

## Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций у детей

С. В. Николаева\*, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Д. В. Усенко\*, доктор медицинских наук

Ю. Н. Хлыповка\*, \*\*, кандидат медицинских наук

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

\* ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, Россия

\*\* ФГБУ ГКБ № 40 ДЗМ, Москва, Россия

\*\*\* ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Вирусные инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной инфекционных заболеваний, особенно у детей. В большинстве случаев, особенно при поражении верхних дыхательных путей, острые респираторные вирусные инфекции протекают в легкой или среднетяжелой форме и часто купируются самостоятельно. Фармакологические средства для лечения или профилактики данных инфекций у детей в настоящее время ограничены. Многочисленные исследования доказали эффективность пробиотиков в лечении и профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как инфекционные и антибиотик-ассоциированные диареи, диареи путешественников, некротизирующий энтероколит, инфекция *Helicobacter pylori*, а также атопических заболеваний. Становится актуальным изучение эффективности пробиотиков в качестве средств профилактики острых респираторных инфекций среди детей и взрослых. Данные *in vitro* демонстрируют, что пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на иммунные клетки. Показано, что пробиотики эффективны в подавлении репликации различных респираторных вирусов, включая вирусы гриппа и респираторно-синцитиальный вирус. Подобные эффекты были продемонстрированы на мышах, было показано, что пробиотики способны снижать титры вируса в тканях легких и модулировать экспрессию противовирусных и провоспалительных генов до и после вирусной инфекции. Доклинические исследования также показывают уменьшение симптомов заболевания у мышей, что указывает на потенциальную клиническую пользу. Данные литературы по изучению применения пробиотиков и синбиотиков при вирусных инфекциях респираторного тракта показывают, что их использование связано с более низкой частотой и меньшей продолжительностью легких форм респираторной инфекции как у детей, так и у взрослых. Целесообразно дальнейшее проведение исследований для получения адекватных выводов об эффективности пробиотиков и синбиотиков при острых респираторных инфекциях.

**Ключевые слова:** респираторный вирус, пробиотики, синбиотики, иммунная система.

**Для цитирования:** Николаева С. В., Усенко Д. В., Хлыповка Ю. Н., Горелов А. В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций детей // Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 22-27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004

## Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children

S. V. Nikolaeva\*, <sup>1</sup>, D. V. Usenko\*, Yu. N. Khlypovka\*, \*\*, A. V. Gorelov\*, \*\*\*

\* Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

\*\* City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

\*\*\* Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

**Abstract.** Viral infections of the respiratory tract are the most common cause of infectious diseases, especially in children. In most cases, especially when the upper respiratory tract is affected, acute respiratory viral infections are mild to moderate and often stop spontaneously. Pharmacological agents for the treatment or prevention of these infections in children are currently limited. Numerous studies have proven the effectiveness of probiotics in the treatment and prevention of diseases of the gastrointestinal tract, such as infectious and antibiotic-associated diarrhea, traveler's diarrhea, necrotizing enterocolitis, *Helicobacter pylori* infection, as well as atopic diseases. It is becoming urgent to study the effectiveness of probiotics as prophylactic agents for acute respiratory infections among children and adults. *In vitro* data demonstrate that probiotics have strain-specific immunomodulatory effects on immune cells. Probiotics have been shown to be effective in suppressing the replication of various respiratory viruses, including influenza viruses and respiratory syncytial virus. Similar effects have been demonstrated in mice with the ability of probiotics to reduce viral titers in lung tissues and modulate the expression of antiviral and pro-inflammatory genes before and after viral infection. Preclinical studies also show improvement in symptoms in mice, indicating potential clinical

<sup>1</sup> Контактная информация: nikolaeva008@list.ru

benefit. Literature data on the use of probiotics and synbiotics for viral infections of the respiratory tract show that their use is associated with a lower frequency and duration of mild forms of respiratory infection in both children and adults. It is advisable to further conduct research necessary to obtain adequate conclusions about the effectiveness of probiotics and synbiotics in acute respiratory infections.

**Keywords:** respiratory virus, probiotics, synbiotics, immune system.

**For citation:** Nikolaeva S. V., Usenko D. V., Khlypovka Yu. N., Gorelov A. V. Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children // *Lechaschy Vrach*. 2021; 9 (24): 22-27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004

**Р**еспираторные вирусы вызывают наиболее распространенную инфекционную патологию у людей — острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей (ВДП). В 2020 г. в РФ зарегистрировано 33,3 млн случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (переболело 22,7% населения страны), что составило более 88% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней. Отмечен значительный рост заболеваемости ОРВИ по сравнению с предыдущим 2019 г. (на 11,5%) и среднемноголетним значением (на 8,8%), что связано с регистрацией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (ее клинической формы — ОРВИ) совместно с острыми инфекциями респираторного тракта другой этиологии, а также с тем, что в начале первого зимне-весеннего эпидемического подъема заболеваемости, когда еще не были разработаны методы лабораторной диагностики и не налажено производство диагностических тест-систем, значительная часть не подтвержденных лабораторно заболеваний COVID-19 регистрировалась как ОРВИ и внебольничные пневмонии. С 2021 г. учет COVID-19 проводится отдельно. ОРВИ поражают людей всех возрастов, но наибольшее количество случаев этих заболеваний приходится на детей в возрасте до 17 лет — в 2020 г. их доля составила 53,6%. В структуре заболеваемости детского населения преобладают дети в возрасте 1-2 лет и до 1 года (80 492,03 и 79 051,36 на 100 тыс. населения соответственно) [1]. В рейтинге экономического ущерба, нанесенного инфекционной патологией, ОРВИ занимают первое место и ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения и экономику. В большинстве случаев, особенно при поражении ВДП, ОРВИ протекают в легкой или среднетяжелой форме и часто купируются самостоятельно. При поражении нижних отделов дыхательных путей (и развитии пневмонии) возможны летальные исходы, особенно среди детей раннего возраста, пожилых людей или лиц с ослабленным иммунитетом.

В настоящее время известно более 200 вирусов — возбудителей респираторных заболеваний [2]. Наиболее распространены среди них пикорнавирусы (риновирусы и энтеровирусы), коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синциальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа и гриппа [2, 3]. В последние десятилетия достижения в области молекулярной диагностики позволили идентифицировать несколько новых респираторных вирусов, включая бокавирусы человека и метапневмовирус, а также высокопатогенные коронавирусы (*SARS-CoV*, *SARS CoV-2* и *MERS-CoV*) [4-6]. Помимо вирусов, ОРИ способны вызывать и пневмотропные бактерии: *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др. В последние годы отмечается увеличение значимости респираторных инфекций, вызванных несколькими патогенами одновременно, что может быть связано с совершенствованием диагностики, появлением новых инфекций, а также пристальным вниманием к ним со стороны практических врачей. Широко распространены сочетанные инфекции вирусной этиологии, в которых

встречается сочетание двух респираторных возбудителей (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие ОРИ, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 инфекционных агента. По данным литературы, частота ОРИ сочетанной этиологии может варьировать от 5% до 50% [7-13]. Респираторные вирусы через мельчайшие капельки слюны или слизи, которые выделяются во время чихания, кашля, разговора, передаются от больного человека здоровому. Иммуные взаимодействия вируса с хозяином являются ключевыми для вирусного патогенеза и в конечном итоге определяют исход инфекции.

В последнее десятилетие исследования, показавшие связь микробиоты и иммунной системы, заложили основу для возможностей использования противoinфекционной защиты микробиоты при ОРВИ. Возможность регулирования микробиоты кишечника и иммунитета с помощью лекарственных средств вызывает все больший интерес при поиске новых решений для профилактики и лечения ОРВИ. Среди многообещающих кандидатов — пробиотики, которые активно изучаются как модуляторы иммунной функции при вирусных инфекциях респираторного тракта. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма-хозяина [14]. К пробиотикам относятся прежде всего бактерии, свойственные нормальной микрофлоре желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека: различные виды лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*), бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. animalis*). Традиционно используемые пробиотики не вызывают серьезных опасений при их применении, их безопасность подтверждается рядом проведенных исследований [15-17]. Пробиотики применяются в основном в виде лекарственных средств, пищевых добавок или продуктов питания (такие продукты носят название функциональных), то есть свой основной эффект они реализуют в ЖКТ. Тем не менее после перорального употребления пробиотики могут быть обнаружены в слизистой оболочке носоглотки, аденоидах и миндалинах [17-19].

Большой научный интерес представляют иммунологические аспекты воздействия пробиотиков. Общеизвестно, что эпителиальные клетки ЖКТ находятся в непосредственном контакте с просветной микробиотой, а также взаимодействуют с клетками иммунной системы. То есть местные стимулирующие эффекты слизистой оболочки могут влиять на иммунные ответы в других тканях слизистой оболочки и способствовать противовирусному иммунитету. Даже очень близкородственные пробиотики имеют различия в своей антигенной структуре и таким образом влияют на иммунную функцию (ИФ), в первую очередь — штаммоспецифически [20]. Прямое воздействие пробиотиков на ИФ обусловлено взаимодействием бактериальных структур или их метаболитов с рецепторами, такими как *toll-like* (TLR) на эпителиальных и иммунных клетках хозяина.

С другой стороны, пробиотики могут косвенно влиять на иммунную функцию, изменяя состав и/или активность микробиоты хозяина [21].

Исследования *in vitro* с иммунными клетками показали способность пробиотиков и их компонентов ограничивать репликацию вирусов. В макрофагах штаммы *Lactobacillus* (*L.*) показали способность предотвращать репликацию вируса гриппа А [22]. В костном мозге мыши было продемонстрировано ингибирование репликации вируса белком S-слоя *L. acidophilus* ATCC4356. Праймирование клеток белком S-слоя до момента инфицирования вирусом птичьего гриппа H9N2 ингибировало инвазию и репликацию вируса, стимулировало путь передачи сигналов интерферонов (ИФН) I типа, увеличивало мРНК ИЛ-10 и снижало экспрессию мРНК ФНО- $\alpha$  [23, 24]. Подобное усиление интерфероновой ответа пробиотиками было показано в нескольких исследованиях на эпителиальных клетках кишечника [25, 26] и макрофагах [27, 28]. В целом исследования *in vitro* показывают, что пробиотики могут стимулировать механизмы врожденного иммунитета в ответ на воздействие респираторных вирусов.

Среди механизмов прямого противовирусного действия пробиотиков в настоящее время активно изучается их способность прикрепляться к вирусным частицам. Так, в исследованиях было показано, что физическая адсорбция отдельных штаммов *Lactobacillus*, которая осуществляется за счет неспецифических сил Ван-дер-Ваальса, способна подавлять активность вируса везикулярного стоматита (семейство *Rabdoviridae*), вирусов Коксаки А и В4 (семейство *Picornaviridae*), энтеровируса А71 (семейство *Picornaviridae*) и норовирусов человека (семейство *Caliciviridae*) [29–33]. В другом исследовании определялась противовирусная активность пробиотических штаммов *L. plantarum* 8 RA 3, *L. fermentum* 90 TC-4, *L. fermentum* 39, *B. bifidum* 791, *B. bifidum* 1, *B. longum* 379 в отношении вирусов гриппа А — A/Lipetsk/1V/2018 (H1N1pdm09) (EPI\_ISL\_332798), A/common gull/Saratov/1676/2018 (H5N6) (EPI\_ISL\_336925) и вируса SARS-CoV-2 (штамм Australia/VIC01/2020) (GenBank: MT007544.1). Изучение противовирусной активности *in vitro* на культуре клеток почек собак Madin-Darby (MDCK) выявило противовирусную активность *L. fermentum* 39, *L. fermentum* 90 TC-4 и *B. bifidum* 791 против вирусов гриппа А. Активность против вируса SARS-CoV-2 была продемонстрирована только штаммом *L. fermentum* 90 TC-4 в клетках VERO. Полученные данные еще раз показывают штаммоспецифичность эффектов пробиотиков [34].

Была показана противовирусная эффективность пробиотиков при ОРВИ в исследованиях на животных [35–39]. Например, пероральный прием *L. paracasei* CNCM-I-1518 [38], *L. gasseri* LG2055 [40] и *Bifidobacterium* (*B.*) *longum* MM-2 [39] способствует улучшению состояния здоровья мышей, снижению вирусной нагрузки в легких после заражения гриппом, а также снижению смертности мышей. Кроме того, введение пробиотиков модулировало иммунный ответ на вирусы. Например, применение *L. paracasei* CNCM-I-1518 изменяло высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов в легких до и после заражения гриппом и влияло на общее количество клеток в легких после лечения пробиотиками. Точно так же *B. longum* MM-2 подавлял воспаление в нижних дыхательных путях за счет уменьшения пролиферации вируса гриппа и выработки цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в легких [39]. Также была продемонстрирована активация систем защиты хозяина за счет увеличения экс-

прессии генов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-18 и активация НК-клеток (натуральных киллеров) в легких. У неинфицированных мышей *B. longum* MM-2 значительно увеличивал продукцию ИФН- $\gamma$  клетками пейеровых бляшек и активность НК-клеток селезенки. У инфицированных мышей активность НК-клеток была значительно увеличена как в селезенке, так и в легких при использовании пробиотического штамма. В другом исследовании *B. bifidum* улучшал иммунный ответ против гриппа, индуцируя как гуморальный, так и клеточный иммунитет [40]. Сниженные уровни ИЛ-6 были обнаружены в легких и более высокие уровни IgG1 и IgG2 — в сыворотке мышей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольными мышами. Штамм *L. gasseri* оказался эффективным в предотвращении РСВ-инфекции у мышей за счет снижения вирусной нагрузки в легких и провоспалительных цитокинов, а также за счет стимуляции ИФН и экспрессии чувствительных к ИФН генов, таких как ИФН- $\beta$ 1, ИФН- $\gamma$ , ИФН-индуцируемый трансмембранный белок и ИФН-стимулированный ген [41].

Накапливающиеся клинические данные свидетельствуют о том, что пробиотики в целом могут оказывать благоприятное воздействие на организм при ОРВИ. Например, в нескольких систематических обзорах оценивали влияние профилактического приема пробиотиков на исходы, связанные с ОРВИ у детей [42, 43] или у детей и взрослых [44–46]. Метаанализ Wang и соавт. (2016) показал, что у детей младше 18 лет использование пробиотиков по сравнению с плацебо значительно снизило количество эпизодов ОРВИ, регистрировали меньшее количество дней болезни на человека, и, соответственно, меньше дней дети отсутствовали в детском саду или школе [43]. Однако метаанализ не обнаружил статистически значимой разницы в продолжительности эпизода заболевания между пробиотиком и плацебо.

В другом исследовании, проведенном у детей до 7 лет, сообщали, что использование пробиотиков было связано со снижением риска как минимум одного эпизода ОРВИ и уменьшало риск использования антибиотиков, но использование не было связано с уменьшением частоты развития болезни, ее продолжительности или временем отсутствия в детском саду/школе из-за ОРВИ [42]. Результаты анализа показали, что наиболее эффективными штаммами пробиотиков в отношении исходов, связанных с ОРВИ, были *L. rhamnosus* GG (уменьшение продолжительности болезни) и *L. acidophilus* NCFM и/или в комбинации с *B. lactis* Bi-07 (уменьшение продолжительности болезни и частоты назначения антибиотиков). Метаанализы, объединяющие данные клинических исследований, показывают, что использование пробиотиков более эффективно, чем плацебо, в плане уменьшения количества участников, у которых регистрировали эпизоды ОРВИ, снижения частоты назначения антибиотиков, а также сокращения средней продолжительности эпизода болезни и пропусков занятий в школе [44–46].

Что касается воздействия пробиотиков на определенные респираторные вирусы в клинических условиях, в некоторых исследованиях [47–50] была отражена их эффективность. У недоношенных детей использование *L. rhamnosus* GG в течение 60 дней было связано с более низкой частотой эпизодов, вызванных риновирусом (составляющих 80% всех эпизодов ОРВИ), по сравнению с плацебо. Однако *L. rhamnosus* GG не влиял на нагрузку риновирусной РНК во время инфекций, продолжительность выделения риновирусной РНК, длительность или тяжесть риновирусной инфекции или появление риновирусной РНК у младенцев



с бессимптомным течением [47]. У детей, предрасположенных к отиту, добавление комбинации *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *B. breve* 99 и *Propionibacterium jensenii* JS в течение шести месяцев уменьшало количество положительных образцов, взятых из носоглотки на бокавирус человека, по сравнению с плацебо, но не количество образцов, положительных по отношению к риновирусу [48]. Кроме того, у школьников потребление *L. brevis* KB290 во время сезона гриппа было связано с более низкой частотой диагностированных врачом случаев болезни [49]. Однако в подгруппе через три месяца в группе пробиотиков встречаемость риновирусов была ниже по сравнению с плацебо. Различия между результатами этих испытаний можно объяснить тем фактом, что данные исследования проводились в разных возрастных группах с разным статусом иммунной системы (младенцы против детей, против здоровых взрослых и пожилых людей) и в разные сезоны, изучались пробиотические штаммы, комбинации штаммов, дозы и различная продолжительность вмешательства.

Поскольку респираторные инфекции могут быть вызваны более чем 200 типами респираторных вирусов и во многих случаях инфекции этиологический агент не диагностируется, потенциальные противовирусные эффекты пробиотиков в отношении конкретных вирусов определить в клинических испытаниях может быть затруднительно. Поэтому было проведено экспериментальное исследование — здоровым добровольцам за 28 дней до и в течение пяти дней экспериментальной риновирусной инфекции вводили *B. lactis* BI-04 [51]. Применение пробиотика *B. lactis* BI-04 привело к значительно более низким титрам риновируса в смывах из носоглотки во время инфекции, а также к меньшему количеству инфицированных участников, выделяющих вирус — по сравнению с плацебо. Более того, *B. lactis* BI-04 индуцировал значительно более высокую концентрацию ИЛ-8 в смывах из носоглотки до инфицирования и в течение 28 дней после окончания приема пробиотика. Учитывая пониженный титр вируса, увеличение ИЛ-8 может указывать на активацию иммунной системы (ИС) слизистой оболочки перед инфекцией. Эта гипотеза согласуется с клиническим исследованием, проведенным на здоровых активных взрослых людях, в котором применение *B. lactis* BI-04 снижало риск развития эпизодов инфекций ВДП по сравнению с плацебо [52], что указывает на потенциальные штаммоспецифические различия в эффективности пробиотиков при респираторных вирусных инфекциях.

На сегодняшний день преобладает мнение, согласно которому в лечении респираторных инфекций целесообразно использовать средства для иммунокоррекции [53, 54]. Чаще всего иммунокорректирующая терапия (ИКТ) назначается на основании клинических показаний, при этом выбор лекарственного средства осуществляется эмпирическим путем. Среди иммунокорректирующих лекарственных средств принято выделять три основных группы: иммуностимуляторы, индукторы иммунологической толерантности, иммуносупрессанты.

Среди препаратов, направленных на активацию иммунитета, выделяют 3 группы:

- способствующие возрастному созреванию ИС (иммунонутриенты и пробиотики);
- направленные на повышение функциональной активности ИС (иммуноориентированные средства);
- препараты «неотложной» поддержки ИС (иммуноглобулины для парентерального введения).

В последние годы для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта у детей применяют пробиотики. Современный подход к терапии пробиотиками подразумевает назначение препарата с учетом свойств штаммов микроорганизмов, входящих в его состав, поскольку генетическое разнообразие пробиотических штаммов определяет их фенотипические различия, выражающиеся в клинических эффектах. Разные пробиотические штаммы различаются по своей способности стимулировать иммунные клетки (индуцировать дифференцировку Т-клеток, продукцию цитокинов и др.), что сказывается на их терапевтических эффектах. Показано, что лактобактерии *L. rhamnosus* GG способны стимулировать продукцию антител и процессов фагоцитоза; продуцировать молочную кислоту и вещества, обладающие бактерицидным действием. *L. casei*, *L. helveticus*, *B. bifidum*, *B. longum* обладают иммуномодулирующими свойствами. *L. plantarum* имеет противовоспалительный эффект. *L. lactis* синтезирует бактериоцин низин, обладающий антагонистической активностью по отношению к большинству грамположительных бактерий (стафилококков, микрострептококков, бацилл и др.). В практической медицине применяются препараты, представляющие собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков (синбиотики), в которой они оказывают взаимное комплексное воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Высокоэффективным синбиотиком, представленным на российском фармацевтическом рынке, является биологически активная добавка (БАД) Флувир, представляющая собой комбинацию 5 штаммов пробиотических бактерий (*Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus plantarum* LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus rhamnosus* LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01) и фруктоолигосахарида. Флувир обладает иммуномодулирующим действием, способствует снижению риска заражения ОРВИ (в 1,5 раза) и гриппом (в 5 раз) и облегчению их течения (было показано, что применение Флувира на 38% уменьшило продолжительность кашля, сократило длительность течения ОРВИ на 22% и гриппа на 10%) [55]. Он имеет высокий профиль безопасности и может применяться у младенцев старше 1 месяца жизни.

В заключение необходимо отметить, что вирусные респираторные инфекции являются наиболее распространенными болезнями. Из-за большого количества различных респираторных вирусов разработка эффективных методов лечения, таких как вакцины, является сложной задачей. Когда профилактические мероприятия недостаточны, для обеспечения устойчивости к инфекции необходима адекватно функционирующая ИС. В последнее десятилетие повысился интерес к изучению эффективности терапии ОРИ с помощью пробиотиков и пробиотических продуктов. Данные *in vitro* показывают, что пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на клетки-хозяева и иммунные клетки, задействуя TLR, которые стимулируют выработку ИФН. Повышенная регуляция ответа ИФН способствует возрастанию устойчивости клеток к вирусной инфекции, поскольку было показано, что пробиотики эффективны в подавлении репликации различных респираторных вирусов, включая вирусы гриппа и РСВ.

Подобные эффекты были продемонстрированы на мышах, было показано, что пробиотики способны снижать титры вируса в тканях легких и модулировать экспрессию противовирусных и провоспалительных генов до и после вирусной инфекции. Доклинические исследования

также показывают уменьшение симптомов заболевания у мышей, что указывает на потенциальную клиническую пользу. Клинические исследования, которые позволили диагностировать и охарактеризовать вирусную этиологию, ограничены, тем не менее данные литературы по изучению применения пробиотиков и синбиотиков при ОРВИ показывают, что их использование связано с более низкой частотой и меньшей продолжительностью легких форм ОРВИ у детей и взрослых. Целесообразно дальнейшее проведение исследований для получения адекватных выводов об эффективности пробиотиков и синбиотиков при ОРВИ. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.  
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2021. P. 256.]
2. Селькова Е. П., Калюжин О. В. ОРВИ и грипп: В помощь практикующему врачу. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 224 с.  
[Sel'kova Ye. P., Kalyuzhin O. V. SARS and influenza: To help the practitioner. M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2015. P. 224.]
3. Kesson A. M. Respiratory virus infections // Paediatr. Respir. Rev. 2007; 8: 240-248.
4. Харламова Ф. С., Кладова О. В., Учайкин В. Ф. и др. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2015; 2: 5-11.  
[Kharlamova F. S., Kladova O. V., Uchaykin V. F. i dr. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of SARS in children // Detskiye infektsii. 2015; 2: 5-11.]
5. Швец Е. Ю. Клинико-эпидемиологические возможности, диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореф. дисс. к.м.н. М., 2009. 24 с.  
[Shvets Ye. Yu. Clinical and epidemiological possibilities, diagnosis of bocavirus infection in children. Avtoref. diss. k.m.n. M., 2009. P. 24]
6. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // N. Engl. J. Med. 2020; 382: 1177-1179.
7. Мазуник Н. Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей. Автореф. на соиск. уч. степени к.м.н. М., 2007. 24 с.  
[Mazunik N. N. Clinical features, diagnosis and treatment of mixed forms of acute respiratory viral infections in children. Avtoref. na soisk. uch. stepeni k.m.n. M., 2007. P. 24.]
8. Pajak B., Stefanska I., Lepek K., Donevski S., Romanowska M., Szeliga M., Brydak L. B., Szewczyk B., Kucharczyk K. Rapid Differentiation of Mixed Influenza A/H1N1 Virus Infections With Seasonal and Pandemic Variants by Multitemperature Single-Stranded Conformational Polymorphism Analysis // J Clin Microbiol. 2011; 49 (6): 2216-2221. DOI: 10.1128/JCM.02567-10.
9. Kim S. R., Ki C. S., Lee N. Y. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay // Journal of Virological Methods. 156 (1-2): 111-116.
10. Nascimento M., Souza A. V., Ferreira A. V., Rodrigues J. C., Abramovici S., Silva Filho L. V. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis // Clinics (São Paulo, Brazil). 2010; 65 (11): 1133-1137.
11. Roh K. H., Kim J., Nam M. H., Yoon S., Lee C. K., Lee K., Yoo Y., Kim M. J., Cho, Y. Comparison of the Seeplex reverse transcription PCR assay with the R-mix viral culture and immunofluorescence techniques for detection of eight respiratory viruses // Annals of Clinical and Laboratory Science. 2008; 38 (1): 41-46.
12. Shupeng Jiang, Panpan Liu, Ge Xiong, Zhaohui Yang, Ming Wang, Yan Li, Xue-Jie Yu. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children // Clin Chem Lab Med. 2020; 58 (7): 1160-1161. DOI: 10.1515/cclm-2020-0434.
13. Soudani N., Caniza M. A., Assaf-Casals A., Shaker R., Lteif M., Su Y., Tang L., Akel I., Muwakkit S., Chmairie A., Homsy M., Dbaiibo G., Zaraket H. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients // J Med Virol. 2019; 91 (7): 1191-1201. DOI: 10.1002/jmv.25432.
14. Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая организация (практические рекомендации), 2008. 24 с. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19\\_probiotics\\_prebiotics\\_ru.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf).  
[Probiotics and prebiotics. World Gastroenterological Organization (practical recommendations), 2008. P. 24. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19\\_probiotics\\_prebiotics\\_ru.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf)]
15. Didari T., Solki S., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics // Expert Opin. Drug Saf. 2014; 13: 227-239.
16. Sanders M. E., Akkermans L. M. A., Haller D., Hammerman C., Heimbach J., Hörmannspurger G., Huys G., Levy D. D., Lutgendorff F., Mack D., et al. Safety assessment of probiotics for human use // Gut Microbes. 2010; 1: 164-185.
17. Tapiovaara L., Lehtoranta L., Poussa T., Mäkituokko H., Korpela R., Pitkäranta A. Absence of adverse events in healthy individuals using probiotics — Analysis of six randomised studies by one study group // Benef. Microbes. 2016; 7: 161-169.
18. Kumpu M., Swanljung E., Tynkkynen S., Hatakka K., Kekkonen R. A., Järvenpää S., Korpela R., Pitkäranta A. Recovery of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in tonsil tissue after oral administration: Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial // Br. J. Nutr. 2013; 109: 2240-2246.
19. Lehtinen M. J., Hibberd A. A., Männikkö S., Yeung N., Kauko T., Forssten S., Lehtoranta L., Lahtinen S. J., Stahl B., Lyra A., et al. Nasal microbiota clusters associate with inflammatory response, viral load, and symptom severity in experimental rhinovirus challenge // Sci. Rep. 2018; 8: 11411.
20. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B., Morelli L., Canani R. B., Flint H. J., Salminen S., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 11: 506-514.
21. Venegas D. P., De la Fuente M. K., Landskron G., González M. J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H. J. M., Faber K. N., Hermoso M. A. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases // Front. Immunol. 2019; 10: 277.
22. Miettinen M., Pietila T. E., Kekkonen R. A., Kankainen M., Latvala S., Pirhonen J., Osterlund P., Korpela R., Julkunen I. Nonpathogenic Lactobacillus rhamnosus activates the inflammasome and antiviral responses in human macrophages // Gut Microbes. 2012; 3: 510-522.
23. Gao X., Huang L., Zhu L., Mou C., Hou Q., Yu Q. Inhibition of H9N2 virus invasion into dendritic cells by the S-Layer protein from L. acidophilus ATCC 4356 // Front. Cell Infect. Microbiol. 2016; 6: 137.
24. Huang C. C., Duffy K. E., San Mateo L. R., Amegadzie B. Y., Sarisky R. T., Mbow M. L. A pathway analysis of poly(I:C)-induced global gene expression change in human peripheral blood mononuclear cells // Physiol. Genom. 2006; 26: 125-133.
25. Kanmani P., Albarracin L., Kobayashi H., Iida H., Komatsu R.,

- Humayun Kober A. K. M., Ikeda-Ohtsubo W., Suda Y., Aso H., Makino S., et al. Exopolysaccharides from *Lactobacillus delbrueckii* OLL1073R-1 modulate innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells // *Mol. Immunol.* 2018; 93: 253-265.
26. Ishizuka T., Kanmani P., Kobayashi H., Miyazaki A., Soma J., Suda Y., Aso H., Nochi T., Iwabuchi N., Xiao J. Z., et al. Immunobiotic Bifidobacteria Strains Modulate Rotavirus Immune Response in Porcine Intestinal Epithelial Cells via Pattern Recognition Receptor Signaling // *PLoS ONE.* 2016; 11: e0152416.
27. Villena J., Chiba E., Vizoso-Pinto M. G., Tomosada Y., Takahashi T., Ishizuka T., Aso H., Salva S., Alvarez S., Kitazawa H. Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial and antigen presenting cells // *BMC Microbiol.* 2014; 14: 126.
28. Wang Y., Xie J., Wang N., Li Y., Sun X., Zhang Y., Zhang H. *Lactobacillus casei* Zhang modulate cytokine and Toll-like receptor expression and beneficially regulate poly I: C-induced immune responses in RAW264. 7 macrophages // *Microbiol. Immunol.* 2013; 57: 54-62.
29. Arena M. P., Capozzi V., Russo P., Drider D., Spano G., Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties // *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2018; 102 (23): 9949-9958.
30. Kang J. Y., Lee D. K., Ha N. J., Shin H. S. Antiviral effects of *Lactobacillus ruminis* SPM0211 and *Bifidobacterium longum* SPM1205 and SPM1206 on rotavirus-infected Caco-2 cells and a neonatal mouse model // *Journal of Microbiology.* 2015; 53 (11): 796-803.
31. Ang L. Y. E., Too H. K. I., Tan E. L. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines // *Virology Journal.* 2016; 13 (1): 111-123.
32. Botić T., Danč T., Weingartl H., Cencić A. A novel eukaryotic cell culture model to study antiviral activity of potential probiotic bacteria // *International Journal of Food Microbiology.* 2007; 115 (2): 227-234.
33. Lei S., Ramesh A., Twitchell E. et al. High protective efficacy of probiotics and rice bran against human norovirus infection and diarrhea in gnotobiotic pigs // *Frontiers in Microbiology.* 2016; 7: 1699.
34. Soloveva I. V., Ilyicheva T. N., Marchenko V. Yu., Pyankov O. V., Tochilina A. G., Belova I. V., Zhirnov V. A., Bormotov N. I., Skarnovich M. O., Durymanov A. G., Molodtsova S. B., Filippova E. I., Ovchinnikova A. S., Magerramova A. V., Ryzhikov A. B., Maksyutov R. A. Genome Features and In Vitro Activity against Influenza A and SARS-CoV-2 Viruses of Six Probiotic Strains // *BioMed Research International.* 2021; 2021: 11. ID 6662027. <https://doi.org/10.1155/2021/6662027>.
35. Nakayama Y., Moriya T., Sakai F., Ikeda N., Shiozaki T., Hosoya T., Nakagawa H., Miyazaki T. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective for preventing influenza in mice // *Sci. Rep.* 2014; 4: 4638.
36. Arai S., Iwabuchi N., Takahashi S., Xiao J. Z., Abe F., Hachimura S. Orally administered heat-killed *Lactobacillus paracasei* MCC1849 enhances antigen-specific IgA secretion and induces follicular helper T cells in mice // *PLoS ONE.* 2018; 13: e0199018.
37. Belkacem N., Serafini N., Wheeler R., Derrien M., Boucinha L., Couesnon A., Cerf-Bensussan N., Gomperts-Boneca I., Di Santo J. P., Taha M. K., et al. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice // *PLoS ONE.* 2017; 12: e0184976.
38. Kawahara T., Takahashi T., Oishi K., Tanaka H., Masuda M., Takahashi S., Takano M., Kawakami T., Fukushima K., Kanazawa H., 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: 1-12.
39. Mahooti M., Abdolalipour E., Salehzadeh A., Mohebbi S. R., Gorji A., Ghaemi A. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2019; 35: 91.
40. Song J. A., Kim H. J., Hong S. K., Lee D. H., Lee S. W., Song C. S., Kim K. T., Choi I. S., Lee J. B., Park S. Y. Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2016; 49: 16-23.
41. Eguchi K., Fujitani N., Nakagawa H., Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055 // *Sci. Rep.* 2019; 9: 4812.
42. Laursen R. P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers-a systematic review // *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177: 979-994.
43. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y., Zhang Y., Ho W., Yu G., Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine.* 2016; 95: e4509.
44. 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; CD006895.
45. Hao Q., Dong B. R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; CD006895.
46. 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: 41-54.
47. 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: 405-413.
48. Lehtoranta L., Söderlund-Venermo M., Nokso-Koivisto J., Toivola H., Blomgren K., Hatakka K., Poussa T., Korpela R., Pitkäranta A. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; 76: 206-211.
49. 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: 565-571.
50. Kumpu M., Lehtoranta L., Roivainen M., Rönkkö E., Ziegler T., Söderlund-Venermo M., Kautiainen H., Järvenpää S., Kekkonen R., Hatakka K., et al. The use of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and viral findings in the nasopharynx of children attending day care // *J. Med. Virol.* 2013; 85: 1632-1638.
51. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; 66: 1346-1352.
52. Turner R. B., Woodfolk J. A., Borish L., Steinke J. W., Patrie J. T., Muehling L. M., Lahtinen S., Lehtinen M. J. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection — A randomized controlled trial // *Benef. Microbes.* 2017; 8: 207-215.
53. Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2013. 144 с.  
[Kalyuzhin O. V. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. M.: MIA, 2013. P. 144.]
54. Кокорева С. П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: автореф. дис. к.м.н. Воронеж, 2008. 24 с.  
[Kokoreva S. P. Optimization of an integrated approach to the health improvement of preschool children in organized groups in a large industrial center. Avtoref. dis. k.m.n. Voronezh, 2008. P. 24.]
55. Pregliasco F. et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*: September 2008; Volume 42, pp. S224-S233.