



Оригинальная статья

Эффективность пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики повторных респираторных инфекций у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта

Мескина Е.Р.¹ • Медведева Е.А.¹ • Феклисова Л.В.¹

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) признаны существенной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с высокой заболеваемостью и отсутствием специфической профилактики для большинства инфекций. В систематических обзорах показана возможность применения пробиотиков для профилактики ОРЗ у детей. Вместе с тем отдельно не исследовалась профилактическая эффективность штамма *B. bifidum* 1 у пациентов с повторными ОРЗ на фоне сопутствующей гастроинтестинальной патологии, которая может влиять на эффективность пробиотической терапии. **Цель** – оценить эффективность и безопасность применения сорбированного пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики ОРЗ у детей 7–11 лет с функциональными кишечными расстройствами или гастритом/гастродуоденитом. **Материал и методы.** Проведено проспективное рандомизированное открытое исследование. Исследование завершили 44 ребенка, распределенных на две параллельные группы – получавших и не получавших сорбированные *B. bifidum* 1 в течение 21 дня по 5×10^7 КОЕ трижды в день в составе

комплексного санаторного лечения, назначенного по поводу повторных ОРЗ. Дети наблюдались в течение 3 месяцев после окончания лечения в зимнем сезоне с оценкой частоты, тяжести и продолжительности эпизодов ОРЗ. **Результаты.** Использование *B. bifidum* 1 у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта сокращало частоту инфекций верхних дыхательных путей (сокращение относительного риска 0,48; 95% доверительный интервал 0,15–0,68), среднюю продолжительность респираторных заболеваний на 2,26 дня (95% доверительный интервал 0,23–4,27), уменьшало величину лихорадки, частоту случаев с кашлем и назначения антибактериальной терапии. Эффективность получена за счет уменьшения количества детей, болевших ОРЗ более 1 раза в течение 3 месяцев зимнего сезона. **Заключение.** Результаты применения пробиотиков целесообразно оценивать с учетом фоновых заболеваний и состояний пациентов, что может более четко обозначить размер эффекта препарата. Применение пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний,

включая респираторные инфекции, у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта может быть перспективным направлением снижения общей заболеваемости и заслуживает дальнейших исследований.

Ключевые слова: дети, пробиотики, *B. bifidum* 1, сорбированные на активированном угле, профилактика, повторные острые респираторные заболевания, функциональные кишечные расстройства

Для цитирования: Мескина ЕР, Медведева ЕА, Феклисова ЛВ. Эффективность пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики повторных респираторных инфекций у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):118–25. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-118-125.

Поступила 03.04.2018;
принята к публикации 18.04.2018

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) считаются одной из основных проблем педиатрии в связи с широкой распространенностью, высокими показателями заболеваемости, разнообразной этиологической структурой, отсутствием патогномичной клинической картины и специфических мер профилактики большинства инфекций [1–3]. Затраты на лечение ОРЗ представляют собой весомое бремя для здравоохранения всех стран мира и, как предполагается, будут расти по меньшей мере в течение 20 лет [4–6]. Респираторным инфекциям наиболее подвержены дети раннего и дошкольного возраста [6, 7], но повторная заболеваемость

у школьников имеет не меньшее медико-социальное значение, так как сопряжена с пропусками занятий в школе, психологическими проблемами и нарушением качества жизни [8, 9].

Большинство пациентов с повторными ОРЗ не имеют какой-либо определенной патологии, но характеризуются временной неспецифической дисфункцией иммунной системы вследствие ее незрелости (у детей раннего возраста) или влияния экстремальных физических и психологических нагрузок, стресса и инфекционных заболеваний (у детей любого возраста) [10]. Именно поэтому краеугольным камнем клинического управления заболеваемостью признаны профилактические



стратегии. Использование иммуномодуляторов в качестве профилактического средства обеспечивает прерывание порочного цикла повторных респираторных инфекций за счет восстановления первой линии иммунной защиты и адекватного иммунного ответа [9].

Принимая во внимание значимую роль кишечной экосистемы в формировании и поддержании функций иммунной системы, а также доказанный иммуностропный эффект пробиотиков, их использование в качестве профилактического средства различных заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных, привлекает все больше внимания. В настоящее время их эффективность и безопасность в лечении и профилактике ОРЗ у детей обобщены в нескольких системных обзорах и обзорах литературы [11–16]. Проведенный в них анализ результатов клинических исследований показал: пробиотики с определенным штаммовым составом по сравнению с плацебо умеренно сокращают частоту эпизодов ОРЗ, их осложнений, необходимость использования антибактериальной терапии и демонстрируют высокий профиль безопасности. Профилактическая эффективность пробиотиков исследовалась главным образом у пациентов раннего возраста. Вместе с тем, по некоторым данным, определенные пробиотики не снижали частоту ОРЗ и количество пропущенных дней посещения детских коллективов [17, 18]. Но имея в виду гетерогенность детской популяции, включенной в исследования, отсутствие учета дополнительных клинических факторов, влияющих на восприимчивость к ОРЗ, а также использование различных пробиотических штаммов, следует признать необходимость проведения дальнейших исследований [13, 16]. Особого внимания заслуживают дети школьного возраста с отягощенным преморбидным состоянием, поскольку у данной категории пациентов эффективность пробиотиков в качестве средства профилактики ОРЗ не оценивалась.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения сорбированного пробиотика *B. bifidum* 1 для профилактики ОРЗ у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы

В открытое рандомизированное проспективное исследование были включены 50 детей 7–11 лет, получавшие санаторное лечение по поводу повторных ОРЗ в течение зимнего сезона.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: повторные респираторные инфекции в анамнезе (более 4 эпизодов в год),

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, заведующая детским инфекционным отделением¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 121 61 72.
 E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Медведева Евгения Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (926) 264 93 30.
 E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Феклисова Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей¹

наличие хронической патологии ЛОР-органов и/или функциональной (функциональная абдоминальная боль, функциональный запор, дисфункция сфинктера Одди) или хронической (хронический гастрит/гастроэнтероэнтерит) патологии ЖКТ, длительность функциональных гастроинтестинальных расстройств 3 месяца и более, ранее установленный диагноз хронического гастрита/гастроэнтероэнтерита, письменное информированное согласие законных представителей на участие в исследовании. Диагностика функциональных гастроинтестинальных расстройств осуществлялась в соответствии с Римскими критериями III (исследование было инициировано до принятия согласительного документа Римских критериев IV).

В качестве критериев невключения были приняты: документально подтвержденный иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, врожденный иммунодефицит); проведение вакцинации, прием иммуномодуляторов, витаминно-минеральных комплексов, пробиотиков в течение предшествующего месяца до начала исследования; сопутствующие заболевания – аллергические (аллергический ринит, астма, атопический дерматит), эндокринные, психоневрологические, аутоиммунные вне зависимости от фазы процесса; аномалии и пороки развития органов и систем.

Включенные в исследование пациенты не были привиты против пневмококковой, гемофильной инфекций и не получили сезонную вакцинацию против гриппа. Скрининг пациентов и включение их в исследование проводили в день поступления в санаторий. Из исследования исключались пациенты, отозвавшие согласие на участие в исследовании, нарушившие его протокол, выбывшие из санатория до окончания курса лечения. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике (протокол № 4 от 17.10.2013).

Все пациенты в течение периода оздоровления в санатории (21 день) получали однотипное лечение: диетотерапию, фитотерапию, аппаратную физиотерапию, бальнеолечение, лечебную физкультуру, классический и аппаратный массаж. Какие-либо препараты, оказывающие иммуностропное действие, и пребиотики не использовались.

Пациенты были рандомизированы (методом конвертов) на две группы (основную и контрольную) по 25 детей в каждой. Не позднее 36 часов от момента поступления в санаторий детям основной группы назначался пробиотик в виде капсул, содержащий *B. bifidum* 1, сорбированные на частицах активированного угля (в одной капсуле содержится 5×10^7 КОЕ *B. bifidum* № 1, лактоза 0,2 г). Пробиотик назначался по 1 капсуле 3 раза в день

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



натошак в течение 21 дня (на весь период наблюдения в санатории). Пациенты глотали капсулы, не разжевывая. Пациенты группы контроля получали аналогичное лечение без каких-либо пробиотиков. Обе группы детей получали одинаковое питание в санатории, включая йогурт и кефир, без индивидуальной коррекции диеты.

Дети наблюдались в санатории и еще в течение 3 месяцев после выписки из санатория. Во время катамнеза дополнительный прием пробиотиков, иммуномодуляторов (включая препараты интерферона и его индукторы) был запрещен. Законные представители ребенка вели дневник с фиксацией всех случаев заболеваний ОРЗ. Эпизодом ОРЗ считали любое острое появление каких-либо катаральных симптомов (ринита, конъюнктивита, кашля, боли в горле), сопровождавшихся или не сопровождавшихся повышением температуры тела и недомоганием.

В качестве первичной конечной точки эффективности пробиотика было принято число заболевших детей за период катамнеза (3 месяца) после окончания санаторного лечения. Кроме того, оценивали частоту инфекций верхних (ИВДП) и нижних дыхательных путей (ИНДП), назначений антибактериальной терапии и госпитализаций по поводу ОРЗ, количество эпизодов ОРЗ на одного ребенка, среднюю длительность ОРЗ. Вторичными точками эффективности считали динамику клинического состояния пациентов за период наблюдения в санатории.

Из исследования выбыли 6 (12%) пациентов, в том числе два – в связи с досрочной выпиской из санатория. Четыре пациента нарушили протокол исследования, так как принимали препараты интерферона или другие иммуномодуляторы в течение первого месяца после выписки из санатория.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки ($M \pm m$), а для совокупностей, отличных от нормальных, – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Дискретные признаки даны в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). При нормальном распределении количественных переменных проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t -критерия Стьюдента (для двух независимых групп). Если распределения отличались от нормального, были применены непараметрические методы: U -тест

Манна – Уитни (сравнение независимых переменных двух групп). При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение об их значимости проведено с помощью 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффекта терапии использованы критерии риска пользы и вреда: сокращение относительного риска (СОР), отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах.

Результаты

Наблюдавшиеся дети в большинстве случаев предъявляли активные жалобы, гастроинтестинальные (боль и дискомфорт в животе, усиливающиеся после еды или не зависящие от приема пищи, отрыжка, тошнота, снижение аппетита), а также на затрудненное дыхание через нос, повышенную утомляемость, головные боли (табл. 1). Статистических различий между группами перед началом вмешательства не выявлено.

Первичные точки эффективности

В табл. 2 приведены критерии эффективности применения *B. bifidum* 1, сорбированного на угле. Отмечена статистическая разница между группами с преимуществами применения *B. bifidum* 1: меньшее количество заболевших ОРЗ, случаев, протекавших с кашлем или требующих назначения антибиотиков по поводу ОРЗ в течение 3 месяцев после периода санаторного лечения, причем количество заболевших детей в группе вмешательства было меньшим на втором месяце катамнеза.

В сравниваемых группах было зарегистрировано 13 и 20 эпизодов ОРЗ соответственно, или $0,53 \pm 0,15$ и $1,1 \pm 0,2$ на одного ребенка соответственно ($p = 0,038$). Разница между группами составила 0,58 (95% ДИ -1,38–2,54) эпизода. Количество однократно заболевших ОРЗ было почти равным, преимущества вмешательства были определены за счет снижения числа пациентов с повторными эпизодами ОРЗ за период наблюдения (см. табл. 2).

В группе приема *B. bifidum* 1 средняя величина лихорадки у заболевших была субфебрильной ($37,2 \pm 0,15$ °C) против фебрильной ($38 \pm 0,13$ °C, $p = 0,003$) в группе контроля, а продолжительность заболеваний составила $5,8 \pm 0,25$ против $8,1 \pm 0,4$ дня соответственно ($p = 0,018$). Средняя продолжительность ОРЗ в группе приема *B. bifidum* 1 была короче на 2,26 дня (95% ДИ 0,23–4,27).

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов, получавших и не получавших *B. bifidum* 1

Показатель	<i>B. bifidum</i> 1 (n = 25)	Группа сравнения (n = 19)
Средний возраст, годы (Ме [нижний – верхний квартили])	8 [7–9]	8 [7–9]
Отягощенный анамнез на первом году жизни, абс. (%)	7 (28)	6 (31,6)
Сопутствующая патология, абс. (%):	25 (100)	19 (100)
вегетососудистая дистония	9 (36)	9 (47,4)
хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов	18 (72)	11 (57,9)
хронический гастрит / гастродуоденит	13 (52)	7 (36,8)
функциональные гастроинтестинальные расстройства	12 (48)	12 (63,2)
Жалобы на момент скрининга, абс. (%):	18 (72)	13 (68,4)
повышенная утомляемость	5 (20)	3 (15,8)
нарушение дыхания через нос	11 (44)	9 (47,4)
головные боли	8 (32)	5 (26,3)
абдоминальные боли	11 (44)	6 (31,6)
Болели ОРЗ за 2 месяца до исследования, абс. (%)	8 (32)	5 (26,3)
в том числе получали антибиотики	4 (16)	2 (10,5)
Обострения хронических заболеваний за 2 месяца до исследования, абс. (%)	6 (24)	2 (10,5)
Средняя продолжительность диспансерного учета у специалистов, мес. (M ± m)	18,5 ± 1,5	14,9 ± 2,8
Среднее число случаев ОРЗ за предшествующий год, раз (M ± m)	4,7 ± 0,11	4,3 ± 0,05

ОРЗ – острое респираторное заболевание

При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 , количественных – Стьюдента; по всем сравниваемым показателям $p > 0,05$

Вторичные точки эффективности

За период наблюдения в санатории у пациентов обеих сравниваемых групп отмечено улучшение самочувствия и снижение частоты активных жалоб, но к 21-му дню применения пробиотика (в отличие от группы контроля) не регистрировались какие-либо жалобы, включая жалобы на абдоминальные боли, тогда как в группе контроля они сохранялись у 26,3% наблюдавшихся ($p=0,05$). У получавших пробиотик реже отмечались катаральные симптомы (4 против 31,6% в сравниваемых группах соответственно, $p=0,051$).

У детей 7–11 лет с сопутствующей патологией ЖКТ не выявлено каких-либо нежелательных явлений, связанных с использованием в течение 21 дня сорбированных на активированном угле *B. bifidum* 1, включая аллергические реакции и нарушения характера стула.

Обсуждение

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что клиническая эффективность пробиотиков определяется штаммовым составом, возрастом пациента, состоянием кишечной экосистемы в момент лечения [19].

Сегодня в качестве средства профилактики ОРЗ у детей и подростков в основном

исследована эффективность штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri* 55730, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus casei* CRL 431, *Lactobacillus rhamnosus* CRL 1505 и CRL 1506, *Lactobacillus helveticus* MIMLh5, *Streptococcus salivarius* ST3, *Streptococcus salivarius* 24SMB, *Lactobacillus acidophilus* NCFM или их сочетаний [16, 20]. В целом эффективность *Lactobacillus* изучена значительно шире, чем *Bifidobacterium*, при этом наибольшая выгода была получена при использовании *Lactobacillus rhamnosus* GG [21]. Настоящее исследование первым демонстрирует эффективность российского штамма *B. bifidum* 1 в этой области.

Выбор пробиотических бактерий для терапевтических целей определяется не только спектром их полезных для хозяина свойств, но и способностью функционировать и выживать в периоде желудочно-кишечного транзита [22, 23]. Несмотря на то что количество бифидобактерий в кишечнике значительно больше, чем лактобацилл, их толерантность к окислительному стрессу и воздействию желчи (за исключением *B. lactis*) низкая [22]. Это важный для коммерческих препаратов фактор, который определяет спектр доступных для практики пробиотиков. Сорбция *B. bifidum* 1

**Таблица 2.** Частота (%) регистрации симптомов в динамике наблюдения в санатории у детей, получавших и не получавших *B. bifidum* 1

Критерий эффективности	<i>B. bifidum</i> 1, абс. (%) (n = 25)	Группа сравнения, абс. (%) (n = 19)	<i>B. bifidum</i> 1 против группы сравнения		φ	P
			сокращение относительного риска (95% ДИ)	отношение шансов (95% ДИ)		
Число заболевших ОРЗ за первый месяц катамнеза	5 (20)	5 (26,3)	0,24 (-1,25–0,74)	0,7 (0,17–2,88)	0,075	0,621
Число заболевших ОРЗ за второй месяц катамнеза	4 (16)	10 (52,6)	0,7 (0,18–0,89)	0,17 (0,04–0,69)	0,390	0,01
Число заболевших ОРЗ за третий месяц катамнеза	4 (16)	6 (31,6)	0,49 (-0,55–0,83)	0,41 (0,1–1,75)	0,184	0,222
Общее число заболевших ОРЗ за три месяца катамнеза (всего)	9 (36)	13 (68,4)	0,47 (0,4–0,71)	0,26 (0,07–0,92)	0,321	0,034
Число заболевших однократно	5 (20)	5 (26,3)	0,24 (-1,25–0,74)	0,7 (0,17–2,88)	0,075	0,621
Число заболевших двукратно	4 (16)	8 (42,1)	0,62 (-0,08–0,87)	0,26 (0,06–1,07)	0,290	0,055
ИВДП	11 (44)	16 (84,2)	0,48 (0,15–0,68)	0,15 (0,03–0,64)	0,409	0,007
ИНДП	2 (8)	5 (26,3)	0,7 (-0,4–0,93)	0,24 (0,04–1,43)	0,248	0,1
Число ОРЗ с кашлем	6 (24)	12 (63,2)	0,62 (0,17–0,83)	0,18 (0,05–0,68)	0,394	0,009
Отит, синусит	–	2 (10,5)	–	–	–	–
Число случаев антибактериальной терапии	3 (12)	9 (47,4)	0,75 (0,19–0,92)	0,15 (0,03–0,68)	0,393	0,01
Госпитализации по поводу ОРЗ	–	2 (10,5)	–	–	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОРЗ – острое респираторное заболевание, ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей, ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

на частицах активированного угля является мерой, повышающей способность бифидобактерий противостоять кислой среде и одновременно колонизировать кишечник. Надежная кинетика штамма повышает его пробиотическую ценность и позволяет снижать дозу пробиотических бактерий [24], рекомендованную экспертами (10^9 КОЕ) [16, 19, 20].

Несмотря на определенную противоречивость, полученные ранее клинические данные свидетельствуют, что пробиотики могут снижать частоту, тяжесть и продолжительность главным образом ИВДП, риск повторных ОРЗ и необходимость использования антибактериальной терапии [11–16, 20]. Наибольшие преимущества, по имеющимся данным, вероятно, получают дети младших возрастных групп с повторными ОРЗ в зимний сезон [20]. Однако в проведенных клинических исследованиях пациенты, как правило, не были стратифицированы по сопутствующим состояниям и фоновым заболеваниям, которые могут определять структурные характеристики

микробиоты и иммунной системы и тем самым влиять на эффективность пробиотиков [25, 26]. Настоящее исследование проведено у детей 7–10 лет с фоновой функциональной или хронической патологией ЖКТ и повторными ОРЗ. Сокращение частоты, длительности и выраженности клинических проявлений ОРЗ в течение 3 месяцев после лечения у получавших *B. bifidum* 1 ассоциировалось с ликвидацией (в отличие от группы контроля) гастроинтестинальных жалоб. Эта ассоциация может обсуждаться как значимый клинический фактор, поскольку дети обеих групп в санатории не получали специального лечения по поводу гастроэнтерологической патологии. Максимальное различие частоты эпизодов ОРЗ между сравниваемыми группами за второй месяц катамнеза свидетельствует о кратковременном эффекте общепринятых оздоровительных мероприятий, направленных на уменьшение заболеваемости ОРЗ, у данной категории пациентов. Включение пробиотика в комплекс оздоровительных мероприятий позволило обеспечить



более долгосрочный результат до конца зимнего сезона. Действительно, тесные функциональные связи кишечной микробиоты и иммунной системы, а также иммуностропные эффекты пробиотиков хорошо известны [14, 19, 20].

Данное исследование имеет определенные ограничения из-за небольшого количества пациентов в сравниваемых группах, что не позволяет определенно высказаться об уменьшении средней частоты эпизодов ОРЗ на одного ребенка. Тем не менее общая частота ИВДП и средняя продолжительность респираторных заболеваний снижались. Пациенты выбывали только из группы контроля. Они были исключены из исследования в связи с использованием за период катамнеза иммуностропных препаратов, что было запрещено протоколом исследования. Вместе с тем препараты были назначены лечащим врачом в связи с повторными ОРЗ и недостаточной эффективностью лечения в санатории. Если бы данные исключенных пациентов были включены в статистический анализ, это не уменьшило бы размер эффекта вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Результаты применения пробиотиков целесообразно оценивать с учетом фоновых заболеваний и состояний пациентов, что может более четко обозначить размер их эффекта. Применение пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний, включая респираторные инфекции, у детей с функциональной и хронической патологией ЖКТ может быть перспективным направлением снижения общей заболеваемости и заслуживает дальнейших исследований.

Заключение

Использование *B. bifidum* 1, сорбированных на угле, в дозе 5×10^7 КОЕ трижды в день в течение 21 дня в составе комплексного санаторного лечения у детей 7–11 лет с функциональной и хронической патологией ЖКТ сокращало частоту ИВДП (СОР 0,48; 95% ДИ 0,15–0,68), среднюю продолжительность респираторных заболеваний на 2,26 дня (95% ДИ 0,23–4,27), величину лихорадки во время ОРЗ, частоту случаев с кашлем и назначения антибактериальной терапии. Эффективность получена за счет уменьшения количества детей, болевших ОРЗ более одного раза в течение трех месяцев зимнего сезона. ©

Литература

1. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
2. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
3. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133–61. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
4. Нурматов ЗШ. Оценка расходов, связанных с амбулаторным и стационарным лечением ОРВИ и гриппа и их осложнений. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5): 26–30.
5. Santibanez P, Gooch K, Vo P, Lorimer M, Sandino Y. Acute care utilization due to hospitalizations for pediatric lower respiratory tract infections in British Columbia, Canada. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:451. doi: 10.1186/1472-6963-12-451.
6. Lara-Oliveros CA, De Graeve D, Franco F, Daza SP. Disease burden and medical cost-analysis of Acute Respiratory Infections in a low-income district of Bogotá. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2016;18(4):568–80. doi: 10.15446/rsap.v18n4.45485.
7. Sarna M, Ware RS, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K, Lambert SB. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1336–46. doi: 10.1002/ppul.23480.
8. McLean HQ, Peterson SH, King JP, Meece JK, Belongia EA. School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012–2013 through 2014–2015. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):220–9. doi: 10.1111/irv.12440.
9. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. doi: 10.5812/pedinf.31039.
10. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:13–8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
11. Горелов АВ, Плоскирева АА, Бондарева АВ, Каннер ЕВ. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(5): 77–83.
12. 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): 413–27. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.03.002.
13. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
14. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, Zhang Y, Ho W, Yu G, Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
15. 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. doi: 10.1017/S0007114514000075.
16. Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infect Dis*. 2014;14:194. doi: 10.1186/1471-2334-14-194.



17. Laursen RP, Larnkjær A, Ritz C, Hauger H, Michaelsen KF, Mølgaard C. Probiotics and child care absence due to infections: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140(2). pii: e20170735. doi: 10.1542/peds.2017-0735.
18. Hojsak I, Močić Pavić A, Kos T, Dumančić J, Kolaček S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers – randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2016;35(3):587–91. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.004.
19. Guarino A, Canani RB. Probiotics in childhood diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
20. Hojsak I. Probiotics in children: what is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(3):139–46. doi: 10.5223/pghn.2017.20.3.139.
21. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833–43. doi: 10.1002/ppul.23643.
22. González-Rodríguez I, Ruiz L, Gueimonde M, Margolles A, Sánchez B. Factors involved in the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;340(1):1–10. doi: 10.1111/1574-6968.12056.
23. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, Lupetti A, Ghelardi E. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:59. doi: 10.3389/fmed.2018.00059.
24. Piano MD, Carmagnola S, Ballarè M, Balzarini M, Montino F, Pagliarulo M, Anderloni A, Orsello M, Tari R, Sforza F, Mogna L, Mogna G. Comparison of the kinetics of intestinal colonization by associating 5 probiotic bacteria assumed either in a microencapsulated or in a traditional, uncoated form. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S85–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182672796.
25. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.
26. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:253–75. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_11.

References

1. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
2. Toivonen L, Karpainen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
3. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133–61. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
4. Nurmatov ZS. Assessment of the costs associated with outpatient and inpatient treatment of ARVI and influenza and its complications. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2015;14(5):26–30. Russian.
5. Santibanez P, Gooch K, Vo P, Lorimer M, Sandino Y. Acute care utilization due to hospitalizations for pediatric lower respiratory tract infections in British Columbia, Canada. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:451. doi: 10.1186/1472-6963-12-451.
6. Lara-Oliveros CA, De Graeve D, Franco F, Daza SP. Disease burden and medical cost-analysis of Acute Respiratory Infections in a low-income district of Bogotá. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2016;18(4):568–80. doi: 10.15446/rsap.v18n4.45485.
7. Sarna M, Ware RS, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K, Lambert SB. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1336–46. doi: 10.1002/ppul.23480.
8. McLean HQ, Peterson SH, King JP, Meece JK, Bologgia EA. School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012–2013 through 2014–2015. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):220–9. doi: 10.1111/irv.12440.
9. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
10. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:13–8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
11. Gorelov AV, Ploskireva AA, Bondareva AV, Kaner EV. Probiotics in complex prevention of respiratory infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(5):77–83. Russian.
12. 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):413–27. doi: 10.1016/j.jped.2015.03.002.
13. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
14. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, Zhang Y, Ho W, Yu G, Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
15. 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. doi: 10.1017/S0007114514000075.
16. Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infect Dis*. 2014;14:194. doi: 10.1186/1471-2334-14-194.
17. Laursen RP, Larnkjær A, Ritz C, Hauger H, Michaelsen KF, Mølgaard C. Probiotics and child care absence due to infections: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140(2). pii: e20170735. doi: 10.1542/peds.2017-0735.
18. Hojsak I, Močić Pavić A, Kos T, Dumančić J, Kolaček S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers – randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2016;35(3):587–91. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.004.
19. Guarino A, Canani RB. Probiotics in childhood diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
20. Hojsak I. Probiotics in children: what is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(3):139–46. doi: 10.5223/pghn.2017.20.3.139.
21. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833–43. doi: 10.1002/ppul.23643.
22. González-Rodríguez I, Ruiz L, Gueimonde M, Margolles A, Sánchez B. Factors involved in



the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;340(1):1–10. doi: 10.1111/1574-6968.12056.

23. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Sinesi S, Lupetti A, Ghelardi E. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:59. doi: 10.3389/fmed.2018.00059.

24. Piano MD, Carmagnola S, Ballarè M, Balzarini M, Montino F, Pagliarulo M, Anderloni A, Orsello M, Tari R, Sforza F, Mogna L, Mogna G. Comparison of the kinetics of intestinal colonization by associating 5 probiotic bacteria assumed either in a microencapsulated or in a traditional, uncoated form. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46 Suppl:S85–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182672796.

25. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther.* 2018;35(3):289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.

26. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;400:253–75. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_11.

Effectiveness of the probiotic *B. bifidum* 1 for the prevention of recurrent respiratory infections in children of 7–11 years old with functional and chronic disorders of gastrointestinal tract

E.R. Meskina¹ • E.A. Medvedeva¹ • L.V. Feklisova¹

Background: Acute respiratory infections (ARI) are a significant public health problem worldwide due to their high incidence and lack of specific prevention for most of them. Previous systematic reviews have demonstrated the possibility to use probiotics to prevent ARI in children. The prophylactic efficacy of the *B. bifidum* 1 strain in patients with recurrent ARI has not been investigated specifically against the background of concomitant gastrointestinal disorders, which may affect the effectiveness of probiotic therapy. **Aim:** To evaluate the effectiveness and safety of the sorbed probiotic *B. bifidum* 1 for prevention of ARI in children of 7 to 11 years of age with functional intestinal disorders or gastritis/gastroduodenitis. **Materials and methods:** This prospective, randomized, open-label study was completed by 44 children divided into two parallel groups: with and without administration of the sorbed *B. bifidum* 1 at 5×10^7 CFU three times daily for 21 days as a component of a comprehensive sanatorium treatment for recurrent ARI. The children were followed up for three months after the end of the treatment in a winter season, with assessment of frequency, severity and duration of ARI episodes. **Results:** The use of *B. bifidum* 1 in children of 7–11 years old with functional and chronic gastrointestinal disorders reduced the incidence of upper respiratory tract infections (relative risk reduction 0.48, 95% confidence interval 0.15–0.68) and mean duration of

respiratory diseases by 2.26 days (95% confidence interval 0.23–4.27). It also reduced fever, frequency of cases with cough and the need in antibiotic therapy. The efficacy was related mainly to a decrease in the number of children with more than one ARI episode during the three months of the winter season. **Conclusion:** The results of probiotics use should be evaluated with consideration of underlying disease, which can more clearly indicate the size of their effect. The use of probiotics for prevention of infectious diseases, including respiratory infections, in children with functional and chronic gastrointestinal disorders can be promising in reduction of the overall morbidity and requires further studies.

Key words: children, probiotics, sorbed on activated carbon *B. bifidum* 1, prophylaxis, recurrent acute respiratory infections, functional intestinal disorders

For citation: Meskina ER, Medvedeva EA, Feklisova LV. Effectiveness of the probiotic *B. bifidum* 1 for the prevention of recurrent respiratory infections in children of 7–11 years old with functional and chronic disorders of gastrointestinal tract. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(2):118–25. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-118-125.

Received 3 April 2018; accepted 18 April 2018

Elena R. Meskina – MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 121 61 72. E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Evgeniya A. Medvedeva – MD, PhD, Junior Research Fellow, Children's Infectious Disease Department¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Lyudmila V. Feklisova – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics with Course of Children's Infections Disease, Postgraduate Training Faculty¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation