

Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта

В.Т.Ивашкин, О.Ю.Зольникова, Н.Д.Потцхверашвили, Н.И.Кокина, Е.Л.Буеверова, А.В.Седова, А.С.Трухманов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: kont07@yandex.ru

Зольникова Оксана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: ks.med@mail.ru

Потцхверашвили Нино Димитровна — врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: nino.med@mail.ru

Кокина Наталия Ивановна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: kokinanatalia@gmail.com

Буеверова Елена Леонидовна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: ele-bueverova@yandex.ru

Седова Алла Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: sedovaav@yandex.ru

Трухманов Александр Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: alexander.trukhmanov@gmail.com

Резюме

Острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) являются одним из самых распространенных заболеваний в мире. Заболевание возникает у лиц всех возрастных групп и в некоторых случаях может иметь неблагоприятные осложнения и исходы. Одна из приоритетных задач практического здравоохранения состоит в возможности профилактики и лечения острой респираторной вирусной инфекции и ее осложнений. В представленном обзоре рассмотрены собственные механизмы неспецифической защиты человеческого организма от вирусной инфекции. Обобщены результаты исследований по изучению роли симбиотной кишечной микрофлоры в профилактике острой инфекции ВДП. На основании имеющихся литературных данных представлены основные аспекты биологических свойств пробиотических бактерий, которые, как правило, рассматриваются в контексте их модулирующего влияния на воспалительную иммунную реакцию. Проведен анализ имеющихся данных о снижении риска возникновения, продолжительности и выраженности симптомов респираторной инфекции при приеме пробиотических препаратов (ПБП) как в детском возрасте, так и во взрослой популяции. Обсуждается вопрос штаммоспецифического эффекта ПБП. В статье рассмотрены основные возможные молекулярные противовирусные механизмы ПБП, за счет которых симбиотные бактерии усиливают противовирусный ответ.

Ключевые слова: респираторная инфекция, пробиотические препараты, иммуномодуляция, микробиота человека, микробиота кишечника.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Потцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Седова А.В., Трухманов А.С. Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 612–619. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619

Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections

Vladimir T. Ivashkin, Oksana Yu. Zol'nikova, Nino D. Potckhverashvili, Nataliya I. Kokina, Elena L. Buyeverova, Alla V. Sedova, Aleksandr S. Trukhmanov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Vladimir T. Ivashkin, Doctor of Medicine, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, Director of V.Kh.Vasilenko Clinics of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: kont07@yandex.ru

Oksana Yu. Zol'nikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: ks.med@mail.ru

Nino D. Potckhverashvili, physician, Department of Pulmonology, V.Kh.Vasilenko Clinics of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: nino.med@mail.ru

Nataliya I. Kokina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: kokinanatalia@gmail.com

Elena L. Buyeverova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: ele-bueverova@yandex.ru

Alla V. Sedova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: sedovaav@yandex.ru

Aleksandr S. Trukhmanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: alexander.trukhmanov@gmail.com

Abstract

Acute respiratory infection (ARI) is one of the most prevalent diseases worldwide. The disease occurs in any age, so its course could be associated with complications and poor outcome. Prevention and treatment of ARI and complications are important problems in clinical practice. Recent researches of human microbiome composition and functions have aroused a great interest to this field in order to prevent ARIs.

In this review, the authors discuss non-specific mechanisms of human innate antiviral defense and available data about a role of symbiotic intestinal microflora for ARI prevention. Typically, main biological properties of probiotic bacteria are considered in the context of modulating effects on the inflammatory immune response. Published data demonstrated reduction in the risk, severity and duration of ARI under the treatment with probiotic agents both in the children and in adults. The strain-specific effect and potential molecular antiviral mechanisms of probiotics enhancing the antiviral response of symbiotic bacteria are also discussed in the review.

Key words: respiratory tract infections, probiotics, immunomodulation, human microbiome, intestinal microbiota.

For citation: Ivashkin V.T., Zol'nikova O.Yu., Potshkverashvili N.D., Kokina N.I., Buyeverova E.L., Sedova A.V., Trukhmanov A.S. Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 612–619 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) относятся к самым распространенным заболеваниям бронхолегочной системы, превосходящие по своей частоте другие заболевания инфекционной этиологии.

Сегодня известно большое число возбудителей респираторных инфекций, самыми частыми из которых являются вирусы (> 200 возбудителей). Возбудители острых респираторных инфекций (ОРИ) вирусной этиологии принадлежат к разным семействам, наиболее значимыми из них являются РНК-содержащие вирусы – *Picornaviridae* (риновирусы, энтеровирусы), *Orthomyxoviridae* (вирусы гриппа), *Paramyxoviridae* (вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, метапневмовирусы), *Reoviridae* (ротавирусы), а также *Coronaviridae* (коронавирусы, ДНК-содержащие вирусы) – *Adenoviridae* (аденовирусы), *Parvoviridae* (бокавирусы). Среди них присутствуют как давно циркулирующие, так и новые штаммы вирусов, которые идентифицированы в последние годы благодаря развитию молекулярно-биологических методов исследования [1]. Вирусы обладают очень важной способностью изменять свою антигенную структуру, что приводит к формированию высокотоксичных штаммов, резистентных к этиотропным препаратам.

Механизмы противовирусного иммунного ответа в легких

Вирусная инфекция обладает тропностью к эпителию ВДП, однако на ее пути возникают собственные для организма неспецифические факторы защиты – вязкая слизь, постоянно движущиеся реснички цилиндрического эпителия, секрет дыхательных путей, содержащий неспецифические ингибирующие вирус вещества, а также секреторный иммуноглобулин (Ig) А. Факторами защиты, формирующи-

ми противoinфекционный барьер, являются также лектины С-типа (конглютинин, маннан-связывающий белок, сурфактант D и А-белки), которые взаимодействуют с углеводами вируса, способствуют его агрегации и обеспечивают лучшее поглощение фагоцитами [1, 2]. Инфицирование произойдет только в том случае, если вирусу удастся преодолеть эту неспецифическую резистентность дыхательных путей. Основной его мишенью являются клетки цилиндрического реснитчатого эпителия.

В случае инфицирования вирусная РНК / ДНК распознается с помощью рецепторов *Toll*-подобного рецептора (TLR)-3 и гена *RIG-I* и происходит высвобождение ранних медиаторов воспаления – интерферонов (IFN) 1-го типа, при воздействии которых усиливаются проапоптотные факторы в эпителиальных клетках; фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и хемокинов (CXCL8 и CXCL11), активирующих естественные киллеры (NK) и полиморфно-ядерные лейкоциты, что способствует разрушению вирусной нуклеиновой кислоты и ограничивает репликацию вируса [2, 3]. Оказывая влияние на дендритные клетки (DC), вирусная инфекция приводит к каскаду реакций с активацией клеток CD4⁺ и CD8⁺ и дальнейшим развитием опосредованного, специфического, Т- и В-клеточного иммунитета (рис. 1).

Роль коммессальной микрофлоры в противовирусном иммунном ответе

Основным и самым мощным резервом формирования, поддержания естественного иммунитета, а также адаптивных возможностей организма является собственный микробиом человека. Влияние нормальной микрофлоры на иммунорегуляцию за пределами пищеварительной системы, в частности в легких, установлено не так давно и в настоящее

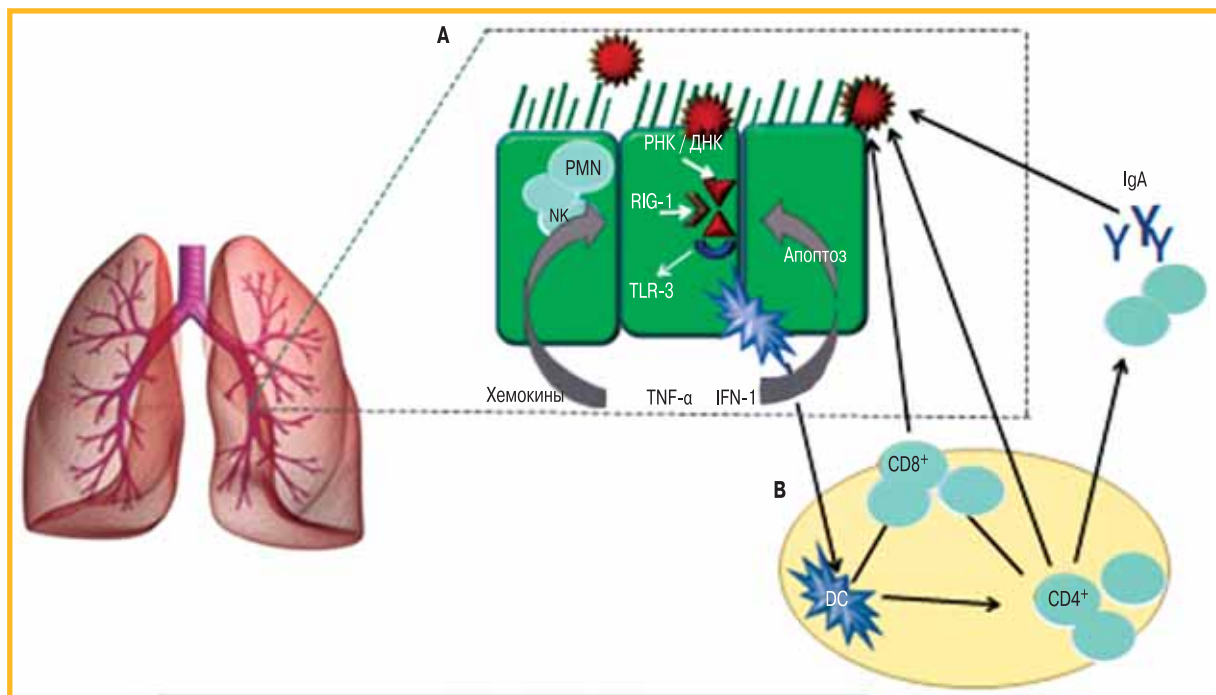


Рис. 1. Модель иммунного ответа легких на вирусную инфекцию: А – эпителий легких. Вирусная РНК / ДНК распознается TLR-3- и RIG-I-рецепторами, запуская высвобождение IFN, TNF-α и хемокинов. IFN 1-го типа усиливает проапоптотные факторы в эпителиоцитах; TNF-α и хемокины активируют естественные киллеры и полиморфно-ядерные лейкоциты. Вирусная РНК / ДНК взаимодействует с дендритными клетками; В – регионарные лимфатические узлы. Дендритные клетки способствуют активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые мигрируют обратно к зараженному эпителию с последующим высвобождением медиаторов и воспалительных клеток, в т. ч. IgA

Примечание: PMN – полиморфно-ядерные лейкоциты; NK – естественные киллеры; TLR – Toll-подобные рецепторы; IFN – интерферон; DC – дендритные клетки; TNF – фактор некроза опухоли; Ig – иммуноглобулин.

Figure 1. A model of antiviral immune response: A, respiratory epithelium. Viral DNA/RNA is recognized by TLR-3 and RIG-I receptors and initiates release of IFN, TNF-α and chemokines. IFN type 1 activates proapoptotic factors in the epithelial cells; TNF-α and chemokines activate natural killers and polymorphonuclear leukocytes. Viral DNA/RNA acts with dendritic cells. B, regional lymph nodes. Dendritic cells activate CD4⁺ and CD8⁺ T-cells which migrate back to the injured epithelium followed by release of inflammatory mediators including IgA

время активно изучается. Сигналы, передаваемые от синантропных бактерий и продуктов их метаболизма, взаимодействуют с TLR, индуцируют эффектор-ные функции, связанные с экспрессией ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF-κB), DC, Т-регуляторными лимфоцитами, хемокинами и цитокинами. Метаболиты бактерий, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), действуют

непосредственно и на эпителиальные, и на иммунные клетки, способствуя мощному иммунному ответу. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты оказывают влияние путем активации деятельности NF-κB и продукции TNF-α, а также уменьшают стимуляцию рецепторов распознавания антигенных структур (*pattern recognition receptors* – PPR) [3, 5] (рис. 2).

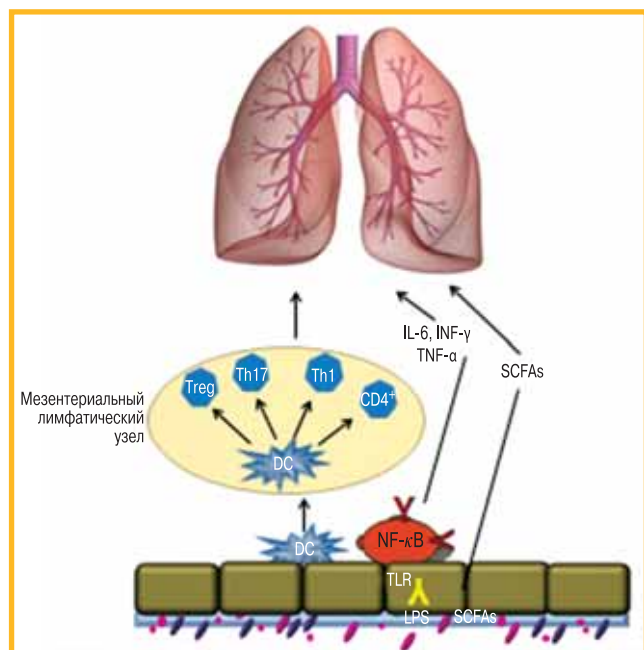


Рис. 2. Модель регулирующего влияния микрофлоры желудочно-кишечного тракта на иммунологию легкого. Бактерии в кишечнике взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами, активируют функции ядерного фактора транскрипции каппа-В, дендритных клеток как непосредственно из просвета кишки, так и после транслокации, модулируя тем самым активность Treg-лимфоцитов и различных регуляторных цитокинов (IL-10, IL-6, TGF-α, INF-γ). Метаболиты бактерий – короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) действуют непосредственно на эпителиальные и иммунные клетки, оказывая тем самым значительное воздействие на иммунный ответ

Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; TNF – фактор некроза опухоли; DC – дендритные клетки; NF-κB – ядерный фактор транскрипции каппа-В; TLR – Toll-подобные рецепторы; LPS – липополисахариды; SCFAs – короткоцепочечные жирные кислоты.

Figure 2. A model of lung immunity regulation by the gastrointestinal microbiota. Intestinal bacteria act with Toll-like receptors and activate nuclear transcription factor-kappa B in the dendritic cells both directly from the intestinal lumen and after translocation; this mechanism modulates activity of Treg lymphocytes and various cytokines (IL-10, IL-6, TGF-α, and INF-γ). Bacterial metabolites, short-chain fat acids (SCFAs), act directly on epithelial and immune cells and affect the immune response

На экспериментальных моделях животных подтверждено, что микробиота кишечника участвует в поддержании респираторного иммунитета. *S. Gauquet et al.* показано, что состав кишечной микробиоты оказывает влияние на тяжесть течения пневмонии у мышей. Изучалась роль нормальной микробиоты кишечника, в частности у представителей рода *Candidatus Arthromitus* и *Candidatus Savagella* на течение пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*. В ходе исследования показано, что сегментированные филаментные бактерии (*Segmented Filamentous Bacteria* – SFB) оказывают иммуностимулирующий эффект. Так, количество КОЕ *S. aureus* в ткани легких и селезенки было значительно выше у мышей, чей кишечник был лишен этих бактерий, по сравнению с SFB-позитивными животными. При этом все SFB-негативные мыши погибли от пневмонии в течение 36 ч, в то время как выживаемость SFB-позитивных мышей на протяжении этого времени составляла 70 % [4]. *T. Ichiohe* продемонстрировано, что при длительном (3 нед.) приеме антибактериальных препаратов (АБП) существенно снижается устойчивость к интраназальному инфицированию вирусом гриппа А. Это отмечено повышенными вирусными титрами, снижением уровней IgA и -G и уменьшением активации CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток по сравнению с животными, не получавшими АБП. При введении же лигандов TLR (пептидогликанов комменсальных бактерий) восстанавливался подавленный АБП противовирусный иммунный ответ [5]. Данный факт является подтверждением того, что сигналы, которые стимулируют противоинфекционную защиту, полученные в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, распространяются на слизистые оболочки других биотопов, включая респираторный тракт, что дает основание для изучения возможностей использования пробиотических препаратов (ПБП) в комплексном лечении и профилактики ОРИ.

Однако возникает актуальный вопрос: у каких пробиотических бактерий и в какой степени выражена иммунотропная активность? В этом направлении ведется большое количество исследований и на сегодняшний день выявлены существенные различия в иммуномодулирующей активности симбионтных бактерий. Эти различия касаются как межродовых и межвидовых, так и межштаммовых особенностей микроорганизмов. Выявленные различия касаются выраженности и характера иммунотропного эффекта [6, 7].

Эффекты пробиотических препаратов при респираторных инфекциях

Эксперименты на животных дают представление о клинических возможностях использования ПБП. Так, в многочисленных работах показано, что у инфицированных вирусом гриппа мышей пероральное или интраназальное введение штаммов *Lactobacillus pentosus* [8, 9], *L. casei Shirota* [10, 11], *L. plantarum* [12, 13], *L. delbrueckii ssp. Bulgaricus* OLL1073R1 [14],

L. rhamnosus GG [15, 16], *L. gasseri* TMC0356 [17], *Lactococcus lactis ssp. cremoris FC* [18], *L. brevis KB* [19] или *B. breve* YIT4064 [20] способствовало уменьшению симптомов инфекции, титров вирусной нагрузки, усилению мукозального иммунитета (нарастание уровней sIgA в слюне и сыворотке), производства IFN-1, TNF и увеличению числа Т-хелперов в легочной паренхиме. При трансназальном введении *L. plantarum* NCIMB 8826 и *L. reuteri* F275 у мышей, зараженных пневмовирусной инфекцией, также уменьшалась выраженность воспаления и снижалась летальность [21]. Кроме того, при введении *L. rhamnosus* CRL1505 и *L. rhamnosus* CRL1506 у мышей возникала защита от инфекции респираторно-носинтициального вируса [22]. Одновременное назначение *L. rhamnosus* и *B. lactis* способствовало увеличению уровня IFN-γ, интерлейкина (IL)-4, -10 и -6 в бронхоальвеолярном лаваже, а также числа и активности фагоцитарных клеток и естественных киллеров [23, 24].

Полученные в эксперименте данные в целом совпадают с результатами клинических наблюдений. В серии исследований, посвященных профилактическим эффектам ПБП в отношении респираторной инфекции вирусной этиологии (в разных возрастных группах), удалось подтвердить положительный противовирусный эффект ПБП (см. таблицу).

Изучался эффект монопрепаратов, в состав которых входят различные виды и штаммы лактобактерий, и комбинированных препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии. В большинстве представленных работ оценивались число, степень и тяжесть эпизодов респираторной инфекции, и лишь некоторых содержится информация о динамике вирусной нагрузки [25–40]. Отмечено, что у пожилых лиц при возрастных изменениях иммунной системы потенциально повышается возможность развития инфекций бронхолегочной системы [41]. По данным недавно проведенных клинических исследований показано, что при приеме *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1, *Bifidobacterium longum* BB536 снижается риск заражения и продолжительность заболевания респираторной вирусной инфекцией в старшей возрастной группе. Также у лиц, получавших данные пробиотические штаммы, фагоцитарная активность нейтрофилов и НК-клеток оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо [42, 43].

E. Guillemard et al. показано, что при назначении *Lactobacillus casei* DN-114 001 пожилым добровольцам ($n = 1\ 072$; средний возраст – 76 лет) сокращались как число эпизодов, так и суммарная продолжительность инфекций дыхательных путей [44]. При анализе результатов исследований отмечено, что действие ПБП безусловно высокоштаммспецифично и именно это во многом определяет их клиническую эффективность. Наряду с этим получены интересные результаты, касающиеся влияния лактобактерий на поствакцинальный иммунитет.

L.E. Davidson установлено, что при приеме LGG в течение 28 суток после вакцинации усиливается иммунный ответ в виде нарастания более высоких

Таблица
Влияние пробиотических препаратов на заболеваемость острой респираторной инфекцией, тяжесть и продолжительность симптомов
Table
An impact of probiotics on morbidity, severity and duration of acute respiratory infections

Источник	Популяция	Пробиотический препарат	Число эпизодов, тяжесть и продолжительность симптомов
[25]	Дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	Продолжительность не изменилась Число случаев < 4 раз в год
[26]	Дети	То же	Продолжительность ≤ 3 дней Длительность госпитализации не изменилась
[27]	Дети	– " –	Продолжительность и необходимость приема АБП не изменились
[28]	Недоношенные новорожденные	– " –	Продолжительность, тяжесть не изменились Число случаев < 4 раз в год
[29]	Беременные	– " –	Число случаев заболевания новорожденных < 4 раз в год Необходимость приема АБП меньше
[30]	Здоровые новорожденные	– " –	Продолжительность не изменилась Число случаев острого отита и потребность в АБП меньше
[31]	Дети	<i>L. casei</i> D114001 <i>L. reuteri</i> DSM 17938	Продолжительность и число случаев не изменились
[32, 33]	Взрослые	<i>L. casei</i> D114001	Продолжительность ≤ 4 дней Число случаев < 3 раз в год
[34]	Школьники	То же	Продолжительность и число случаев не изменились
[35]	Дети	<i>L. casei rhamnosus</i>	Необходимость приема АБП и количество бактериальных осложнений меньше
[36]	Дети	<i>L. paracasei</i> CBA L74	Число случаев < 4 раз в год
[37]	Дети (4–10 мес.)	<i>L. fermentum</i> CECT5716	То же
[38]	Здоровые дети	<i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i>	Продолжительность, число случаев не изменились Случаев острого отита меньше
[39]	Здоровые дети	<i>L. acidophilus</i> CUL21 <i>L. acidophilus</i> CUL60 <i>B. bifidum</i> CUL20 <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	Продолжительность ≤ 4 дней Число случаев < 3 раз в год Число случаев отсутствия в школе меньше
[40]	Взрослые	<i>L. gasseri</i> PA16/8 <i>B. longum</i> SP07/3 <i>B. bifidum</i> MF 20/5	Продолжительность ≤ 3 дней Число случаев < 4 раз в год –

Примечание: АБП – антибактериальные препараты.

титров защитных антител при сравнении с группой лиц, получавших только противогриппозную вакцину [45]. Схожие результаты продемонстрированы также по результатам других исследований [46, 47]. По данным систематического обзора *Cochrane* (2015), в который вошли результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов различных возрастных групп ($n = 3\,720$), принимавших ПБП в среднем на протяжении 3 зимних месяцев, установлено, что прием ПБП имеет преимущество перед плацебо по таким критериям, как число участников, перенесших хотя бы 1 эпизод ОРИ (в группе принимавших ПБП это число было меньше; отношение шансов (ОШ) – 0,53; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,37–0,76; $p < 0,001$); ≥ 3 эпизодов ОРИ (ОШ – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,36–0,80; $p = 0,002$). Отмечено также уменьшение средней продолжительности эпизода ОРИ (средняя разница (MD) – 1,89; 95%-ный ДИ – (–2,03) – (–1,75); $P_{value} < 0,001$). При этом лица, которые принимали ПБП, значительно реже прибегали к приему АБП в этот период (отношение рисков (*relative risk* – RR) – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,45–0,94) [48].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о назначении пробиотических культур детям. В систематическом обзоре и метаанализе (2016) получены доказательства того, что при назначении ПБП детям ($n = 6\,269$; возраст – от 0 до 18 лет) снизилась заболеваемость. Значительно уменьшилось не только число пациентов, у которых отмечен 1 эпизод ОРИ (RR – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,82–0,96; $p = 0,004$), но и общее число дней болезни (MD – (–0,16); 95%-ный ДИ – (–0,29) – (–0,02), $P_{value} = 0,03$). Дети, которые принимали ПБП, меньшее количество дней отсутствовали в школе или нуждались в пребывании на дневном стационаре (MD – (–0,94); 95%-ный ДИ – (–1,72) – (–0,15); $p = 0,02$) [49]. Таким образом, с точки зрения доказательной медицины прием ПБП приносит существенную пользу для профилактики ОРИ как во взрослой, так и в детской популяции.

Возможные механизмы действия пробиотических препаратов

На сегодняшний день раскрыты основные молекулярные механизмы, благодаря которым при воздей-

ствии симбионтных бактерий усиливается противовирусный ответ. По всей видимости, противовирусные эффекты ПБП могут реализовываться различными путями. Во-первых, между бактериями и вирусами существует эволюционный антагонизм. Установлено, что симбионтная бактериальная микрофлора обладает способностью постоянно вырабатывать циркулирующие в крови и лимфе нуклеотические ферменты (нуклеазы), вызывающие протеолиз капсид вириона [5, 6]. Кроме того, при воздействии пептидогликанов и мурамилпептидов, входящих в состав бактериальной стенки, существенно усиливается противовирусная защита организма. Взаимодействуя с внутриклеточными NOD-рецепторами, они дополнительно инициируют сигнальный каскад реакций, приводящий к синтезу иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов и активации механизмов иммунологической защиты организма [50, 51]. Наряду с этим при воздействии ПБП может блокироваться прикрепление вируса к определенным рецепторам путем конкуренции. Регенерации слизистой оболочки способствует муцин, воздействие которого может препятствовать присоединению вируса к эпителиальным клетками и подавлять репликацию вируса. Противовирусное действие ПБП также связано с их способностью продуцировать антимикробные пептиды, дегидрогеназы, оксид азота (NO). Наряду с этим показана способность ПБП модулировать функции клеток эпителия, DC, CD4⁺ CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток, стимуляции синтеза секреторных Ig, способствующих нейтрализации вируса [52, 53].

Что касается пневмонии, то роль и место ПБП в лечении внебольничной пневмонии, вероятно, еще будет неоднократно обсуждаться. Пока применение ПБП рассматривается в основном с позиции коррекции микробиотических нарушений после антибактериальной терапии. Назначение ПБП привлекает также внимание ученых в качестве профилактики и лечения нозокомиальных инфекций. По данным метаанализа [54] (2016), в который были включены 30 исследований с участием пациентов ($n = 2\,972$), находящихся в отделениях интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, подтверждено уменьшение числа случаев нозокомиальных инфекций (RR – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,68–0,95; $p = 0,009$) и снижение частоты вентиляционно-ассоциированных пневмоний (RR – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,61–0,90; $p = 0,002$).

Заключение

Научные исследования последних лет о составе и функциях микробиома человека вызвали большой интерес к целевому применению и разработке ПБП для профилактики ОРИ. Однако вопрос о том, какие именно свойства пробиотических микроорганизмов должны быть взяты во внимание для профилактики или лечения ОРИ, остается открытым. С точки зрения таксономии, наиболее часто используемыми

пробиотическими бактериями являются виды родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Тем не менее их пробиотические эффекты обладают штаммоспецифичностью, что, безусловно, оказывает влияние на их биологическую активность.

По результатам метаанализов показана возможность приема ПБП с целью профилактики ОРИ, что позволяет надеяться на увеличение эффективности их профилактики и лечения в ближайшем будущем.

Конфликт интересов

Авторами данной статьи подтверждено отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Allander T., Tammi M.T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (36): 12891–12896. DOI: 10.1073/pnas.0504666102.
- Rossi G.A., Colin A.A. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 774–789. DOI: 10.1183/09031936.00062714.
- Openshaw P.J., Tregoning J.S. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18 (3): 541–555. DOI: 10.1128/CMR.18.3.541-555.2005.
- Gauguet S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect. Immun.* 2015; 83 (10): 4003–4014. DOI: 10.1128/IAI.00037-15.
- Ichiohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (13): 5354–5359. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
- Salva S., Alvarez S. The role of microbiota and immunobiotics in granulopoiesis of immunocompromised hosts. *Front. Immunol.* 2017; 8: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00507.
- Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Gueimonde M. et al. Immune response to *Bifidobacterium bifidum* strains support Treg/Th17 plasticity. *PLoS ONE*. 2011; 6 (9): e24776. DOI: 10.1371/journal.pone.0024776.
- Izumo T., Maekawa T., Ida M. et al. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus pentosus* S-PT84 on influenza virus infection in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10 (9): 1101–1106. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.06.012.
- Kobayashi N., Saito T., Uematsu T. et al. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 augments protection against influenza virus infection in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (2): 199–203. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.019.
- Hori T., Kiyoshima J., Shida K., Yasui H. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (3): 593–597. DOI: 10.1128/CDLI.8.3.593-597.2001.
- Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11 (4): 675–679. DOI: 10.1128/CDLI.11.4.675-679.2004.
- Pang I.K., Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol. Rev.* 2012; 245 (1): 209–226. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x.

13. Villena J., Suzuki R., Fujie H. et al. Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* modulates the Toll-like receptor 4-induced inflammatory response via negative regulation in porcine antigen-presenting cells. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012; 19 (7): 1038–1053. DOI: 10.1128/CVI.00199-12.
14. Nagai T., Makino S., Ikegami S. et al. Effects of oral administration of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (12): 2246–2250. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.09.012.
15. Kawase M., He F., Kubota A. et al. Oral administration of lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection. *Lett. Appl. Microbiol.* 2010; 51 (1): 6–10. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2010.02849.x.
16. Harata G., He F., Hiruta N. et al. Intranasal administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG protects mice from H1N1 influenza virus infection by regulating respiratory immune responses. *Lett. Appl. Microbiol.* 2010; 50 (6): 597–602. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2010.02844.x.
17. Kawase M., He F., Kubota A. et al. Heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 protects mice against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64 (2): 280–288. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00903.x.
18. Maruo T., Gotoh Y., Nishimura H. et al. Oral administration of milk fermented with *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC protects mice against influenza virus infection. *Lett. Appl. Microbiol.* 2012; 55 (2): 135–140. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2012.03270.x.
19. Goto H., Sagitani A., Ashida N. et al. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity. *Br. J. Nutr.* 2013; 110 (10): 1810–1818. DOI: 10.1017/S0007114513001104.
20. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T., Shida K. Protection against influenza virus infection of mice fed *Bifidobacterium breve* YIT4064. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999; 6 (2): 186–192.
21. Gabryszewski S.J., Bachar O., Dyer K.D. et al. Lactobacillus-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection. *J. Immunol.* 2011; 186 (2): 1151–1161. DOI: 10.4049/jimmunol.1001751.
22. Tomosada Y., Chiba E., Zelaya H. et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol.* 2013; 14: 40. DOI: 10.1186/1471-2172-14-40.
23. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74 (6): 833–839. DOI: 10.1093/ajcn/74.6.833.
24. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M. et al. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 187–203. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976.
25. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *Br. Med. J.* 2001; 322 (7298): 1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
26. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2010; 29 (3): 312–316. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
27. Kumpu M., Kekkonen R.A., Kautiainen H. et al. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66 (9): 1020–1023. DOI: 10.1038/ejcn.2012.62.
28. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M. et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 405–413. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.
29. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122 (1): 8–12. DOI: 10.1542/peds.2007-1192.
30. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2009; 101 (11): 1722–1726. DOI: 10.1017/S0007114508116282.
31. Agustina R., Kok F.J., van de Rest O. et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics.* 2012; 129 (5): e1155–1164. DOI: 10.1542/peds.2011-1379.
32. Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S., Antoine J.M. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J. Nutr. Health Aging.* 2003; 7 (2): 75–77.
33. Guillemard E., Tondu F., Lacoïn F., Schrezenmeir J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010; 103 (1): 58–68. DOI: 10.1017/S0007114509991395.
34. Cobo Sanz J.M., Mateos J.A., Muñoz Conejo A. [Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children]. *Nutr. Hosp.* 2006; 21 (4): 547–551 (in Spanish).
35. Lin J.S., Chiu Y.H., Lin N.T. et al. Different effects of probiotic species/strains on infections in preschool children: a double-blind, randomized, controlled study. *Vaccine.* 2009; 27 (7): 1073–1079. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.11.114.
36. Nocerino R., Paparo L., Terrin G. et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 118–125. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.004.
37. Maldonado J., Cañabate F., Sempere L. et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54 (1): 55–61. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.
38. Hojsak I., Močić Pavić A., Kos T. et al. *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): 587–591. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.004.
39. Garaiova I., Muchová J., Nagyová Z. et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69 (3): 373–379. DOI: 10.1038/ejcn.2014.174.

40. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* 2005; 24 (4): 481–491. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.006.
41. Guillemard E., Tondou F., Lacoïn F., Schrezenmeir J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010; 103 (1): 58–68. DOI: 10.1017/S0007114509991395.
42. Makino S., Ikegami S., Kume A. et al. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *Br. J. Nutr.* 2010; 104 (7): 998–1006. DOI: 10.1017/S000711451000173X.
43. Namba K., Hatano M., Yaeshima T. et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010; 74 (5): 939–945. DOI: 10.1271/bbb.90749.
44. Hamilton-Miller J.M. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80 (946): 447–451. DOI: 10.1136/pgmj.2003.015339.
45. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. *Lactobacillus GG* as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65 (4): 501–507. DOI: 10.1038/ejcn.2010.289.
46. Akatsu H., Arakawa K., Yamamoto T. et al. *Lactobacilli* in jelly enhances the effect of influenza vaccination in Elderly Individuals. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (10): 1828–1830. DOI: 10.1111/jgs.12474.
47. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12 and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. *casei* 431 in an influenza vaccination model: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Brit. J. Nutr.* 2012; 107 (6): 876–884. DOI: 10.1017/S000711451100420X.
48. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database System. Rev.* 2015; (2): CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
49. Wang Y., Li X., Ge T. et al. 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.
50. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (3): 595–598. DOI: 10.1002/eji.201040331.
51. Coulombe F., Fiola S., Akira S. et al. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6Chigh monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36734. DOI: 10.1371/journal.pone.0036734.
52. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33 (8): 1289–1302. DOI: 10.1007/s10096-014-2086-y.
53. Kim T.H., Lee H.K. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection. *Immune Netw.* 2014; 14 (3): 128–137. DOI: 10.4110/in.2014.14.3.128.
54. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.L. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016; 20: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.

Поступила 15.05.18
Received May 15, 2018