

Н.В. Хорошилова

Институт повышения квалификации ФМБА, Москва, Российская Федерация

Пробиотики и бактериальные иммуномодуляторы для профилактики респираторных инфекций

Contacts:

Khoroshilova Nataliya Viktorovna, allergologist and immunologist, associated professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology of the Institute for Continuing Education of Federal Bio-Medical Agency.

Address: 91, Volokolamskoe Highway, Moscow, 125310, **Tel.:** +7 (495) 491-94-95, **e-mail:** immuno1@rambler.ru

Article received: 15.08.2014, **Accepted for publication:** 26.08.2014

Частые респираторные инфекции являются фактором риска развития хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта и бронхиальной астмы. Вместе с тем возникающие в системе иммунитета нарушения могут привести к воспалению слизистой оболочки пищеварительного и урогенитального тракта. Традиционно профилактика острых респираторных инфекций включает санацию очагов инфекций, а также ликвидацию дисбиоза и иммунного дисбаланса с применением пробиотиков и бактериальных иммуномодуляторов. При этом пробиотические средства необходимы не только для восстановления нормальной микрофлоры на слизистых оболочках (в первую очередь в желудочно-кишечном тракте), но и для оптимизации иммунокорректирующей терапии, особенно в тех случаях, когда используются иммуномодуляторы для перорального применения.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, пробиотики, бактериальные иммуномодуляторы, профилактика.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 93–95)

Респираторные инфекции (РИ) являются наиболее частой причиной обращения к врачу во всех странах мира и одним из основных оснований для временной нетрудоспособности у активной части населения. Так, сумма затрат на больных с РИ в США составляет более 40 млрд долларов США ежегодно [1].

Нередко РИ являются основой развития хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта, они могут стать триггером и дебюта, и обострения бронхиальной астмы. При длительном персистировании РИ может развиваться дисбаланс местных факторов иммунитета слизистых оболочек, что приведет к дальнейшему развитию воспалительных процессов уже на слизистых оболочках пищеварительного и урогенитального тракта. В свете этих данных проблема оптимизации профилактики РИ продолжает оставаться актуальной. Для профилактики РИ важным является комплексный подход, включающий мероприятия, направленные на санацию очагов инфекций, ликвидацию дисбиоза и иммунного дисбаланса [2–5].

В настоящее время лидирующими этиологическими факторами развития РИ являются бактериально-вирусно-грибковые ассоциации, особенно у пациентов с частыми и длительными инфекциями. Из вирусов наиболее часто выделяются респираторно-синцитиальный, риновирус, вирусы семейства *Herpesviridae* (вирус герпеса человека 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус); из бактерий — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*. Из представителей грибковой флоры чаще всего обнаруживаются дрожжевые грибы рода *Candida* [2–5]. При этом наблюдается изменение состава кишечной микрофлоры: так, в работе О.В. Мельник сообщается о 98,15% случаев нарушений микрофлоры кишечника у часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста [3]. Как правило, на фоне сниженного содержания лакто- и бифидобактерий отмечается избыточный рост условно-патогенной микрофлоры: кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами,

N.V. Khoroshilova

Institute of Advanced Training FMBA, Moscow, Russian Federation

Probiotics and Bacterial Immunomodulators for Prevention of Respiratory Infections

Frequent respiratory infections are the risk factor of development of chronic inflammatory diseases of a respiratory tract, bronchial asthma, and owing to arising disorders in the immunity system at the level of mucous membranes they can lead to an inflammation of a mucous membrane of a digestive and urogenital tract. Traditionally the prevention of acute respiratory infections includes sanitation of the centers of infections, and also elimination of dysbiosis and immune imbalance with the application of probiotics and bacterial immunomodulators. Therewith the probiotic means are necessary not only for restoration of normal microflora on mucous membranes (first of all, in a gastrointestinal tract), but also for optimization of immunocorrective therapy, especially when oral immunomodulators are used.

Key words: acute respiratory infections, probiotics, bacterial immunomodulators, prevention.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 93–95)

гемолизирующей кишечной палочки, золотистого стафилококка и др. [4, 5].

В структуре иммунного дисбаланса у длительно и часто болеющих пациентов наблюдается изменение концентрации секреторного и сывороточного IgA, фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, интенсивности синтеза интерферона, наблюдается дисбаланс субпопуляций Т лимфоцитов и NK-клеток [2, 6], что способствует персистенции воспалительного процесса на слизистых оболочках, ликвидировать который представляется довольно сложной задачей.

В связи с этим последние годы все большее значение придается состоянию нормальной микрофлоры слизистых оболочек [7]. В течение последних десятилетий проведены многочисленные исследования по изучению роли кишечной микрофлоры в профилактике РИ (особенно вирусных), в результате которых установлено, что пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, оказались эффективными в лечении острых кишечных инфекций, синдрома раздраженного кишечника, аллергических заболеваний [7, 8].

Установлено также, что включение в состав рациона людей разных возрастов йогуртов, содержащих пробиотические культуры (бифидо- и лактобактерии), способствует уменьшению числа и длительности эпизодов респираторных инфекций. Это дало основание для изучения возможностей использования пробиотиков для профилактики РИ [9].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛАКТОБАКТЕРИЙ

Экспериментальные и клинические исследования, посвященные противовирусному действию лактобактерий, подробно изложены в недавней обзорной работе L. Lehtoranta и соавт. [8]. Противовирусные эффекты лактобактерий могут реализовываться различными путями. Так, установлено, что лактобактерии могут непосредственно связываться с вирусом и препятствовать его прикреплению к слизистой оболочке. Они могут конкурентно связываться с паттернраспознающими рецепторами иммунокомпетентных клеток и тем самым блокировать инициацию иммунного ответа. Лактобактерии, входящие в состав пробиотических препаратов, способствуют регенерации слизистых оболочек: интестинальный муцин может подавлять размножение вирусов. Противовирусное действие лактобактерий может быть также связано с их способностью к продукции антимикробных пептидов, дегидрогеназ, NO. Кроме того, показана способность лактобактерий к модулированию функций клеток эпителия, дендритных клеток, CD4+, CD8+ лимфоцитов, NK-клеток. Лактобациллы стимулируют синтез секреторных иммуноглобулинов, способствующих нейтрализации вирусов.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

Исследования, посвященные профилактическим эффектам пробиотиков в отношении РИ вирусной этиологии, проводились у детей, лиц среднего возраста и пожилых людей. Исследовали как монопрепараты, содержащие различные виды и штаммы лактобактерий, так и комбинированные, в состав которых входят лакто- и бифидобактерии.

Большинство исследований касалось только числа и степени тяжести эпизодов РИ, и лишь некоторые содержали информацию о динамике вирусной нагрузки. Анализируя результаты проведенных исследований, можно отметить, что пробиотические препараты оказывают действие в основном на степень тяжести и длительность эпизодов РИ, но не влияют на их число. Так, из 33 результатов клинических исследований в 28 был продемонстри-

рован положительный эффект применения пробиотиков, в 5 — положительный эффект отсутствовал. Вместе с тем получены интересные сведения о влиянии лактобактерий на эффективность вакцинации против гриппа. Например, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном на 42 здоровых взрослых, было показано, что прием *Lactobacillus GG* в течение 28 сут после вакцинации способствовал нарастанию более высокого титра защитных антител по сравнению с группой, получавшей только противогриппозную вакцину [10]. Аналогичные результаты продемонстрированы и другими исследователями [11–14].

Анализируя возможные причины эффективности пробиотических препаратов, содержащих бифидо- и лактобактерии, можно предположить, что они связаны с восполнением иммунных функций нормальной микрофлоры, дефицит которых все чаще наблюдается в современных условиях жизни, особенно в индустриально развитых областях [4, 5].

БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ

Большинство пробиотиков содержит бифидо- и лактобактерии, которые являются частью микробиоты человека, и их применение в целом расценивается как безопасное [15]. Вместе с тем у пациентов с системными инфекциями, тяжелыми иммунодефицитными состояниями использование пробиотиков может приводить к развитию нежелательных явлений (септицемии, антибиотикорезистентности, токсическим эффектам), что следует учитывать при принятии решения о назначении пробиотических препаратов [16, 17].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Бактериальные иммуномодуляторы (БИ) представляют собой препараты, содержащие фрагменты бактерий-патогенов. Использование БИ для стимуляции иммунитета у пациентов с частыми длительными и вялотекущими обострениями хронических воспалительных процессов известно с античных времен. Применение БИ активизировалось с середины XX в., когда было начато создание пероральных форм бактериальных лизатов, фрагментов клеточных стенок и рибосом бактерий.

Лекарственная форма для приема внутрь привлекательна для использования, поскольку воздействие на слизистую оболочку позволяет вызвать иммуногенный эффект без выраженных побочных токсических реакций. Это достигается благодаря особенности мукозального иммунитета — феномену иммунологической толерантности [18].

Наиболее популярным в последние годы является использование поликомпонентного БИ для перорального применения, содержащего бактериальные лизаты *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella katarrhalis*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans*. Все эти бактерии являются наиболее частыми патогенами респираторного тракта.

Основой механизма действия поликомпонентного БИ является его влияние на местные факторы иммунитета слизистых оболочек. БИ стимулирует синтез секреторных иммуноглобулинов, фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, оказывает балансирующее влияние на клеточный иммунитет, регулирует продукцию дифензинов [19]. За последние 30 лет проведено большое число клинических испытаний поликомпонентного БИ как у детей, так и у взрослых. В большинстве работ был исследован и продемонстрирован положительный эффект у детей с рецидивирующими РИ, пациентов с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Основным клиническим эффектом препарата являлось

уменьшение числа эпизодов обострений и более легкое их течение, а также снижение потребности в назначении антибиотиков [20].

В то же время существуют исследования, в которых профилактическое и лечебное действие поликомпонентного БИ существенно не проявилось [21, 22]. Также не отмечено и его адьювантного эффекта в отношении специфического иммунного ответа на вакцинацию против гриппа, хотя в целом в исследуемой группе зафиксировано уменьшение числа эпизодов РИ, не связанных с этим вирусом [23]. Возможно, такой результат обусловлен наличием воспалительных процессов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. По-видимому, при воздействии БИ непосредственно на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта при наличии воспалительного процесса положительное влияние препарата снижалось из-за невозможности инициировать адекватный иммунный ответ. Именно поэтому для оптимизации результатов профилактического использования БИ целесообразно проводить мероприятия, направленные на нормализацию микрофлоры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Как было отмечено выше [4, 5], у пациентов с частыми и длительными РИ в подавляющем большинстве случаев имеет место снижение количества лакто-

и бифидобактерий на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, вследствие чего им целесообразно назначение комбинированных пробиотиков.

Учитывая влияние лактобактерий на состояние иммунной системы и течение вирусной инфекции, целесообразнее выбирать пробиотики, содержащие несколько штаммов лактобактерий. Примером такого препарата может служить Риофлора Иммуно Нео, который содержит 5 штаммов лактобактерий. Показано, что этот пробиотик способствует урежению эпизодов РИ, что сопровождается увеличением концентрации интерферона, регуляторного цитокина интерлейкина 10 и сывороточного IgA.

Профилактика респираторных инфекций, особенно у пациентов с частыми и длительными эпизодами РИ, является комплексным поэтапным процессом, включающим как тщательную санацию очагов инфекции, так и восстановление физиологической микрофлоры, применение вакцин и/или иммуномодуляторов. Мероприятия, направленные на восстановление нормальной микрофлоры на слизистых оболочках (в первую очередь в желудочно-кишечном тракте), необходимы для оптимизации иммунокорректирующей терапии, особенно в тех случаях, когда используются иммуномодуляторы для перорального применения.

CONFLICT OF INTERESTS

The author received partial research funding from “Takeda Pharmaceuticals”, Ltd.

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: 487–494.
- Markova T.P. *Chasto i dlitel'no boleyushchie deti: vzglyad immunologa* [Long-term and Sickly Children: Immunologist's Opinion]. Moscow, 2014. 192 p.
- Mel'nik O.V. *Tsitomegalovirusnaya i Epshtein-Barr-virusnaya infektsiya u chasto boleyushchikh detei s porazheniem dykhatel'nykh putei*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infection in Sickly Children with Lesions of the Respiratory Tract. Author's abstract]. St. Peteresburg, 2011. 21 p.
- Sultanova O.D. *Sostoyanie mikroekologii kishechnika u chasto i dlitel'no boleyushchikh detei*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Condition of Microecology of Intestine in Frequently and Chronically Ill Children. Author's abstract]. Moscow, 2005. 22 p.
- Shishkina T.A. *Sostoyanie mikrobiotsenoza zheludochno-kishechnogo trakta i ego korrektsiya u chasto i dlitel'no boleyushchikh detei v usloviyakh krupnogo promyshlennogo goroda*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Microbiocenosis Condition of the Gastrointestinal Tract and its Correction in Frequently and Chronically Ill Children in a Large Industrial City. Author's abstract]. Voronezh, 2005. 23 p.
- Khoroshilova N.V. *Kliniko-immunologicheskaya otsenka effektivnosti ribomunila i nizkointensivnoi lazernoj terapii u bol'nykh khronicheskim bronkhitom*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinical and Immunological Evaluation of the Effectiveness of Ribomunil and Low-level Laser Therapy in Patients with Chronic Bronchitis. Author's abstract]. Moscow, 1994. 21 p.
- Khoroshilova N.V. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2013; 12 (5): 86–90.
- Lehtoranta L., Pitkaranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* Published online: 18 march 2014.
- Lenoir-Wijnkoop I. Public health impact of probiotics in common respiratory tract infections. *Beneficial Microbes*. 2014; 5 (Suppl. 1): 10.
- Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65 (4): 501–507.
- Akatsu H., Arakawa H., Yamamoto T., Kanematsu T., Matsukawa N., Ohara H. Lactobacilli in jelly enhances the effect of influenza vaccination. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (10): 1828–1830.
- Olivares M., Diaz-Ropero H.P., Sierra S., Lara-Villostada F., Fonolia J., Navas M. et al. Oral intake of Lactobacillus fermentum CECT5716 enhances the effect of influenza vaccination. *Nutrition*. 2007; 23 (3): 254–260.
- Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C., Capetti A., Jespersen L., Clerici M. Evaluation of the immune effects of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis*, *BB lactis*, *BB-12* and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *L. casei* 431 in an influenza vaccination model: a randomized double-blind placebo controlled study. *Brit. J. Nutr.* 2012; 107 (6): 876–884.
- Bosch H.M., Mendez M., Perez M., Farran A., Fuentes M.C., Cuune J. Lactobacillus plantarum CEC P7315 and CEC P7316 stimulate.
- Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L.K. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 1256–1264.
- Kalima P., Masterton R.G., Roddie P.H., Thomas A.T. Lactobacillus rhamnosus infection in a child following bone marrow transplant. *J. Infect.* 1996; 32: 165–167.
- Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R., Cannon M.L., Cnota J., Shetty A.K. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005; 115: 178–181.
- Smith P.D., MacDonald T., Blumberg R.S. Principles of mucosal immunology. London and New York: Garland Science. 2013. 512 p.
- Liao J.Y., Zhang T. Influence of OM-85BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (5): 508–512.
- Schaad U.B. OM-85BV an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infection: a systemic review. *World J. Pediatr.* 2010; 6 (1): 5–12.
- Steurer-Stay C., Ladler L., Straub D.A., Steurer J., Bachmann L.M. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166 (4): 365–376.
- Sprenkle M.D., Newoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J. Clinical efficacy of OM-85BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*. 2005; 2 (1): 167–175.
- Esposito S., Marchisio P., Prada E., Daleno C., Porretti L., Carsett R. et al. Impact of mixed bacterial lysate (OM-85BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014; 32 (22): 2546–2552.