симптоматическое лечение в течение того же времени. В КИ было показано, что иммунопробиотик позволяет значимо сократить продолжительность и выраженность симптомов ОРВИ, что подтверждалось динамикой гипертермии, воспалительного процесса с определением маркеров воспаления в крови, а также уровнем IgA сыворотки. Так, средняя продолжительность лихорадки у детей группы Бак-Сет Колд/Флю в 52% случаев составила 3 дня, а к 5-му дню температура нормализовалась у всех пациентов, тогда как 19% детей, находящихся на симптоматической терапии, продолжали лихорадить спустя 5 дней. Кроме того, иммунопробиотик значительно снижал максимальные значения температуры тела больного ребенка: в группе Бак-Сет Колд/Флю – до 37,4 °С, а в группе сравнения – до 38,7 °С. Также отмечено купирование воспалительного процесса: уровни эозинофилов, моноцитов, лейкоцитов и лимфоцитов оказались существенно ниже в группе Бак-Сет Колд/Флю по сравнению с группой сравнения.

Что очень показательно, доля детей с нормальным уровнем сывороточного IgA была выше после приема препарата Бак-Сет Колд/Флю. Данный показатель в группе Бак-Сет Колд/Флю составил 83% среди детей 2,5 лет и 68% – среди детей 6–10 лет, тогда как в группе сравнения – 61% и 51% соответственно.

Еще одним важным результатом КИ является значительно более низкая доля детей в группе Бак-Сет Колд/Флю, повторно заболевших в течение 1 мес., – 20%. В группе сравнения этот показатель был в 3 раза выше и составил 60% [29].

«Принимая препарат Бак-Сет Колд/Флю, дети болеют легче и выздоравливают быстрее», – подчеркнул К.К. Баранов.

Большой практический интерес представляет КИ, проведенное на базе 2 клинических центров в Краснодаре и Томске в 2024 г. В него были включены 234 ребенка в возрасте от 2 до 7 лет с диагнозом «Острая респираторная инфекция», рандомизированные на 2 группы: группа пациентов, принимавших симптоматические препараты плюс Бак-Сет Колд/Флю (111 детей), и группа сравнения, получавшая только симптоматическую терапию, в которую входили 123 ребенка.

Отмечалось, что назначение иммунопробиотика в 3,4 раза снижало риск бактериальных осложнений ОРВИ и, соответственно, необходимости антибиотикотерапии. Доля детей с осложнениями ко 2-му визиту составила 5% в группе Бак-Сет Колд/Флю, 17% – в группе сравнения. Также было отмечено, что Бак-Сет Колд/Флю сокращает длительность и облегчает тяжесть лихорадки. В день скрининга температура тела детей в обеих группах составляла 38,1 °С. На третий день лечения в группе Бак-Сет Колд/Флю она снизилась до 36,9 °С,

а в группе сравнения – до 37,4 °С. В день выписки температура составила 36,7 °С и 36,8 °С соответственно [30].

«Включение в схему лечения мультипробиотика Бак-Сет Колд/Флю уменьшает необходимость назначения антибиотикотерапии, а, следовательно, предупреждает формирование антибиотикорезистентности, – отметил К.К. Баранов. – Это действительно очень важно в ежедневной практике и врача-педиатра, и врача-оториноларинголога».

Подтверждают целесообразность внедрения мультипробиотика в схемы лечения инфекционных заболеваний и результаты КИ, проведенного при участии докладчика. В исследование были включены пациенты с лор-патологиями, которые по показаниям получали системную антибактериальную терапию. Было установлено, что при использовании качественных пробиотиков, наряду с системной антибактериальной терапией, достигается более полный и стабильный эффект и выражено снижаются риски антибиотик-ассоциированных процессов – нередкая проблема в т. ч. в практике оториноларинголога [31]. «Поэтому все препараты группы Бак-Сет как для детей, так и для взрослых активно интегрируются в практику и педиатра, и терапевта, и врача общей практики, ну и, конечно, оториноларинголога, – подчеркнул К.К. Баранов. – У врачей появились новые возможности благодаря уникальному набору различных микроорганизмов, которые входят в состав данных средств. Это то, чем мы можем пользоваться сегодня и будем применять в будущем. Данный подход должен стать основой в рамках профилактики и лечения различных заболеваний».

## ЭКСПЕРТЫ ДОСТИГЛИ ПОЛНОГО КОНСЕНСУСА

По окончании выступлений состоялась дискуссия по поводу рисков, связанных с применением антибиотиков, и роли пробиотиков в решении проблемы антибиотикотерапии.

**Юрий Владимирович Лобзин**, академик РАН, д.м.н., профессор, почетный президент ФНКЦ инфекционных болезней ФМБА России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава и ФМБА России, констатировал, что проблема антибактериальной терапии и ее последствий – одна из важнейших проблем в клинической медицине. «Новый антибиотик – новая резистентность, – отметил он. – И здесь выход заключается именно в том, чтобы поддержать собственную микрофлору организма. Ограничить или отказаться от выписки антибиотиков в реальной практике невозможно. Да и при отказе результат все равно будет невысоким. Это связано с тем, что только 25% всех антибиотиков используются в медицине, а 75% – в сельском хозяйстве и в животноводстве. Мы получаем их с молоком,



Юрий Владимирович Лобзин

с яйцами, с мясом и т. д. В этой ситуации самое разумное – сделать акцент на нормализацию и поддержку микрофлоры. Нужно использовать тех же микробов в борьбе с явлениями антибактериальной резистентности и с негативными последствиями антибиотикотерапии. По словам академика, когда-то с этой целью применяли бифидо- и лактобактерии. Но сейчас появились данные доказательной медицины о том, что более значимый клинический результат достигается при использовании мультипробиотиков. Причем эффекты мультипробиотических препаратов подтверждены как при проведении АБ-терапии, так и при ОРВИ и при острых кишечных инфекциях. Поэтому сегодняшняя дискуссия, обсуждение проблемы участниками Экспертного совета обязательно должно закончиться выработкой проекта методических рекомендаций по применению именно мультипробиотиков при ведении пациентов с инфекционной патологией.

Академик **Александр Васильевич Горелов** призвал к накоплению новых научных знаний, касающихся применения пробиотиков. Сам подход необходимо продвигать в разных областях медицины, доказывать его эффективность и безопасность. По его словам, самые активные в применении пробиотиков врачи – это педиатры. Но и они нуждаются в новых фактических данных, не говоря уже о терапевтах и других специалистах.

**Валерия Павловна Новикова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского



Валерия Павловна Новикова

университета, предложила обратить внимание на исследования, которые компания-производитель Бак-Сета инициировала на территории Российской Федерации, подчеркнув, что их отличает особое направление – сравнительное. «И при кишечных инфекциях, и при коликах мы оценивали разные стратегии, сравнивали монопробиотики с мультипробиотиками, – сообщила она. – И как в случае с кишечными инфекциями оказалось, что Бак-Сет эффективней, чем *S. boulardii*, так и у нас в случае с коликами доказанный и рекомендованный штамм *Lactobacillus reuteri* показал худшие результаты, чем Бак-Сет Беби. Именно поэтому необходимо хорошо организованные плацебо-

контролируемые исследования. Это могло бы стать основой для перевода препаратов Бак-Сет из категории БАД в лекарственные средства и расширить возможности его применения в т. ч. в стационарах.

В свою очередь, **И.Н. Захарова** поблагодарила компанию-производителя мультипробиотиков линейки Бак-Сет за проведение необходимых КИ, отметив важность полученных в них результатов. По итогам работы Экспертного совета принято консенсусное решение о формировании методических рекомендаций по применению мультипробиотика Бак-Сет в ведении детей с инфекционной патологией. Также в качестве перспективного направления работы эксперты рассмотрели возможность включения Бак-Сета в клинические рекомендации при антибактериальной терапии, диареях различной этиологии и младенческих коликах.



Поступила / Received 05.02.2022  
Принята в печать / Accepted 20.02.2022

## Список литературы / References

- Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1092–1103. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1706425>.
- Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;400(10358):1102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02653-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02653-2).
- O'Neill J. *The Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. 2014.
- Федотова ММ, Акперов ЭГ, Елисеев ВЮ, Костяева МЯ, Олениус ДД, Киселева АЛ и др. Антибиотикотерапия при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: что знают родители об антибиотиках и антибиотикорезистентности? *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):85–92. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-85-92>.
- Fedotova MM, Akperov EG, Eliseev VYu, Kostyaeva MYa, Olenius DD, Kiseleva AL et al. Antibiotic therapy for acute respiratory viral infections in children: what do parents know about antibiotics and antibiotic resistance? *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-85-92>.
- Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49–54. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.219683>.
- Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):513–522. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.513>.
- Bosch AATM, de Steenhuijsen Pijters WAA, van Houten MA, Chu MLJN, Biesbroek G, Kool J, et al. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(12):1582–1590. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0554OC>.
- Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004>.
- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3(5):563–578. <https://doi.org/10.2217/17460913.3.5.563>.
- King AM, Mackin KE, Lyras D. Emergence of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* strains: epidemiological and clinical considerations. *Future Microbiol*. 2015;10(1):1–4. <https://doi.org/10.2217/17460913.10.1.1>.
- Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, van Ham M, Rohde M, Hardt WD et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000626. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000626>.
- Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, Garcia Cors M, Santiago A et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>.
- Tu P, Chi L, Bodnar W, Zhang Z, Gao B, Bian X et al. Gut Microbiome Toxicity: Connecting the Environment and Gut Microbiome-Associated Diseases. *Toxics*. 2020;8(1):19. <https://doi.org/10.3390/toxics8010019>.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol*. 2010;156(11):3216–3223. <https://doi.org/10.1099/mic.0.040618-0>.
- Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A, Bruckner-Kardoss E. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. *Lab Anim Sci*. 1983;33(1):46–50. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6834773>.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>.

17. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>.
18. Nowak A, Paliwoda A, Błasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(21):3456–3467. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1494539>.
19. Heinemann C, van Hylckama Vlieg JE, Janssen DB, Busscher HJ, van der Mei HC, Reid G. Purification and characterization of a surface-binding protein from Lactobacillus fermentum RC-14 that inhibits adhesion of Enterococcus faecalis 1131. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;190(1):177–180. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09282.x>.
20. Feng T, Wang J. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1801944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801944>.
21. Li F, Duan K, Wang C, McClain C, Feng W. Probiotics and Alcoholic Liver Disease: Treatment and Potential Mechanisms. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:5491465. <https://doi.org/10.1155/2016/5491465>.
22. Sugahara H, Odamaki T, Fukuda S, Kato T, Xiao JZ, Abe F et al. Probiotic Bifidobacterium longum alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci Rep*. 2015;5:13548. <https://doi.org/10.1038/srep13548>.
23. Wang BG, Xu HB, Wei H, Zeng ZL, Xu F. Oral administration of Bifidobacterium bifidum for modulating microflora, acid and bile resistance, and physiological indices in mice. *Can J Microbiol*. 2015;61(2):155–163. <https://doi.org/10.1139/cjm-2014-0694>.
24. Горелов АВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста с острыми респираторными инфекциями, требующими применения антибактериальных препаратов. *Медицинский совет*. 2019;(17):208–216. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-208-216>.
25. Gorelov AV, Melekhina EV, Sidelnikova ES. Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):208–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-208-216>.
26. Горелов АВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *ПМЖ*. 2019;(10):26–31. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detey\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekciyami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu](https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu).
27. Gorelov AV, Melekhina EV, Sidelnikova ES. Prevention of biocenosis disorders in children with acute respiratory infections receiving antibacterial therapy. *RMJ*. 2019;(10):26–31. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detey\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekciyami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu](https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu).
26. Руженцова ТА, Плоскирева АА, Горелов АВ. Осложнения ротавирусной инфекции у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):38–42. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=351&section=4563>.
27. Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Gorelov AV. Complications of rotavirus infection in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(2):38–42. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=351&section=4563>.
27. Jiang L, Tang A, Song L, Tong Y, Fan H. Advances in the development of antivirals for rotavirus infection. *Front Immunol*. 2023;14:1041149. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1041149>.
28. Алагова МВ, Раздьяконова ИВ, Самойлова ИГ, Ермоленко КД, Свитич ОА, Ратникова АК. Эффективность средств патогенетической терапии при ротавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2025;14(3):62–70. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-3-62-70>.
29. Алагова МВ, Раздьяконова ИВ, Самойлова ИГ, Ермоленко КД, Свитич ОА, Ратникова АК. Effectiveness of pathogenetic therapy for rotavirus infection in children. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2025;14(3):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-3-62-70>.
29. Панова ЛД, Хисматулина ЗР, Давлетбаева ГА, Панова АН, Булатова СТ. 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>.
30. Панова ЛД, Хисматулина ЗР, Давлетбаева ГА, Панова АН, Булатова СТ. Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):212–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.
30. Захарова ИН, Кошечкин СИ, Одинцова ВЕ, Романов ВА, Попенко АС, Первшико ОВ и др. Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2024;(11):163–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.
31. Zakharova IN, Koshechkin SI, Odintsova VE, Romanov VA, Popenko AS, Pervishko OV et al. Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(11):163–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.
31. Баранов КК, Аюбян АН. Профилактика развития антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов, получавших системную антибактериальную терапию по поводу оториноларингологических заболеваний. *Детская оториноларингология*. 2024;(1-2):34–37. Режим доступа: [https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2024/12/Medici\\_KidLOR\\_1\\_2024.pdf](https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2024/12/Medici_KidLOR_1_2024.pdf).
31. Baranov KK, Hakobyan AN. Prevention of the development of antibiotic-associated diarrhea in patients receiving systemic antibacterial therapy for otorhinolaryngological diseases. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2024;(1-2):34–37. (In Russ.) Available at: [https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2024/12/Medici\\_KidLOR\\_1\\_2024.pdf](https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2024/12/Medici_KidLOR_1_2024.pdf).

### Экспертный совет:

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. 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-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Бережная Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; [berezhnaya-irina26@yandex.ru](mailto:berezhnaya-irina26@yandex.ru)

**Баранов Константин Константинович**, к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; доцент кафедры оториноларингологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8268-815X>; [kbb333@mail.ru](mailto:kbb333@mail.ru)

**Горелов Александр Васильевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>; [agorelov\\_05@mail.ru](mailto:agorelov_05@mail.ru)

**Ермоленко Константин Дмитриевич**, д.м.н., заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности, заведующий научно-исследовательским отделом кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>; [ermolenko.kd@yandex.ru](mailto:ermolenko.kd@yandex.ru)

**Лобзин Юрий Владимирович**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава и ФМБА России, почетный президент Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>; [ylobzin@mail.ru](mailto:ylobzin@mail.ru)

**Новикова Валерия Павловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; [novikova-vp@mail.ru](mailto:novikova-vp@mail.ru)