

Инновационный подход к профилактике и лечению острых респираторных инфекций у детей

И.А. Ларькова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>, inna_larkova@mail.ru

В.А. Ревякина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>, 5356797@mail.ru

¹ Федеральное исследовательское учреждение питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Проблема профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей остается чрезвычайно актуальной задачей. Несмотря на то что более чем в 90% случаев этиологическим фактором ОРИ являются вирусы, факт активного применения антибактериальных препаратов в лечении пациентов с данной патологией наряду с отсутствием эффективных противовирусных средств не может не вызывать все большую озабоченность, поскольку это сопряжено с ростом бактериальной резистентности, сенсibilизации, а также воспалительных заболеваний, а значит, требует разработки совершенно иных альтернативных методов лечения. С момента открытия микробиома человека в течение последних двух десятилетий активно изучаются не только микробиота как участник инфекционного процесса, но и пробиотики как фактор управления иммунными реакциями макроорганизма при вирусных инфекциях. Кроме того, в научной литературе продемонстрирована противовирусная активность разных пробиотических штаммов, что объясняет интерес научного сообщества к применению пробиотиков при ОРИ, тем более что пробиотики показали не только эффективность, но и высокую безопасность у пациентов разных возрастных групп, в том числе младенцев. Таким образом, обзор литературы показал, что имеющиеся на сегодня данные как клинических исследований, так и экспериментальных работ по применению пробиотиков при ОРИ свидетельствуют о потенциальных возможностях подобной инновационной стратегии не только для профилактики, но и для лечения острого периода заболевания, что должно стать основанием для ее более широкого внедрения в практику врача.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, пробиотик, микробиота, иммуномодуляция, противовирусный эффект

Для цитирования: Ларькова И.А., Ревякина В.А. Инновационный подход к профилактике и лечению острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(6):144–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children

Inna A. Larkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>, inna_larkova@mail.ru

Vera A. Revyakina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>, 5356797@mail.ru

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

² National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The problem of prevention and treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract remains extremely at the top. Although viruses are the etiological factor in more than 90% of acute respiratory infections, the fact of the active use of antibiotics in the treatment of patients with this pathology, along with the lack of effective antiviral agents can cause increasing concern, since this is associated with an increase in bacterial resistance, sensitization and inflammatory diseases and therefore requires the development of completely different alternative methods of treatment. Since the discovery of the human microbiome over the past two decades, not only the microbiota as a participant in the infectious process, but also probiotics as a factor in managing the immune responses of the macroorganism in viral infections have been actively studied. In addition, the antiviral activity of different probiotic strains has been demonstrated in the scientific literature, which explains the interest of the scientific community in the use of probiotics in acute respiratory infections, especially since probiotics have shown not only efficacy, but also high safety in patients of different age groups, including infants. Thus, the literature review showed that the currently available data both from clinical studies and experimental work on the use of probiotics in acute respiratory infections indicate the potential of such an innovative strategy not only for the prevention but also for the treatment of the acute period of the disease, which should be the basis for its wider use in real practice.

Keywords: acute respiratory viral infections, probiotic, microbiota, immunomodulation, antiviral effect

For citation: Larkova I.A., Revyakina V.A. An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей являются основной причиной детской заболеваемости во всем мире. Частота ОРИ и связанные с ними расходы на медицинское обслуживание несут серьезное бремя для здравоохранения всех стран. Так, например, в США прямые и непрямые расходы на ведение больных с респираторными инфекциями ежегодно составляют около 40 млрд долл. [1]. Несмотря на то что более чем в 90% случаев этиологическим фактором ОРИ являются вирусы, факт активного применения антибактериальных препаратов в лечении пациентов с данной патологией не может не вызывать все большую озабоченность, поскольку это сопряжено с ростом бактериальной резистентности, сенсibilизации, а также воспалительных заболеваний. В связи с этим поиск альтернативных методов профилактики и лечения ОРИ верхних дыхательных путей является актуальной задачей. Одной из инновационных стратегий следует считать использование пробиотиков как нового безопасного и эффективного подхода к решению данной проблемы.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОБИОТИКОВ

Если говорить о клинических исследованиях, то наиболее цитируема публикация Q. Nao и et al., которые проанализировали 14 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих назначение пробиотиков с плацебо для профилактики острых инфекций верхних дыхательных путей. Было обнаружено, что применение пробиотиков достоверно снижало частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и использование антибиотиков по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [2].

N. Waki et al. показали, что непрерывный прием школьниками напитка с пробиотиком, содержащим *Lactobacillus brevis*, продемонстрировал снижение у них заболеваемости гриппом. Особенно заметным этот эффект был у детей, которые не вакцинировались против гриппа [3].

G.J. Leyer et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 326 детей отметили, что ежедневный прием пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus* NCFM или *Lacidophilus* NCFM в комбинация с *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07) в течение 6 мес. у детей в возрасте 3–5 лет при появлении у них симптомов простуды и гриппа оказался эффективным способом снижения температуры, ринореи, частоты кашля, продолжительности и частоты назначения антибиотиков [4].

В нескольких исследованиях было обнаружено, что пероральный прием взрослыми и пожилыми добровольцами лактобацилл или кисломолочного напитка с пробиотическими штаммами (*Lactobacillus fermentum* CECT5716, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 и CECT 7316), потребляемых за несколько недель до и (или) после вакцинации против гриппа, повышают уровень специфичных для гриппа антител IgA и IgG [5–7].

В 2014 г. S. King et al., изучая влияние пробиотиков на продолжительность ОРИ у здоровых детей и взрослых, опубликовали метаанализ, который включал 20 рандомизированных контролируемых исследований различной продолжительности, в которых сравнивали штаммы *Lactobacillus* и (или) *Bifidobacterium*, потребляемые перорально с плацебо или без лечения. 10 исследований были проведены у детей в возрасте 1–12 лет и 10 – у взрослых в возрасте 18–67 лет. Этот метаанализ показал, что потребление пробиотиков значительно сокращало продолжительность эпизодов заболевания, количество дней болезни на человека и количество дней отсутствия в детском саду / школе [8].

Особый интерес представляет систематический обзор и метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных с 2001 по 2016 г. в Америке, Европе и Азии, в которых участвовало 6269 детей. Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Продолжительность лечения пробиотиками составляла от 5 дней до 12 мес., и большинство исследований проводилось в течение более 3 мес. в зимний период. Продукты, использованные в этих исследованиях, включали единственный штамм пробиотиков, таких как *L. rhamnosus* HN001, *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103), *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 и *L. fermentum* CECT5716 или смесь нескольких пробиотических штаммов в стандартных дозах, а также синбиотики [9].

В 17 исследованиях, в которых участвовали 4513 детей, сообщалось, что добавление пробиотиков, а также синбиотиков оказало значительное влияние на сокращение числа детей, имеющих по крайней мере 1 эпизод респираторных симптомов [10–23]. S. Rautava et al. в двойном слепом контролируемом исследовании показали, что пробиотики (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12) при длительном 12-месячном применении могут быть безопасным средством снижения риска раннего острого среднего отита и использования антибиотиков, а также риска повторной респираторной инфекции у младенцев [22].

В 9 исследованиях, включавших 2817 детей, были представлены данные о продолжительности эпизода заболевания, которая была определена как общая сумма продолжительности эпизода заболевания (в днях), разделенная на общее количество эпизодов болезни, зафиксиро-

рованных у участников исследования. При этом результаты показали, что не было статистически значимой разницы в продолжительности эпизода заболевания между группой детей, получавших пробиотики, и группой плацебо [10, 11, 14–16, 24, 25].

В 6 исследованиях, в которых участвовало 2067 детей, было проанализировано количество дней, когда дети были больны. У детей, получавших пробиотики, была меньшая длительность эпизода ОРВИ по сравнению с детьми, принимавшими плацебо [4, 15–17, 25].

У детей, получавших пробиотик, по сравнению с детьми, которые принимали плацебо, было отмечено уменьшение дней пропуска занятий в школе, посещения детских дошкольных учреждений в 8 исследованиях с участием 1499 детей [10, 13, 16, 17, 24, 25]. При этом Н. Kloster Smerud et al. в плацебо-контролируемом исследовании 7-месячного приема кисломолочного продукта, содержащего 3 пробиотических штамма *LGG*, *L. acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* Bb-12, с участием 240 детей в возрасте от 12 до 36 мес. в первый год посещения детского сада не обнаружили значимого влияния на респираторные симптомы, улучшение касалось только желудочно-кишечных проявлений [16]. Аналогичные результаты были получены у младенцев, которых кормили смесью с добавлением *L. reuteri* или *B. lactis* [25].

Также документально подтверждено влияние пробиотиков на профилактику острых инфекций верхних дыхательных путей, вызываемых определенными вирусами. Рандомизированное контролируемое испытание с участием 94 недоношенных новорожденных показало, что смесь галактоолигосахаридов и полидекстрозы с пребиотиками (1 : 1) или пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG, назначенный между 3-м и 60-м днем жизни, снижают частоту ассоциированных с риновирусом инфекций в 2–3 раза по сравнению с плацебо [4, 13–16, 20–26].

Нужно заметить, что в большинстве вышеперечисленных исследований положительный эффект в отношении респираторных симптомов был отмечен в отношении штамма *L. rhamnosus* GG, а в отношении штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) данные противоречивы: от отсутствия эффекта до значимого в уменьшении респираторных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста.

И все же все вышеуказанные исследования по применению пробиотиков являются профилактическими. Только 3 исследования, рассмотренные в данном мета-анализе, можно считать лечебными, так как в них оценивались возможности пробиотиков непосредственно в лечении острого среднего отита, при этом было отмечено уменьшение применения антибиотиков у детей [27–29].

Однако, в последние несколько лет стали появляться публикации, освещающие возможности различных пробиотиков купировать развитие ОРВИ и предупреждать возникновение осложнений. В 2018 г. R.P. Laurson и I. Hojsak опубликовали метаанализ по оценке штамм-специфических пробиотических эффектов на продолжительность респираторных инфекций у детей, посещающих детские сады. Этот метаанализ включал 15 рандоми-

зированных контролируемых исследований с участием 5121 ребенка в возрасте от 3 мес. до 7 лет. В 12 рандомизированных контролируемых исследованиях было также показано, что штамм *L. rhamnosus* GG может быть умеренно эффективным в сокращении продолжительности эпизода респираторной инфекции, а *B. animalis* ssp. *lactis* Bb-12 не влиял на продолжительность заболевания [30].

A.S. Lau et al. изучали влияние *Bifidobacterium longum* BB536 на заболевания верхних дыхательных путей у 219 детей в возрасте 2–6 лет в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Дети получали пакетик (1 г), содержащий либо *B. longum* (5×10^9 КОЕ), либо плацебо. Спустя 10 мес. приема было отмечено, что в группе детей, принимавших пробиотик, продолжительность боли в горле уменьшилась (46%) с незначительным уменьшением продолжительности лихорадки (27%), насморка (15%) и кашля (16%) по сравнению с детьми, принимавшими плацебо. Кроме того, численность рода *Faecalibacterium*, часто ассоциированной с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, была значительно выше в основной исследуемой группе ($P < 0,05$) по сравнению с группой плацебо [31].

М. Bustamante et al. считают, что употребление синбиотических продуктов, состоящих из комбинации пробиотиков и пребиотиков, может уменьшить инфекцию дыхательных путей, а также продолжительность и тяжесть заболевания [32].

Интересны данные R.B. Turner et al., которые в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании определили эффект от введения *Bifidobacterium animalis* подвида *Lactis* B1-04 на врожденный и адаптивный ответ при экспериментальном заражении взрослых добровольцев риновирусной инфекцией, показав, в частности, что прием внутрь B1-04 может влиять на исходное состояние врожденного иммунитета и на последующую реакцию человека на риновирусную инфекцию, влиять на репликацию вируса, не оказывая при этом влияния на тяжесть симптомов [33].

Н. Zhang et al. на популяции взрослых в одноцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом проспективном исследовании показали, что потребление пробиотиков (применялась смесь пробиотиков *L. paracasei* и *L. casei* 431® (не менее 3×10^7 КОЕ/мл) и *Lactobacillus fermentum* PCC® (не менее 3×10^6 КОЕ/мл)) значительно снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей и гриппоподобных симптомов по сравнению с плацебо. При этом в исследуемой группе был обнаружен значительно более высокий уровень сывороточного интерферона γ и кишечного sIgA по сравнению с группой плацебо [34].

Не менее интересны и данные экспериментальных работ. Так, Т. Kawahara et al. на зараженных гриппом мышах показали, что пероральное введение *Bifidobacterium longum* приводило к улучшению клинических симптомов, снижению смертности, подавлению воспаления в нижних дыхательных путях и снижению титров вирусов и провоспалительных цитокинов. Исследователи предположили, что механизм *Bifidobacterium longum* против вируса гриппа включает в себя активацию врожденного иммунитета за счет значительного увеличения активности естествен-

ных клеток-киллеров в легких и селезенке и значительно увеличения экспрессии легочных генов – активаторов естественных клеток-киллеров, таких как интерферон γ , интерлейкин 2 (IL-2), IL-12 и IL-18. Исследователи пришли к выводу, что пробиотик *Bifidobacterium longum* может использоваться в качестве профилактического средства в борьбе с эпидемией гриппа [35].

Н. Goto et al. отметили, что за счет усиления активности естественных клеток-киллеров живые и неживые *Lactobacillus acidophilus* штамма L-92 проявили защитные эффекты против инфекции вируса гриппа в моделях мышей, инфицированных интраназально вирусом гриппа (H1N1) [36].

В целом ряде исследований было подтверждено, что пероральное введение мышам различных штаммов лактобацилл обеспечивает их защиту от заражения вирусом гриппа за счет подавления репликации вируса через индукцию экспрессии генов или модуляцию врожденного иммунитета хозяина [37–40]. При этом исследователи выделяют такие штаммы, как *Lactobacillus plantarum* AYA, *Lactobacillus plantarum* DK119, *Lactobacillus gasseri* SBT 2055, *Lactobacillus brevis* KB290.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хотя точные механизмы действия пробиотиков при респираторных инфекциях не установлены, прежде всего можно думать о взаимодействии между микробиомом кишечника и врожденной иммунной системой как потенциальном механизме, с помощью которого пробиотик может влиять на вирусное заболевание верхних дыхательных путей. Исследования на животных моделях показывают, что микробиом кишечника обеспечивает стимуляцию врожденной иммунной системы, которая модулирует восприимчивость хозяина к вирусной инфекции [41].

В дополнение к местным эффектам конкурентной колонизации кишечника, борьбе с потенциальными патогенами, модуляции барьерной функции кишечника и проницаемости, пробиотики, как было показано, обладают различными иммуномодулирующими эффектами в организме хозяина [42–44]. Было показано, что пробиотики могут влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ через экзополисахариды [45]. Есть данные о том, что пробиотики могут увеличивать количество и активность лейкоцитов, нейтрофилов и естественных клеток-киллеров [46]. S. Oliva et al. показали, что пробиотики способны увеличивать экспрессию IL-10 и снижать экспрессию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , IL-1 β и IL-8 [47]. Кроме того, пробиотики могут поддерживать более высокий уровень иммуноглобулина А в слюне, кишечнике и продуцировать бактериоцины и реутерин, обладающие антимикробной активностью [48].

Доказано, что пробиотики обладают врожденными способностями в отношении антагонизма и экспрессии рецепторов, связывания и экспрессии адапторных белков, экспрессии регуляторных сигнальных молекул, индукции микро-РНК (рибонуклеиновой кислоты), толерантности

к эндотоксинам, секреции иммуномодулирующих белков, липидов и метаболитов для модуляции иммунной системы. Пробиотические бактерии подавляют воспаление, ингибируя различные сигнальные пути, такие как ядерный путь NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – транскрипционный ядерный фактор), связанный с изменениями в митоген-активируемых протеинкиназах и путями распознавания образов. К эффектам модуляции следует отнести и продукцию цитокинов эпителиальными клетками, повышение секреции муцина и активности фагоцитоза, активацию Т-клеток, естественных киллеров, стимуляцию продукции иммуноглобулина А и снижение пролиферации Т-клеток [24, 49, 50].

Именно благодаря современным исследованиям с большой доказательной базой пробиотики можно рассматривать как важный фактор управления иммунными реакциями при респираторных вирусных инфекциях, что стало поводом для серьезного анализа возможностей применения пробиотиков, в том числе и при новой коронавирусной инфекции, что нашло отражение в мировой научной литературе. Так, в обзоре K. Singh и A. Rao постулируются перспективность и необходимость применения подобной терапии при коронавирусной инфекции, так как пробиотики могут препятствовать процессу адсорбции путем прямого связывания с вирусом и ингибирования его проникновения в эпителиальные клетки, а через противомикробные пептиды и муцины ингибировать пролиферацию вируса либо нейтрализовать вирус, в том числе путем синтеза секреторных IgA. Кроме того, противовирусный эффект может осуществляться и через активацию макрофагов и дендритных клеток, а также активацию Т1-иммунитета [51].

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРВОГО ИММУНОПРОБИОТИКА ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

На отечественном рынке появился первый мультиштаммовый иммунопробиотик Бак-Сет® Колд/Флю, состоящий из 17 штаммов пробиотических культур (*Lactobacillus casei* BPL0004, *Lactobacillus plantarum* PXN 47, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus helveticus* PXN 45, *Lactobacillus salivarius* PXN 57, *Lactobacillus fermentum* PXN 44, *Lactobacillus paracasei* PXN 37, *Lactobacillus reuteri* PXN 49, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium longum* PXN 30, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium lactis* BPL 93, *Lactobacillus bulgaricus* PXN 39, *Lactococcus lactis* PXN 63, *Streptococcus thermophilus* PXN 66) в дозе 4 млрд в 1 капсуле (что значительно выше, чем традиционно используемые дозы), который рекомендован к применению как для профилактики ОРВИ в период сезонной заболеваемости, так и для лечения острого периода у детей старше 2 лет и взрослых в течение 7–14 дней, при этом схема приема максимально проста: 1–4 капсулы однократно утром в зависимости от цели терапии (табл.). Очень важно, что все используемые штаммы пробиотических культур имеют оригинальное происхождение, обеспечивают синергизм действия и включены в перечень европейского каче-

ства. При этом особенности производства обеспечивают высокую жизнеспособность штаммов: препарат соответствует стандарту GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Эффективность мультиштаммового иммунопробиотика в абилитации часто болеющих детей в организованных коллективах в период повышенной сезонной заболеваемости ОРИ была высоко оценена в открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении с участием 93 детей старше 3 лет, что проявилось улучшением показателя индекса здоровья у 98,3% чел. [52].

Но особый интерес представляет пилотное исследование в 2021 г., в котором был проведен анализ эффективности и безопасности препарата Бак-Сет® Колд/Флю при назначении его в остром периоде ОРИ в первые часы заболевания с участием 82 детей 2–10 лет. Дети обеих групп получали одинаковую симптоматическую терапию ОРИ: промывание носа морской водой, жаропонижающие – парацетамол или ибупрофен при лихорадке выше 38,5 °С, деконгестанты. Дети основной группы (n = 45) дополнительно получали тестируемый мультиштаммовый иммунопробиотик по следующей схеме: по 2 капс. (8 × 10⁹ КОЕ) 1 раз в день утром после еды в течение 1 нед., начиная с 1–2-го дня ОРИ. В основной группе медиана (Me) продолжительности болезни составила 5,0 (5,0–6,0) дней, в группе сравнения – 7,0 (6,0–10,0) дней (p < 0,001). Абсолютное значение температуры составило (Me) 37,4° (37,2–37,9) у детей основной группы и 38,7° (37,5–38,9) у детей из группы сравнения (p < 0,001). Me продолжительности дней с температурой составила 3,0 (3,0–4,0) дня у пациентов основной группы; 5,0 (4,0–5,0) дней у пациентов из группы сравнения (p < 0,001). Исследователи отметили, что включение препарата Бак-Сет® Колд/Флю в схему терапии ОРИ приводило к статистически значимой нормализации таких показателей гемограммы, как общее число лейкоцитов, лимфоцитов, а также лейкоцитарной формулы. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови позволило констатировать статистически значимое увеличение количества Т-регуляторных, цитотоксических

● **Таблица.** Схема приема Бак-Сет® Колд/Флю


● **Table.** Medication regimen of the Bac-Set®Cold/Flu

Возраст	Профилактика ОРИ	Контакт с заболевшим и первые признаки ОРИ
От 2 до 12 лет	1 капс. 1 раз в день	2 капс. 1 раз в день
От 12 до 18 лет	2 капс. 1 раз в день	3 капс. 1 раз в день
Старше 18 лет	2 капс. 1 раз в день	4 капс. 1 раз в день
Курс приема	2 нед. (прием можно повторить через 2 нед.)	1 нед.

и В-лимфоцитов и, как следствие, нормализацию иммунорегуляторного индекса в группе пациентов, получавших мультиштаммовый иммунопробиотик. Под влиянием иммунопробиотика у пациентов основной группы была выявлена тенденция к увеличению содержания сывороточного IgA [53]. Исследователи также отметили высокую безопасность и хорошую переносимость мультиштаммового иммунопробиотика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодня литературные данные как клинических исследований, так и экспериментальных работ по применению пробиотиков при ОРИ свидетельствуют о потенциальных возможностях подобной инновационной стратегии, прежде всего в качестве профилактического средства. Однако остаются открытыми вопросы выбора оптимального сочетания тех или иных пробиотических штаммов, режима их применения и дозозависимого эффекта, особенно для лечения острого периода заболевания.

Результаты клинических исследований по эффективности и безопасности мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю при ОРИ у детей должны стать основанием для его более широкого применения в практике. 

Поступила / Received 01.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2022

Принята в печать / Accepted 16.03.2022

Список литературы / References

- Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487–494. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.487>.
- Hao Q., Lu Z., Dong B.R., Huang C.Q., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub2>.
- Waki N., Matsumoto M., Fukui Y., Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Lett Appl Microbiol.* 2014;59(6):565–571. <https://doi.org/10.1111/lam.12340>.
- Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouwehand A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics.* 2009;124(2):e172–179. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2666>.
- Bosch M., Méndez M., Pérez M., Farran A., Fuentes M.C., Cuñé J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):504–509. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200023>.
- Boge T., Rémy M., Vaudaine S., Tanguy J., Bourdet-Sicard R., van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine.* 2009;27(41):5677–5684. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.094>.
- Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Sierra S., Lara-Villoslada F., Fonollá J., Navas M. et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007;23(3):254–260. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.004>.
- King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014;112(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
- Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. 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. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004509>.

10. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O., Dedyslin L.P., Guta N.V., Yandoy B.V. Role of short-term use of L. acidophilus DDS-1 and B. lactis UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(4):463–469. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.171>.
11. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., Szajewska H., Misak Z., Kolacek S. 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. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.09.008>.
12. Cazzola M., Pham-Thi N., Kerihuel J.C., Durand H., Bohbot S. Efficacy of a synbiotic supplementation in the prevention of common winter diseases in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4(5):271–278. <https://doi.org/10.1177/1753465810379010>.
13. 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):587–591. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.004>.
14. Hojsak I., Tokić Pivac V., Močić Pavić A., Pasini A.M., Kolaček S. Bifidobacterium animalis subsp. lactis fails to prevent common infections in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):680–684. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102004>.
15. Kloster Smerud H., Ramstad Kleiveland C., Roll Mosland A., Grave G., Birkeland S.E. Effect of a probiotic milk product on gastrointestinal and respiratory infections in children attending day-care. *Microb Ecol Health Dis.* 2008;20:80–85. <https://doi.org/10.1080/08910600801924928>.
16. Kumpu M., Kekkonen R.A., Kautiainen H., Järvenpää S., Kristo A., Huovinen P. 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. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.62>.
17. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322(7298):1327. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7298.1327>.
18. Cohen R., Martin E., de La Rocque F., Thollot F., Pecquet S., Werner A. et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(8):810–814. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828df4f3>.
19. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., Milosević M., Krznarić Z., Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics.* 2010;125(5):e1171–1177. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2568>.
20. Taipale T., Pienihäkkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105(3):409–416. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003685>.
21. Taipale T.J., Pienihäkkinen K., Isolauri E., Jokela J.T., Söderling E.M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res.* 2016;79(1–1):65–69. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.174>.
22. 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. <https://doi.org/10.1017/S0007114508116282>.
23. Rerksupphaphol S., Rerksupphaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr Int.* 2012;54(5):682–687. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03647.x>.
24. Cáceres P., Montes S., Vega N., Cruchet S., Brunser O., Gotteland M. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on acute respiratory infections and intestinal secretory IgA in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;5(4):353–362. <https://doi.org/10.3233/JPI-2010-0267>.
25. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005;115(1):5–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1815>.
26. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.020>.
27. Hatakka K., Blomgren K., Pohjavuori S., Kajjalainen T., Poussa T., Leinonen M. et al. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children: a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr.* 2007;26(3):314–321. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.01.003>.
28. Roos K., Håkansson E.G., Holm S. Effect of recolonisation with “interfering” alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;322(7280):210–212. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7280.210>.
29. Skovbjerg S., Roos K., Holm S.E., Grahn Håkansson E., Nowrouzian F., Ivarsson M. et al. Spray bacteriotherapy decreases middle ear fluid in children with secretory otitis media. *Arch Dis Child.* 2009;94(2):92–98. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.137414>.
30. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):979–994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>.
31. Lau A.S., Yanagisawa N., Hor Y.Y., Lew L.C., Ong J.S., Chuah L.O. et al. Bifidobacterium longum BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Benef Microbes.* 2018;9(1):61–70. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0063>.
32. Bustamante M., Oomah B.D., Oliveira W.P., Burgos-Díaz C., Rubilar M., Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol (Praha).* 2020;65(2):245–264. <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00759-3>.
33. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L., Steinke J.W., Patrie J.T., Muehling L.M. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2017;8(2):207–215. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0160>.
34. Zhang H., Yeh C., Jin Z., Ding L., Liu B.Y., Zhang L., Dannelly H.K. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Syst Biotechnol.* 2018;3(2):113–120. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.03.001>.
35. Kawahara T., Takahashi T., Oishi K., Tanaka H., Masuda M., Takahashi S. et al. Consecutive oral administration of Bifidobacterium longum MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiol Immunol.* 2015;59(1):1–12. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12210>.
36. Goto H., Sagitani A., Ashida N., Kato S., Hirota T., Shinoda T., Yamamoto N. 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. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001104>.
37. Kikuchi Y., Kunitoh-Asari A., Hayakawa K., Imai S., Kasuya K., Abe K. et al. Oral administration of Lactobacillus plantarum strain AYA enhances IgA secretion and provides survival protection against influenza virus infection in mice. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086416>.
38. Nakayama Y., Moriya T., Sakai F., Ikeda N., Shiozaki T., Hosoya T. et al. Oral administration of Lactobacillus gasseri SBT2055 is effective for preventing influenza in mice. *Sci Rep.* 2014;4:4638. <https://doi.org/10.1038/srep04638>.
39. Park M.K., Ngo V., Kwon Y.M., Lee Y.T., Yoo S., Cho Y.H. et al. Lactobacillus plantarum DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e75368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075368>.
40. Waki N., Yajima N., Suganuma H., Buddle B.M., Luo D., Heiser A., Zheng T. Oral administration of Lactobacillus brevis KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol.* 2014;58(1):87–93. <https://doi.org/10.1111/lam.12160>.
41. Pang I.K., Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol Rev.* 2012;245(1):209–226. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x>.
42. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Møller P.L., Michaelsen K.F., Paerregaard A. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(11):4949–4956. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.11.4949-4956.1999>.
43. Ahrne S., Hagslatt M.L. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.* 2011;3(1):104–117. <https://doi.org/10.3390/nu3010104>.
44. Morais M.B., Jacob C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 Suppl.):S189–197. <https://doi.org/10.2223/JPED.1559>.
45. Hidalgo-Cantabrana C., Sánchez B., Milani C., Ventura M., Margolles A., Ruas-Madiedo P. Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in Bifidobacterium spp. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(1):9–18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02977-13>.
46. Guillemand E., Tanguy J., Flavigny A., de la Motte S., Schrezenmeier J. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(5):455–468. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719882>.
47. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F., Mallardo S., Rossi P., Patrizi G. et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(3):327–334. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x>.
48. Fooks L.J., Gibson G.R. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr.* 2002;88(1 Suppl.):S39–49. <https://doi.org/10.1079/BJN20020628>.
49. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., Gómez-Llorente C., Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>.

50. Gogineni V.K., Morrow L.E., Malesker M.A. Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. *J Prob Health*. 2013;1(1):1000101. <https://doi.org/10.4172/2329-8901.1000101>.
51. Singh K., Rao A. Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutr Res*. 2021;87:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>.
52. Панова Л.Д. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
53. Панова Л.Д., Хисматуллина З.Р., Давлетбаева Г.А., Панова А.Н., Булатова С.Т. Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике. *Медицинский совет*. 2022;(1):212–224. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.
Panova L.D., Khismatullina Z.R., Davletbayeva G.A., Panova A.N., Bulatova S.T. Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):212–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.

Информация об авторах:

Ларькова Инна Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; inna_larkova@mail.ru

Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; 5356797@mail.ru

Information about the authors:

Inna A. Larkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Allergy Department, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergy, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119991, Russia; inna_larkova@mail.ru

Vera A. Revyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Allergy Department, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergy, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119991, Russia; 5356797@mail.ru