

Новые методы профилактики острых респираторных инфекций

С. В. Николаева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов

Ежегодно свыше 1 млрд человек в мире переносят острые инфекционные заболевания респираторного тракта. Чаще всего возбудителями этих инфекций являются вирусы. В настоящее время известно около 200 респираторных вирусов, которые способны не только вызывать непосредственно заболевание, но и провоцировать развитие вторичных бактериальных осложнений и обострение хронических болезней. Наиболее распространенными возбудителями являются риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы, аденовирусы. Существует высокая частота распространения вирусных микст-инфекций, в которых встречается сочетание двух и даже трех инфекционных агентов.

Каждая группа респираторных вирусов имеет свои отличительные черты в виде преимущественных зон поражения респираторного тракта, что определяет основные клинические симптомы заболевания (табл.). При вирусе гриппа происходит поражение эпителия верхних (задняя стенка глотки) и нижних (трахеобронхит) дыхательных путей, включая паренхиму легких (пневмония). При аденовирусной инфекции характерно наличие конъюнктивита, полиаденита, возможна гепатомегалия. При парагриппе у детей первых двух лет жизни чаще отмечается поражение гортани с развитием обструктивного ларингита. Риновирусная инфекция преимущественно поражает эпителиальный покров носа с развитием ринита. При респираторно-синцитиальной инфекции чаще происходит бронхообструкция и бронхиолит.

Основные клинические симптомы и синдромы при гриппе и ОРВИ [1]			Таблица
Название	Зона поражения	Синдром	
Грипп	Трахеит, трахеобронхит, пневмония	Интоксикационный — выражен, катаральный	
Аденовирусы	Ринит, фарингит, конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатия	Интоксикационный, катаральный	
Парагрипп	Фарингит, ларингит	Круп	
Риновирусы	Ринит, назофарингит	Ринорея	
Респираторно-синцитиальный вирус	Ринофарингит, бронхит, бронхиолит, пневмония	Обструктивный синдром	

Грипп является распространенным вирусным респираторным заболеванием, которое может увеличить риск госпитализации, тяжелой заболеваемости и смерти. Продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 1–2 дней. Источником инфекции является больной человек. В клинической картине определяющую роль играет выраженная интоксикация, проявляющаяся общей слабостью, разбитостью, головной болью, болями в животе, мышцах, суставах, гипо- и адинамией, снижением аппетита. Характерна лихорадка с повышением температуры тела до фебрильной (38–40 °С), которой, однако, в ряде случаев может и не быть [2]. Катаральный синдром (гиперемия и зернистость задней стенки глотки, першение и боль в горле при глотании, заложенность носа, чихание, скудное серозное отделяемое, сухой мучительный кашель) выражен нерезко, особенно в первые сутки от начала заболевания, и развивается на 2–3 день болезни. При тяжелых формах гриппа развиваются геморрагический, менингеальный, энцефалический синдромы [3]. Специфическим для вирусов гриппа является поражение легких в 1–2 сутки заболевания. Основная угроза гриппа заключается в осложнениях. На его фоне часто развиваются отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии, поражение сердца и сосудов, а также заболевания нервной системы. Особенно уязвимы дети раннего возраста, пожилые люди и лица с фоновыми заболеваниями.

Парагрипп — острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной интоксикацией, поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани. В клинической картине ранним и типичным признаком является поражение гортани — ларингит или ларинготрахеит с осиплостью голоса и сухим грубым лающим кашлем. Ларингит и трахеит у взрослых встречаются относительно редко (до 20%), у детей — до 60% с проявлениями стеноза гортани («ложный круп»).

Аденовирусная инфекция — острая вирусная инфекция, поражающая слизистые оболочки верхних дыхательных путей, глаз, кишечника, лимфоидной ткани. Возбудитель выделяется из организма человека с секретом верхних дыхательных путей до 25-го дня болезни, с испражнениями — до 1,5 мес. Размножение вируса может происходить в желудочно-кишечном тракте, лимфатических узлах, что обуславливает разнообразие клинических проявлений. Классическим проявлением аденовирусной инфекции является сочетание лихорадки, ринита, гранулезного

фарингита и конъюнктивита. Возможны признаки ларингита, трахеита, бронхита, лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, у детей нередко отмечаются диарея, боли в животе, обусловленные поражением мезентериальных лимфатических узлов.

Ведущим симптомом риновирусной инфекции является ринит с заложенностью носа, чиханием и ринореей серозно-водянистого характера. Часто наблюдают кашель, боль в горле и недомогание, гиперемию век, слезотечение [4]. Риновирус редко может вызывать бронхит, бронхиолит или пневмонию. В литературе описаны редкие случаи внелегочных заболеваний, связанных с риновирусом, такие как гастроэнтерит [5, 6] и перикардит [7].

Респираторно-синцитиальный вирус поражает преимущественно нижние дыхательные пути у новорожденных и детей раннего возраста с развитием бронхита, бронхиолита, пневмонии, постоянным и основным симптомом которых является сухой продолжительный приступообразный кашель. У детей первого года жизни инфекция протекает наиболее тяжело с вовлечением в процесс нижних дыхательных путей с проявлением дыхательной недостаточности и астматического синдрома. Частое осложнение при этой инфекции — средний отит и пневмония.

Для метапневмовируса характерны сезонные колебания с пиком выявления в ноябре. Эта инфекция характеризуется острым или, реже, подострым началом заболевания, сочетанием катарального синдрома, симптомов интоксикации, кашля, одышки, аускультативных изменений в легких, реже — поражением желудочно-кишечного тракта. Существуют некоторые возрастные особенности течения этой инфекции — у детей до 1 года отмечается экспираторная одышка и обструктивный бронхит, у детей старше 1 года выражены симптомы интоксикации, у детей старше 3 лет характерна гипертермия [8].

Подъем заболеваемости бокавирусной инфекцией отмечается в осенний период (октябрь-ноябрь), болеют преимущественно дети, особенно раннего возраста — до 3 лет. Эта инфекция характеризуется острым началом, умеренно выраженными симптомами интоксикации, поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта [9].

Коронавирусы, вызывающие заболевания дыхательных путей у людей [10], являются РНК-содержащими вирусами. Разнообразие клинических проявлений коронавирусной инфекции заключается в способности поражать, помимо дыхательных путей, и внутренние органы человека, включая нервную систему и глаза. Наиболее частые клинические проявления коронавирусной инфекции связаны с поражением респираторного и гастроинтестинального тракта. Характеризуются в достаточной степени выраженным непродолжительным (1,7 дня) лихорадочным периодом, иногда сопровождаемым фебрильными судорогами [11, 12]. Интоксикационный синдром выражен умеренно. Коронавирусная инфекция сопровождается ринитом (36,6%), фарингитом (30%), ларингитом (3,3%), отитом (13,3%), бронхитами (16,6%) [13], а в тяжелых случаях — пневмонией и бронхиолитом [14–16]. Возможно развитие острого гастроэнтерита (до 56,8% случаев) [17] и неврологических нарушений [18, 19]. Подъем заболеваемости коронавирусной инфекцией фиксируется осенью и особенно зимой [11, 13] и затрагивает все возрастные категории населения.

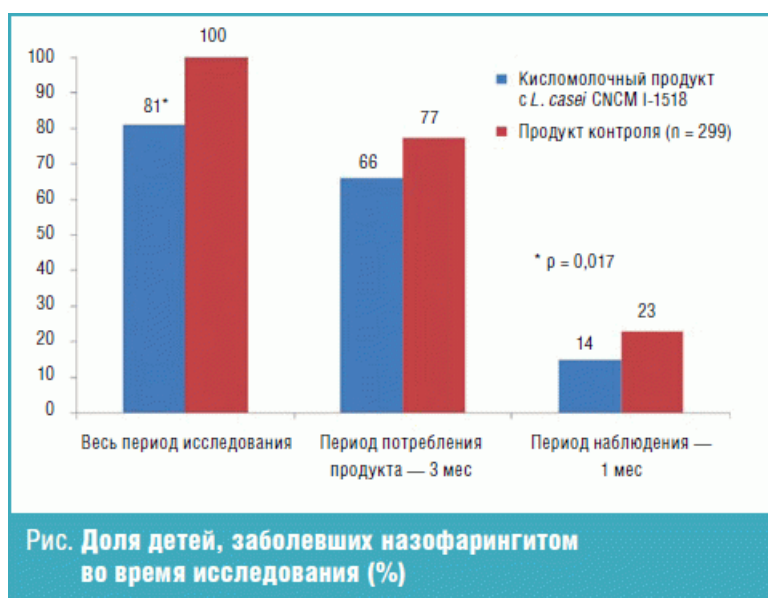
Острые респираторные инфекции (ОРИ) относятся к категории широко распространенных инфекционных заболеваний, наносящих колоссальный экономический урон финансовым системам государств. Только в Российской Федерации суммарный экономический ущерб от заболеваемости гриппом и другими ОРИ, по некоторым данным, оценивается в 40 млрд рублей в год. В данной ситуации особую актуальность приобретает совершенствование имеющихся мер профилактики ОРИ, а также поиск новых способов повышения противоинфекционной резистентности. Потенциально доступной широким массам населения категорией средств, способных оказать значимое влияние на уровень заболеваемости ОРИ, можно рассматривать пробиотические продукты, с учетом подтвержденных в научных и клинических исследованиях иммунологических и профилактических эффектов специализированных штаммов пробиотиков.

Так, в ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований доказана эффективность препаратов-пробиотиков в снижении заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), уменьшении продолжительности эпизода ОРВИ и выраженности симптомов ОРВИ (лихорадки, ринореи), а также количества назначенных антибиотиков [20–24].

Однако не менее интересны данные контролируемых клинических исследований эффективности использования пробиотических продуктов в профилактике ОРИ. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании DRINK в округе Вашингтон (США) приняли участие 638 детей в возрасте 3–6 лет, посещающих детские сады или школы. Участники на протяжении 90 дней употребляли или пробиотический продукт, содержащий штамм *L. casei* DN-114 001 (основная группа), или продукт-плацебо без живой культуры. Установлено, что частота распространенных инфекционных заболеваний в основной группе (0,0782 случая на 100 человеко-дней) была на 19% ниже, чем в группе плацебо (0,0986 случая на 100 человеко-дней) (показатель заболеваемости — 0,81, 95% ДИ: 0,65; 0,99) ($p = 0,046$). Частота инфекций верхних дыхательных путей в основной группе (0,027 случая на 100 человеко-дней) была на 18% ниже, чем в группе плацебо (0,033 случая на 100 человеко-дней) (показатель частоты — 0,82, 95% ДИ: 0,68, 0,99, $p = 0,036$). При употреблении

кисломолочного продукта, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN-114 001, отмечали уменьшение продолжительности ОРВИ и снижение на 17% частоты развития таких осложнений, как бронхит или пневмония [25].

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования, опубликованного в журнале *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2016), продемонстрировали профилактическую эффективность кисломолочного продукта, содержащего *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel) в отношении распространенных инфекционных заболеваний (РИЗ). В группу РИЗ исследователи включали инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП: назофарингит, тонзиллофарингит, синусит, отит), инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП: бронхит, пневмония) и острые кишечные инфекции (ОКИ: гастроэнтерит с повышением температуры тела, головной болью, болями в мышцах и животе, диареей, рвотой). Исследование охватило 599 детей 3–6 лет. Они были разделены на две группы: основную и контрольную. В основной группе, численностью 300 участников, каждый ребенок получал дважды в день 100 мл пробиотического кисломолочного продукта с бактерией *L. casei* CNCM I-1518. В контрольной группе численностью 299 детей участники получали продукт без пробиотических бактерий. Длительность исследования составила 4 месяца, включающего два периода. В ходе первого, основного, периода продолжительностью 3 месяца дети употребляли продукт. В течение второго периода, длительностью 1 месяц, проводились контрольные наблюдения. Следует отметить, что никаких нежелательных реакций на прием продукта в ходе всего исследования не зафиксировано. В ходе исследования проводилась фиксация случаев РИЗ. Было отмечено, что большинство эпизодов РИЗ относились к ИВДП (206 эпизодов, 82%), 39 эпизодов (16%) — к ИНДП и 6 эпизодов (2%) — к ОКИ. В свою очередь, большинство эпизодов ИВДП (181 эпизод, 72% всех РИЗ) были идентифицированы как назофарингиты. В контрольной группе (плацебо) назофарингит перенесли 100 детей, а в группе детей, принимавших пробиотический продукт, — 81 ребенок (ОР 0,82 [0,69, 0,96], $p = 0,017$) (рис.).



Основной вывод исследователей заключается в том, что ежедневное применение пробиотического кисломолочного продукта с бактерией *L. casei* CNCM I-1518 в течение трех месяцев явилось действенным способом снижения ИВДП и, в частности, назофарингита [26].

Профилактическая эффективность пробиотических продуктов в отношении респираторных инфекций нижних дыхательных путей была изучена в проспективном, рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом параллельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 251 ребенка в возрасте 3–12 лет [27]. Дети, посещавшие дошкольно-школьные учреждения, были рандомизированы на две группы — основную ($n = 109$) и сравнения ($n = 142$). В соответствии с дизайном все участники на протяжении 20 недель получали ежедневно по 2 бутылочки пробиотического продукта с *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel) или продукт-плацебо. За время исследования побочных эффектов и нежелательных реакций на прием исследуемого продукта не было. При анализе полученных данных у детей из группы, получавшей продукт без пробиотического штамма, общая продолжительность заболеваний на одного участника была на 1 сутки больше, чем в основной группе. При этом употребление 2 бутылочек Actimel ежедневно способствовало повышению противоинфекционной резистентности и снижало на 17% частоту острых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) (32% vs 49%).

Таким образом, несмотря на многообразие вирусных агентов, способных вызывать острые респираторные заболевания, профилактические мероприятия в виде потребления пробиотиков могут способствовать снижению заболеваемости ОРВИ, тем самым оказывая существенное влияние на общественное здравоохранение и социальную экономику.

Литература

1. Селькова Е. П., Калюжин О. В. ОРВИ и грипп. М.: МИА. 2015. 224 с.
2. Chughtai A. A., Wang Q., Dung T. C., Macintyre C. R. The presence of fever in adults with influenza and other viral respiratory infections // *Epidemiol Infect.* 2017, Jan; 145 (1): 148–155.
3. Малый В. П., Романцов М. Г., Сологуб Т. В. Грипп. Пособие для врачей. СПб — Харьков, 2007. 48 с.
4. Gwaltney J. M. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections // *Am. J. Med.* 2002; 112: 13 S–18 S.
5. Harvala H., McIntyre C. L., McLeish N. J., Kondracka J., Palmer J., Molyneaux P., Gunson R., Bennett S., Templeton K., Simmonds P. High detection frequency and viral loads of human rhinovirus species a to C in fecal samples; diagnostic and clinical implications // *J. Med. Virol.* 2012; 84: 536–542.
6. Lau S. K., Yip C. C., Lung D. C., Lee P., Que T. L., Lau Y. L., Chan K. H., Woo P. C., Yuen K. Y. Detection of human rhinovirus C in fecal samples of children with gastroenteritis // *J. Clin. Virol.* 2012; 53: 290–296.
7. Tapparel C., L'Huillier A. G., Rougemont A. L., Beghetti M., Barazzzone-Argiroffo C., Kaiser L. Pneumonia and pericarditis in a child with HRV-C infection: A case report // *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 157–160.
8. Евсеева Е. Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей. Автореферат дис. ... к.м.н. М., 2009.
9. Швец Е. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореферат дис. ... к.м.н. М., 2009.
10. Vijgen L., Keyaerts E., Moës E., Maes P., Duson G., van Ranst M. Разработка одноэтапных, количественных анализов обратной транскриптазы в реальном времени для абсолютного количественного определения коронавирусов человека OC43 и 229 E // *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5452–5456.
11. Lau S. K., Woo P. C., Yip C. C., Tse H., Tsoi H. W., Cheng V. C., Lee P., Tang B. S., Cheung C. H., Lee R. A et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong // *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (6): 2063–2071.
12. Jevšnik M., Steyer A., Pokorn M., Mrvic T., Grosek Š., Strle F., Lusa L., Petrovec M. The Role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study // *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155555.
13. Smuts H. Human coronavirus NL63 infections in infants hospitalised with acute respiratory tract infections in South Africa // *Influenza Other Respir. Viruses.* 2008; 2: 135–138.
14. Walsh E. E., Shin J. H., Falsey A. R. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229 E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations // *J. Infect. Dis.* 2013; 208: 1634–1642.
15. Pene F., Merlat A., Vabret A., Rozenberg F., Buzyn A., Dreyfus F., Cariou A., Freymuth F., Lebon P. Coronavirus 229 E-related pneumonia in immunocompromised patients // *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (7): 929–932.
16. Gorse G. J., O'Connor T. Z., Hall S. L., Vitale J. N., Nichol K. L. Human Coronavirus and Acute Respiratory Illness in Older Adults with Chronic obstructive pulmonary disease // *J Infect Dis.* 2009, Mar 15; 199 (6): 847–857.
17. Vabret A., Mourez T., Gouarin S., Petitjean J., Freymuth F. An Outbreak of Coronavirus OC43 Respiratory Infection in Normandy, France // *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 985–989.
18. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P. J. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses // *J. Virol.* 2000; 74: 8913–8921.
19. Jacomy H., Fragoso G., Almazan G., Mushynski W. E., Talbot P. J. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice // *Virology.* 2006; 349: 335–346.
20. Berggren A., Lazou Ahrén I., Larsson N., Önnings G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections // *Eur J Nutr.* 2011, Apr; 50 (3): 203–310. DOI: 10.1007/s00394-010-0127-6. Epub 2010 Aug 28.
21. 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 Aug; 124 (2): e172–179.
22. Hao Q., Dong B. R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD006895.
23. Kang E.-J., Kim S. Y., Hwang I.-H. et al. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies // *Korean J Fam Med.* 2013; 34: 2–10.
24. King S., Glanville J., Sanders M. E. et al. 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 // *Brit J Nutr.* 2014; 112: 41–54.
25. Merenstein D., Murphy M., Fokar A. et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Eur J Clin Nutr.* 2010 July; 64 (7): 669–677.
26. Prodeus A., Niborski V., Scherzenmeir J., Gorelov A., Shsherbina A., Rummyantsev A. Fermented milk Consumption and common infections in children attending day-care centers: a randomized trial // *JPGN.* 2016; 63 (5): 534–543.
27. Cobo Sanz J. M., Mateos J. A., Munoz Conejo A. Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children // *Nutr Hosp.* 2006; 21 (4): 547–551.

С. В. Николаева¹, кандидат медицинских наук

Д. В. Усенко, доктор медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Новые методы профилактики острых респираторных инфекций/ С. В. Николаева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2018; Номера страниц в выпуске: 74-76

Теги: пробиотические продукты, грипп, противoinфекционная резистентность
