

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-698-704

Оценка применения моноштаммовых и мультиштаммовых пробиотиков при респираторной патологии у детей

Э.С. Дзотцоева¹, А.В. Горелов^{1,2}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей — часто встречающаяся инфекционная патология, характеризующаяся высоким процентом заболеваемости. На долю ОРИ приходится до 75% всего использования антибиотиков (АБ). Формирование дисбиотических нарушений в микробиоме влечет за собой нарушение выполнения жизненно важных функций, таких как пищеварительная, синтетическая, обеспечение колонизационной резистентности и регуляции иммунной системы организма. Назначение пробиотиков — один из эффективных способов влияния на состав кишечной микробиоты и восстановление ее метаболической активности. В настоящее время изучению пробиотиков, их влияния на организм, применения их при разного рода заболеваниях уделяется колоссальное внимание. Использование АБ и этиологическое разнообразие ОРИ обуславливают невозможность и нерациональность проведения масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа, что вызывает интерес к неспецифическим средствам профилактики ОРИ. Наиболее изученными являются штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, также вызывают интерес *Lactobacillus plantarum* LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 и LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01, которые в основном используются как моноштаммовые пробиотики. Активно начинают использоваться мультиштаммовые пробиотики, которые до конца еще не изучены и требуют более пристального внимания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом, моноштаммовые пробиотики, мультиштаммовые пробиотики, острые респираторные инфекции, антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный синдром, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дзотцоева Э.С., Горелов А.В. Оценка применения моноштаммовых и мультиштаммовых пробиотиков при респираторной патологии у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(11):698–704. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-698-704.

Monostrain and multistrain probiotics for respiratory diseases in children

E.S. Dzotsoeva¹, A.V. Gorelov^{1,2}¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Acute respiratory infections (ARIs) in children are common conditions characterized by high morbidity. ARIs account for up to 75% of all cases of antibiotic use. Dysbiosis results in the impaired performance of vital functions, i.e., digestion, synthesis, colonization resistance, and the regulation of immune system. Probiotics are one of the effective tools to affect the composition of gut microbiota and to restore its metabolic activity.

Probiotics, their effects on human organism, and their use in various diseases have received an enormous attention. Meanwhile, the use of antibiotics and the etiological diversity of ARIs account for the lack and irrationality of extensive preventive measures (as in flu) and raise the interest in non-specific prophylaxis. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 are well-studied strains. *Lactobacillus plantarum* LP01 and LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 and LR05, and *Bifidobacterium lactis* BS01 used as monostrain probiotics are also of interest. Multistrain probiotics are gaining traction. However, these probiotics are understudied and require more attention.

KEYWORDS: microbiome, monostrain probiotics, multistrain probiotics, acute respiratory infections, antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated syndrome, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*.

FOR CITATION: Dzotsoeva E.S., Gorelov A.V. Monostrain and multistrain probiotics for respiratory diseases in children. Russian Medical Inquiry. 2020;4(11):698–704. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-698-704.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей являются одной из наиболее часто встречаемых инфекционных патологий и характеризуются достаточно высоким

процентом заболеваемости, представляя серьезную угрозу здоровью. По данным Роспотребнадзора, на долю детского населения Российской Федерации приходится 71,6% всех зарегистрированных случаев ОРИ [1]. В большинстве

случаев ОРИ протекают легко, имеют вирусную этиологию, симптоматика исчезает через несколько дней. В 23–28% случаев ОРИ протекают с осложнениями. На долю ОРИ приходится до 75% всех используемых антибактериальных препаратов (АБП) в странах с высоким уровнем дохода. В некоторых городах России применение АБП при респираторной инфекции достигает 50–60%. Кроме того, респираторные инфекции являются общей причиной назначения АБП в клинической практике, в особенности у детей. Антибактериальная терапия (АБТ) не всегда назначается обоснованно и зачастую приводит к серьезным непреднамеренным побочным эффектам, а также увеличивает риск развития устойчивости к АБП. Одним из наиболее важных последствий неконтролируемого использования АБП является формирование антибиотикорезистентных штаммов, хотя причины резистентности к АБП являются многофакторными. Также в значительной степени применение АБП разрушает экологию микробиома человека. Согласно современным представлениям совокупность биотопов организма составляет микробиом человека, являющийся единым экстракорпоральным органом. Одной из ключевых функций данной системы является обеспечение колонизационной резистентности, включающей антагонизм к чужеродным микроорганизмам и препятствие их адгезии к слизистым. Одновременно нормальная микрофлора слизистых является одним из ключевых регуляторов иммунной системы организма. Формирование дисбиотических нарушений в микробиоме влечет за собой нарушение выполнения этих жизненно важных функций.

Влияние микробиоты кишечника на иммунные реакции наиболее изучено. Например, T. Ichinohe et al. в своей статье представили данные о снижении выработки специфических к вирусу гриппа Т-клеток и антител у мышей с респираторной инфекцией, которых лечили АБП [2]. В работе T.J. Schuijt et al. было показано, что альвеолярные макрофаги у стерильных мышей снижают фагоцитарную способность, это приводит к повышенной восприимчивости к пневмонии [3]. Мы можем предположить, что для предотвращения развития бактериальных осложнений у детей при ОРИ, улучшения иммунного ответа следует обратить внимание на одно из перспективных направлений оптимизации терапии ОРИ, такое как коррекция микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Пробиотики (это греческое слово, которое дословно можно перевести «для жизни») были впервые описаны профессором W. Kollath более 50 лет назад. В 2003 г. G. Reid et al. предложили следующее определение данного термина: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, вводимые в достаточном количестве, которые оказывают благоприятное физиологическое воздействие на хозяина». Хотя основные механизмы все еще неясны, применение пробиотиков демонстрирует достаточно многообещающие результаты, даже в отношении иммунных реакций. Ограниченные данные систематических обзоров показывают, что пробиотики полезны для лечения инфекционной диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и лечения вагинальных инфекций во время беременности.

В настоящее время время изучению пробиотиков, их влияния на организм, применения их при различных заболеваниях уделяется колоссальное внимание. Наиболее изученными являются *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, также вы-

зывают интерес *Lactobacillus plantarum LP01* и *LP02*, *Lactobacillus rhamnosus LR04* и *LR05*, *Bifidobacterium lactis BS01*, используемые в основном как моноштаммовые пробиотики.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ

АДГЕЗИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ

Считается, что иммуномодулирующие и ингибирующие патоген эффекты в значительной степени зависят от адгезивной способности (т. е. от способности прилипнуть к слизистой оболочке кишечника хозяина) пробиотических бактерий [4].

Адгезивная способность *LGG* была рассмотрена в исследовании *in vitro*, проведенном E.M. Tuomola et al. Показано, что данный штамм обладает большей способностью к адгезии к кишечной слизистой, чем другие штаммы лактобацилл [5]. В исследовании B.R. Goldin et al. показали, что *LGG* дольше сохраняется в фекалиях участников исследования, чем близкородственные штаммы; после прекращения потребления его можно обнаружить в фекалиях человека примерно до 1 нед. [6].

При рассмотрении адгезивных способностей *BB-12* можно обратиться к исследованию M. Rinkinen et al., которые представили данные о значительных адгезивных свойствах этого штамма. В модели *in vitro* с изолятами фекальной слизи человека *BB-12* продемонстрировал уровень адгезии до 30% [7].

ФУНКЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Ключевыми функциями кишечного барьера являются поддержание целостности эпителия и защита хозяина от факторов внешней среды с целью предотвращения инфекций и воспаления. Для поддержания хорошего физического состояния и здоровья крайне важно, чтобы эпителиальная клеточная оболочка оставалась функциональной и неповрежденной.

В 2005 г. D.M. Commane et al. выявили, что продукты ферментации *BB-12* значительно увеличивают прочность межклеточных соединений и приводят к наибольшему увеличению электрического сопротивления по сравнению с другими протестированными штаммами [8]. В 2018 г. J. Wang et al. изучали механизмы действия штамма *Lactobacillus plantarum LP01* в культуре клеток поросят. Авторы продемонстрировали в своем исследовании выраженное снижение проницаемости кишечного барьера, уменьшение пристеночного воспаления при использовании *L. plantarum* [9].

В моделях кишечных эпителиальных клеток *LGG* был способен предотвращать цитокин-индуцированный апоптоз путем ингибирования фактора некроза опухоли (ФНО) [11]. Кроме того, было представлено, что *Lactobacillus spp.* увеличивают экспрессию муцина в клетках кишечного эпителия *in vivo*. Также сообщалось, что штамм *LGG* способен предотвращать воспаление и гибель клеток эпителия кишечника [12], что указывает на улучшение барьерной функции.

УГНЕТЕНИЕ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Пробиотические бактерии способны подавлять патогенные микроорганизмы, воздействующие на хозяина. *BB-12* был проверен на его антагонистические свойства

в исследовании *in vivo* F.S. Martins et al. В общей сложности 12 патогенов были подвергнуты воздействию *BB-12*, включая *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. Антагонистические свойства *BB-12* наблюдались к 8 из 12 патогенов, проявляясь широкими зонами подавления роста вокруг *BB-12* в питательной среде. Антагонистические свойства *LGG* были изучены в многочисленных исследованиях *in vitro*. *LGG* удалось снизить жизнеспособность нескольких патогенов, в т. ч. *Shigella sonnei* [14], штаммы стафилококков и стрептококков и *Salmonella typhimurium* [15]. Защита от инфекции *S. typhimurium* была также продемонстрирована *in vivo* на мышинной модели [16]. При рассмотрении совместного применения *BB-12* и *LGG* адгезия патогенных штаммов к кишечной слизи животных значительно снижалась [17].

При применении *L. plantarum* снижалась жизнеспособность *Clostridium sensu stricto* [9].

Влияние на иммунитет

Пробиотические бактерии могут также оказывать иммуномодулирующее воздействие на хозяина, опосредованное их метаболитами, структурой клеточной стенки и ДНК. Иммуномодулирующие эффекты *BB-12* были изучены в различных доклинических условиях. Индукция экспрессии цитокинов и созревания дендритных клеток моноцитарного происхождения была изучена S. Latvala et al. Все цитокины, которые были протестированы, были индуцированы *BB-12* (интерлейкины ИЛ-1 β , -6, -10, -12, интерферон γ) [18]. Что касается *LGG*, то предполагается, что противовоспалительные реакции слизистой оболочки опосредуются через прямое взаимодействие с макрофагами, CD4⁺-лимфоцитами и дендритными клетками, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов. Исследования J.A. Pena et al., H. Braat et al., а также O.N. Donkor et al. показали, что *LGG* снижал продукцию ФНО, ИЛ-2 и -4 *in vitro* [19].

Вышепредставленные исследования показывают, что *BB-12* и *LGG* могут адгезироваться к слизистой оболочке кишечника, усиливать эпителиальную барьерную функцию, ингибировать патогенные микроорганизмы и модулировать иммунную систему хозяина. Эти местные и микробиологические изменения могут быть полезны для здоровья хозяина, хотя анализы *in vitro* не всегда предсказывают потенциальные последствия для здоровья *in vivo*.

В своем исследовании J. Wang et al. показали, что применение *L. plantarum* не оказывало значительного влияния на экспрессию цитокинов. Однако применение этого штамма перед заражением энтеротоксигенной *E. coli* показало снижение экспрессии цитокинов в эпителиальных клетках кишечника [9].

Y. Tomosada et al. при изучении влияния назального введения *L. rhamnosus LR05* на иммунный ответ при ОРВИ показали повышение продукции интерферона γ и ИЛ-10 [10].

L. Mogna et al. при анализе микронизированных клеток (МК), полученных из штамма *B. lactis BS01*, отметили сильный иммуномодулирующий эффект. Сделан вывод, что МК, полученные из биотерапевтического штамма *BS01*, могут быть использованы в профилактике и терапии вирусных, бактериальных, грибковых или протозойных заболеваний, а также для коррекции воспалительных процессов, вызванных внешними патогенными агентами [20].

В исследовании S. Enani et al. изучали влияние пробиотика *Bifidobacterium longum* bv. *infantis* CCUG 52486

в сочетании с пребиотиком, глюкоолигосахаридом на В- и Т-клеточную реакцию во время вакцинации против сезонного гриппа у молодых и пожилых людей. Выявлено, что синбиотик не оказывал влияния на активацию антиген-специфических В- и Т-клеток *in vitro* после введения вакцины против гриппа [21].

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Антибиотик-ассоциированный синдром (ААС) является одним из наиболее распространенных побочных эффектов приема АБП. По данным ВОЗ (2017 г.), во всем мире ежегодно регистрируется около 1,7 млрд случаев детской диареи. Ежегодно от диареи умирают 525 тыс. детей в возрасте до 5 лет. На долю ААД приходится 6–7% случаев диареи. В связи с этим возрастает необходимость предупреждения или коррекции нарушений микробиоценоза кишечника, а также уменьшения частоты возникновения ААС. Кроме того, коррекция микробиотических нарушений, возникающих на фоне АБТ, позволяет избежать развития дисбиоза и связанных с ним нарушений деятельности ЖКТ.

Пробиотическая коррекция может быть безопасным и экономически эффективным методом профилактики ААС, поэтому исследования в этом направлении имеют особую важность, согласно Van den Nieuwboer et al. [22]. Предполагается, что пробиотики могут предотвращать диарею, поддерживая кишечную флору и ферментацию углеводов, нарушая потенциальный механизм заболевания и/или конкурентно подавляя рост патогенов [23]. Точный механизм действия еще предстоит определить, он может варьироваться в зависимости от штаммов.

Штамм *LGG* является одним из наиболее изученных и часто применяемых в клинической практике. Эффективность *LGG* в профилактике ААД была рассмотрена в метаанализах В.С. Johnston et al. [24], H. Szajewska et al. [25]. Популяция была одинаковой для обоих метаанализов и включала детей, получавших пробиотики в сочетании с любым АБП в амбулаторных или стационарных условиях. Обе группы детей, получавших *LGG*, имели значительные преимущества в отношении риска развития ААД по сравнению с теми, кто получал плацебо. В обновленном метаанализе, проведенном H. Szajewska, M. Kołodzie, оценивались исследования у детей (возраст не указан) как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, получавших *LGG* ежедневно в течение всего периода лечения АБП. Авторы подтвердили, что *LGG* может значительно снизить частоту развития ААД [26].

Имеющиеся данные подтверждают целесообразность использования *LGG* для профилактики ААД у детей, и это мнение отражается в руководствах Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO), Европейской ассоциации педиатров (EPA / UNEPSA) [27, 28]. Группы экспертов по Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанскому региону также рекомендуют вводить *LGG* для предотвращения ААД [29]. Но рекомендуемые дозы этого штамма различаются: WGO рекомендует дозу от 10 млрд до 20 млрд КОЕ, а ESPGHAN сообщает, что оптимальная доза все еще не определена [27].

В Кокрейновском обзоре 2015 г. проанализированы 23 исследования (3938 участников), в которых принимали АБП, в основном аминопенициллины, цефалоспо-

рины, клиндамицин. Испытания включали лечение либо *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, либо *Streptococcus spp.* поодиночке или в комбинации. Частота ААД в пробиотической группе составила 8% по сравнению с 19% в контрольной группе. По результатам метаанализа пробиотический эффект был достоверно доказан [31].

В метаанализ S. Blaabjerg et al. включены данные из 17 исследований (3631 пациент), показывающие, что пробиотики могут снижать риск развития ААД на 51%. Наиболее эффективным пробиотическим штаммом оказался *LGG*. Также было представлено предварительное доказательство возможной зависимости доза — реакция, с учетом того, что более высокие дозы были связаны с меньшим количеством случаев ААД ($>5 \times 10^9$ КОЕ = 3,6% против $<5 \times 10^9$ КОЕ = 8,9%; $p < 0,002$) [32]. Эти данные подтверждают заключение, основанное на результатах 25 исследований 13 пробиотиков, в которых было определено пороговое значение дозы: в исследованиях с дозой ниже 10^{10} КОЕ пробиотики, как правило, были неэффективны [33].

ПРОБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОРИ

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) S. Rautava et al. [36] (в тех случаях, когда дети нуждались в смеси до 2-месячного возраста) и R.P. Laursen и I. Hojsak [34] (дети в возрасте от 8 до 14 мес.) рассматривали, является ли применение *BB-12* и *LGG* эффективным в снижении риска инфекций в младенчестве. Обе группы сообщили, что пробиотики не снижают риск развития хотя бы одной респираторной инфекции, однако S. Rautava et al. установили, что у детей, получавших *BB-12* плюс *LGG*, было достоверно меньше рецидивов инфекций дыхательных путей, а также снижена частота первого эпизода среднего отита [36]. K.L. Li et al. в своем исследовании отметили, что у детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта отмечается дисбаланс кишечной флоры. Пероральные пробиотики, содержащие *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus cereus*, могут улучшить микробный пейзаж кишечника у детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и снизить частоту указанных инфекций [35].

C.K.Y. Chan et al. в систематическом обзоре проанализировали применение синбиотиков для профилактики респираторных инфекций в период с 2007 по 2017 г. В 2 исследованиях сообщалось о влиянии синбиотиков на взрослых, в 4 исследованиях — на детей от 1 года до 18 лет, а в остальные исследования были включены дети младше 12 мес. Синбиотики в основном состояли из пробиотиков (например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* или их смеси) и пребиотиков (например, фруктоолигосахаридов (ФОС), галактоолигосахаридов, инулина или их смеси). Контрольной группе были предложены капсулы с сахарозой, мальтодекстрином, микрокристаллической целлюлозой, крахмалом, стандартной смесью или молоком, а также пробиотиками или пребиотиками. В данном метаанализе было показано, что синбиотическое вмешательство снижает частоту ОРИ среди исследуемых по сравнению с плацебо. Также авторы указали, что применение синбиотиков может являться альтернативной стратегией для улучшения здоровья человека и предотвращения инфекций респираторного тракта [37].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОБИОТИКОВ

Пробиотики у детей применяются достаточно часто, и, как правило, считается, что использование штаммов *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* является безопасным [38], но данные, подтверждающие этот вывод, в основном были получены при проведении исследований у взрослых людей. Кроме того, многие РКИ пробиотиков систематически не оценивают безопасность — в недавнем обзоре S. Nempel et al. было указано, что о нежелательных явлениях (НЯ) сообщили авторы только 28% включенных в обзор работ [39]. Поскольку дети представляют собой уникальную популяцию, важно оценить безопасность пробиотиков именно в этой возрастной группе. В 2015 г. Van den Nieuwboer et al. опубликовали обширный обзор, включающий 74 РКИ, в которых приняли участие почти 16 тыс. детей [40]. Авторы пришли к выводу, что об НЯ сообщается непоследовательно и недостаточно, однако они не выявили каких-либо серьезных проблем, связанных с безопасностью. Наиболее частым НЯ было расстройство ЖКТ у 3000 детей в группах лечения и контроля. Остальные классы НЯ, включая общие расстройства или неутонченные, респираторные расстройства и инфекции, были зарегистрированы менее чем у 1000 детей в обеих группах. T.P. Tan et al. обследовали 60 здоровых детей в возрасте от 1 года до 5 лет, получавших йогурт с *BB-12* или без *BB-12* в течение 10 дней. Данный анализ не выявил достоверных различий в частоте НЯ между этими группами. В этом исследовании НЯ означает любое НЯ, которое выявляется у участника в ходе клинических испытаний: симптомы, которых не было в начале исследования, а также те симптомы, которые присутствовали изначально, но ухудшились по степени тяжести в ходе исследования [41]. В клинических испытаниях R. Luoto et al. проанализировали, что раздельное или совместное применение *LGG* и *BB-12* является безопасным для новорожденных детей [42].

СЕРЬЕЗНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Серьезные НЯ — это особый тип НЯ, которые приводят к смерти, инвалидности или госпитализации. В целом серьезные НЯ возникали очень редко в проведенных исследованиях, их частота была одинаковой в пробиотической и контрольной группах, как и частота несерьезных НЯ. В метаанализе исследований, проведенном R. Laursen, I. Hojsak с участием 5121 ребенка, частота серьезных НЯ при применении *LGG* и *BB-12* была равна нулю [34]. Помимо НЯ, некоторые исследователи применяли альтернативные исходы для оценки уровня безопасности. Например, J.J. Dugoua et al. использовали такие показатели, как масса при рождении и гестационный возраст, для оценки безопасности применения пробиотиков *LGG* и *Lactobacillus johnsonii* у беременных женщин и младенцев и считали эти штаммы в целом безопасными для беременных или новорожденных [43]. Lundelin et al. обнаружили, что применение *LGG* у детей, родившихся преждевременно или имевших повышенный риск развития аллергии, не привело к увеличению риска избыточного веса по сравнению с таковым при приеме плацебо [44]. Таким образом, хотя данных РКИ о безопасности пробиотиков недостаточно, имеются убедительные доказательства того, что *LGG* и *BB-12* могут безо-

пасно использоваться здоровыми детьми и подростками. Однако возможный риск НЯ должен быть подтвержден дополнительными исследованиями.

Мультиштаммовые пробиотики

Мультиштаммовые пробиотики все чаще используются в терапии, т. к. считается, что применение пробиотических комбинаций дает ряд потенциальных преимуществ по сравнению с продуктами, содержащими один штамм:

- повышение вероятности благотворного влияния продукта на здоровье потребителя;
- большее микробиологическое разнообразие обладает более широким спектром эффективности, следовательно, позволяет активнее использовать пробиотики;
- аддитивные или синергические эффекты: а) повышенная адгезия; б) создание благоприятной окружающей среды; в) снижение антагонизма эндогенной микробиоты.

Потенциальным негативным эффектом может быть антагонистический эффект между комбинированными пробиотиками [2].

В 2013 г. В.В. Чопяк и соавт. в своем исследовании провели оценку влияния синбиотика, содержащего штаммы *L. rhamnosus LR04*, *LR05*, *B. lactis*, *L. plantarum LP01*, *LP02*, ФОС, на регуляторные показатели иммунной системы у 40 детей в возрасте от 6 до 11 лет из диспансерной группы часто болеющих детей (с частотой ОРЗ более 8 раз в год) в период неустойчивой ремиссии ОРВИ. По данным авторов, курс приема этого синбиотика привел к улучшению общего состояния и регрессии клинических проявлений у 70% пациентов; улучшению показателей регуляторных иммунологических механизмов на 58,6%; усилению муккозального иммунитета, что отображалось в увеличении sIgA в слюне и сывороточного IgA в сыворотке крови, у 42,2% пациентов; усилению противовирусного иммунитета через индукцию синтеза интерферона а (40,0% случаев) и активацию CD3⁺HLADR⁺-лимфоцитов с естественной киллерной активностью (47,5%); повышению количества CD4⁺CD25⁺, снижению CD25⁺-лимфоцитов на фоне стабильного числа CD3⁺HLADR⁺-клеток, что свидетельствует об усилении регуляторной способности адаптивного иммунного ответа, стабилизации антиген-презентирующих процессов, уменьшении активности воспалительного процесса и аутоиммунной настроенности защитных систем организма. Выявлена прямая корреляционная зависимость умеренной силы между абсолютным количеством CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов и уровнем интерферона а ($r=0,49$, $p<0,05$) и между относительным количеством сегментоядерных нейтрофилов и уровнем sIgA ($r=0,40$, $p<0,05$) после лечения [46].

Е.В. Каннер с соавт. в 2017–2018 гг. провели исследование, в котором оценили лечебно-профилактическую эффективность пробиотического комплекса, включающего штаммы *L. rhamnosus LR04*, *LR05*, *B. lactis*, *L. plantarum LP01*, *LP02*, ФОС, при острых респираторных, острых кишечных инфекциях и инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем (СПДПС) у детей. В исследование были включены дети от 1 года до 14 лет. Результаты исследования показали, что включение пробиотического комплекса в терапию ОРВИ, острых кишечных инфекций и СПДПС

приводит к сокращению продолжительности большинства симптомов, но достоверная разница выявлена только в уменьшении длительности госпитализации при СПДПС [47].

Также синбиотические препараты, содержащие штаммы *L. rhamnosus LR04* и *LR05*, *B. lactis BS01*, *L. plantarum LP01* и *LP02*, ФОС и лактоферрин в различных комбинациях, исследовались в 2003–2007 гг. F. Pregliasco et al. в 3-стадийном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ. В результате достоверно зафиксировано улучшение функции кишечника, сокращение продолжительности и уменьшение тяжести эпизодов ОРВИ для всех синбиотиков. При сравнении синбиотиков комбинация *L. rhamnosus LR04*, *B. lactis BS01*, *L. plantarum LP02* и ФОС оказалась эффективнее комбинации с включением лактоферрина. Комбинация, содержащая *L. rhamnosus LR04* и *LR 05*, *B. lactis BS01*, *L. plantarum LP01* и *LP02*, мальтодекстрин, галактоолигосахариды, оказалась такой же эффективной, как комбинация, где вместо галактоолигосахаридов использовался мальтодекстрин [48].

В 2016 г. Н. Ahanchian et al. опубликовали данные об использовании синбиотика для уменьшения частоты вирусных респираторных инфекций у детей, страдающих бронхиальной астмой (БА). Это двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, в котором 72 ребенка с легким персистирующим течением БА в возрасте от 6 до 12 лет были рандомизированы для получения либо синбиотика (капсула, содержащая 1 млрд КОЕ *L. casei*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus* и ФОС), либо плацебо ежедневно в течение 60 дней. В результате данный синбиотик позволил уменьшить эпизоды вирусной респираторной инфекции у детей с БА [49].

В 2019 г. А.В. Горелов и соавт. опубликовали данные об использовании мультиштаммового пробиотика у детей в возрасте от 3 до 7 лет с ОРВИ, получающих АБТ. Данное исследование показало, что применение мультиштаммового пробиотика при АБТ снижает частоту развития расстройств ЖКТ, позволяет уменьшить негативное влияние АБП на микробиом. Применение мультиштаммового пробиотика не вызывало НЯ [50].

Пробиотики могут повлиять на улучшение здоровья детей, однако этот потенциал может быть реализован только в том случае, если их риски и преимущества будут объективно оценены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее изучено применение моноштаммовых пробиотиков, но результаты исследований все еще противоречивы. Мультиштаммовые пробиотики изучены в меньшей степени, хотя имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают их эффективность для профилактики диареи у детей, получающих АБП. Недостаточное количество исследований мультиштаммовых пробиотиков на данный момент препятствует их массовому назначению в детской практике, несмотря на то, что серьезных НЯ при их применении выявлено не было.

Несмотря на доступность продуктов, содержащих моно- или мультиштаммовые пробиотики, положительное мнение пациентов и лиц, осуществляющих уход за детьми,

преимущества и недостатки применения пробиотиков в педиатрической практике недостаточно изучены. Дальнейшие исследования по сравнению моно- и мультиштаммовых пробиотиков позволят разрешить вопрос, применение каких пробиотиков в педиатрической практике наиболее целесообразно.

Литература/Reference

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. (Электронный ресурс). URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf (дата обращения: 10.07.2020). [State report "On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2019 godu". Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. (Electronic resource). URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf (access date: 10.07.2020) (in Russ.)].
2. Ichinohe T., Pang I. K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
3. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016;65(4):575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
4. Gogineni V.K., Morrow L.E., Malesker M.A. Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. *J Prob Health*. 2013;1(101):2. DOI: 10.4172/2329-8901.1000101.
5. Tuomola E.M., Ouwehand A.C., Salminen S.J. The effect of probiotic bacteria on the adhesion of pathogens to human intestinal mucus. *FEMS Microbiol Rev*. 1999;26(2):137–142. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01381.x.
6. Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M. et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 1992;37(1):121–128. DOI: 10.1007/BF01308354.
7. Rinkinen M., Westermarck E., Salminen S., Ouwehand A.C. et al. Absence of host specificity for in vitro adhesion of probiotic lactic acid bacteria to intestinal mucus. *Vet microbiol*. 2003;97(1–2):55–61. DOI: 10.1016/S0378-1135(03)00183-4.
8. Commene D.M., Shortt C.T., Silvi S. et al. Effects of fermentation products of pro-and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. *Nutrition and cancer*. 2005;51(1):102–109. DOI: 10.1207/s15327914nc5101_14.
9. Wang J., Ji H., Wang S. et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* Promotes Intestinal Barrier Function by Strengthening the Epithelium and Modulating Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2018;9:1953. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01953.
10. Tomosada Y., Chiba E., Zelaya H. et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol*. 2013;14(1):40.
11. Yan F., Polk D.B. Probiotics as functional food in the treatment of diarrhea. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(6):717–721. DOI: 10.1186/1471-2172-14-40.
12. Gaudier E., Michel C., Segain J.P. et al. The VSL# 3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr*. 2005;135(12):2753–2761. DOI: 10.1097/01.mco.0000247477.02650.51.
13. Caballero-Franco C., Keller K., De Simone C., Chadee K. The VSL# 3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(1):G315–G322. DOI: 10.1152/ajpgi.00265.2006.
14. Zhang Y., Zhang L., Du M. et al. Antimicrobial activity against *Shigella sonnei* and probiotic properties of wild lactobacilli from fermented food. *Microbiol Res*. 2011;167(1):27–31. DOI: 10.1016/j.micres.2011.02.006.
15. Marianelli C., Cifani N., Pasquali P. Evaluation of antimicrobial activity of probiotic bacteria against *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar typhimurium 1344 in a common medium under different environmental conditions. *Res Microbiol*. 2010;161(8):673–680. DOI: 10.1016/j.resmic.2010.06.007.
16. Hudault S., Lievin V., Bernet-Camard M.F., Servin A.L. Antagonistic activity exerted in vitro and in vivo by *Lactobacillus casei* (strain GG) against *Salmonella typhimurium* C5 infection. *Appl Environ Microbiol*. 1997;63(2):513–518. DOI: 10.1128/AEM.63.2.513-518.1997.
17. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol*. 2007;45(4):454–460. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x.
18. Latvala S., Pietilä T.E., Veckman V. et al. Potentially probiotic bacteria induce efficient maturation but differential cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *WJG*. 2008;14(36):5570. DOI: 10.3748/wjg.14.5570.
19. Donkor O.N., Ravikumar M., Proudfoot O. et al. Cytokine profile and induction of T helper type 17 and regulatory T cells by human peripheral mononuclear cells after microbial exposure. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(2):282–295. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04496.x.
20. Mogna L., Amoroso A., Pane M. et al. Micronized Cells of the Probiotic Strain *Bifidobacterium lactis* BS01 Activate Monocyte Polarization. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:57–61. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001068.
21. Enani S., Przemaska-Kosicka A., Childs C.E. et al. Impact of ageing and a synbiotic on the immune response to seasonal influenza vaccination; a randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2018;37(2):443–451. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.01.011.
22. Nieuwboer M., Browne P.D., Claassen E. Patient needs and research priorities in probiotics: A quantitative KOL prioritization analysis with emphasis on infants and children. *Pharma Nutrition*. 2016;4(1):19–28. DOI: 10.1016/j.phanu.2015.09.004.
23. Hickox M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):185–197. DOI: 10.1177/1756283X11399115.
24. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Cmaj*. 2006;175(4):377–383. DOI: 10.1503/cmaj.051603.
25. Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149(3):367–372. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.053.
26. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–1157. DOI: 10.1111/apt.13404.
27. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A. et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081.
28. Hojsak I., Fabiano V., Pop T.L. et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018;107(6):927–937. DOI: 10.1111/apa.14270.
29. Cruchet S., Furnes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. DOI: 10.1007/s40272-015-0124-6.
30. Shan L.S., Hou P., Wang Z.J. et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes*. 2013;4(4):329–334. DOI: 10.3920/BM2013.0008.
31. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
32. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients — a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2017;6(4):21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021.
33. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M. et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109(4):678–684. DOI: 10.1542/peds.109.4.678.
34. Laursen R., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers — a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):979–994. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1.
35. Li K.L., Wang B.Z., Li Z.P. et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World J Pediatr*. 2019;15(3):255–261. DOI: 10.1007/s12519-019-00248-0.
36. 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*. 2008;101(11):1722–1726. DOI: 10.1017/S0007114508116282.

37. Chan C.K.Y., Tao J., Chan O.S. et al. Preventing Respiratory Tract Infections by Synbiotic Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2020;11(4):979–988. DOI: 10.1093/advances/nmaa003.
38. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. (Electronic resource). Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.: London, ON, Canada. 2002 URL: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf (access date: 20.05.2020).
39. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2012;307(18):1959–1969. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.
40. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F. et al. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes.* 2015;6(5):615–630. DOI: 10.3920/BM2014.0157.
41. Tan T.P., Ba Z., Sanders M.E. et al. Safety of Bifidobacterium animalis subsp. lactis (B. lactis) strain BB-12[®]-supplemented yogurt in healthy children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):302. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001272.
42. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M. et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):405–413. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.
43. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X. et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces spp. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(6):542–552. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34218-9.
44. Lundelin K., Poussa T., Salminen S. et al. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(2):170–175. DOI: 10.1111/pai.12675.
45. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013(2):54–64. [Uspensky Yu.P., Zakharenko S.M., Fominikh Yu.A. Perspective applications of multi species probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013(2):54–64 (in Russ.).]
46. Чопяк В.В., Потемкина Г.А., Билянская Л.Н. и др. Исследование регуляторных иммунных механизмов у часто болеющих детей и возможностей их коррекции. *Современная педиатрия.* 2015;(3):85–91. [Chopyak V.V., Potemkina G.A., Bilyanskaya L.N. et al. Immune regulatory mechanisms studies and their possible correction in frequently ill children. *Sovremennaya pediatriya.* 2015;(3):85–91 (in Russ.).] DOI: 10.15574/SP.2015.67.85.
47. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Лечебно-профилактическая эффективность пробиотического комплекса при инфекциях, протекающих с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(1):7–16. [Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V. et al. Therapeutic and prophylactic efficacy of a probiotic complex in infections with combined lesions to the respiratory and gastrointestinal tracts. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020;15(1):7–16 (in Russ.).] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-7-16.
48. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L. et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(2):224–233. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31817e1c91.
49. Ahanchian H., Jafari S.A., Ansari E. et al. A multi-strain Synbiotic may reduce viral respiratory infections in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Electronic physician.* 2016;8(9):2833. DOI: 10.19082/2833.
50. Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *РМЖ.* 2019;27(10):26–31. [Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment. *RMJ.* 2019;27(10):26–31 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дзотцоева Элина Сергеевна — аспирант клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-6854-1722.

Горелов Александр Васильевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Дзотцоева Элина Сергеевна, e-mail: sidelnikovaes@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 30.07.2020, поступила после рецензирования 24.08.2020, принята в печать 16.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Elina S. Dzotsoeva — postgraduate student of the Clinical Division of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6854-1722.

Aleksandr V. Gorelov — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; professor of the Department of Children's Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Elina S. Dzotsoeva, e-mail: sidelnikovaes@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 30.07.2020, revised 24.08.2020, accepted 16.09.2020.