



Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.В. Беляева, к.м.н., многопрофильная клиника «Инто-Сана», г. Одесса;  
Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, г. Харьков

## Фуга назначению пробиотиков при COVID-19: использовать или пренебречь?

Мне всегда лучше работается после того, как я послушаю музыку.

Иоганн Вольфганг Гёте



Н.Б. Губергриц

**Новый вирус SARS-CoV-2, виновник коронавирусной болезни-19 (COVID-19), внезапно ворвался в жизнь всего человечества, изменив устоявшиеся жизненные привычки и практически толкнув мир на грань гибели, спровоцировав развитие пандемии. Несмотря на появление первых стандартов лечения и активное проведение вакцинации, количество инфицированных и умерших от COVID-19 пока продолжает измеряться миллионами, появляются новые (более агрессивные) мутации вируса, растет количество случаев с тяжелым течением заболевания и фатальными последствиями; все это делает проблему единоборства и противостояния SARS-CoV-2 глобальной и животрепещущей.**

Среди множества адьювантных способов борьбы с этим заболеванием широко обсуждается возможность применения пробиотиков. Мы постарались разобраться в этом вопросе, прислушавшись к искусному целителю здоровья – Музыке и сделав наше повествование подобным фуге – многоголосым и полифоническим.

### Экспозиция. Первые успехи и достижения

За время пандемии удалось достичь ряда успехов в изучении структурного строения и основных патогенных свойств SARS-CoV-2, которые обуславливают способность вируса проникать в организм человека, взаимодействуя с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента, расположенными в дыхательной и пищеварительной системах, и провоцировать развитие типичного клинического симптома (интерстициальной пневмонии), «цитокинового шторма» с последующим вероятным поражением других органов и систем, развитием полиорганной недостаточности и/или постковидного синдрома. Доказано, что течение COVID-19 ассоциировано с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, в том числе гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), человеческого интерферон-индуцированного протеина-10 (IP10/ CXCL10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-10 [2, 30], ИЛ-17 и ИЛ-6 [6].

Понимание патофизиологических механизмов инфицирования SARS-CoV-2 и прогрессирования COVID-19 позволило выявить потенциальные цели лечения и профилактики заболевания путем ингибирования проникновения и/или репликации вируса, блокирования чрезмерного иммунного ответа. Ценой жизни многих больных сделаны первые успехи в лечении и профилактике COVID-19: обнаружены препараты и нутриенты, обладающие прямым и опосредованным противовирусным действием, появились первые стандарты терапии, разработаны новейшие мРНК вакцины, проводится активная вакцинация. Невзирая на достигнутые глобальные успехи в борьбе с COVID-19, остается еще ряд проблем, среди которых наиболее актуальными являются профилактика инфицирования SARS-CoV-2, предупреждение тяжелого течения заболевания, ускорение восстановления после перенесенного COVID-19. Ученые всего мира возлагают большие надежды на пробиотические бактерии, полагая, что они способны усилить иммуномодулирующие свойства кишечного микробиома и улучшить функционирование оси «кишечник – легкие» [13].

### Интермедия. Составляющие и особенности функционирования оси «кишечник – легкие»

#### Кишечный микробиом

Результаты многолетнего изучения микробиома, в том числе данные таких всемирно известных проектов, как Human Microbiome Project и Metagenomics of the human intestinal tract, свидетельствуют, что кишечная микрофлора представлена двумя доминирующими типами бактерий: *Bacteroidetes* (типичные представители – *B. vulgatus*, *B. dorei*, *B. uniformis*, *B. ovatus*) и *Firmicutes* (именно в него входят класс *Bacilli*, включающий в себя такие известные роды, как *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *Streptococcus*) с относительно небольшим содержанием актиномицетов (род *Bifidobacterium*) [4]. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений участие кишечной микробиоты в процессах пищеварения (расщеплении пищевых волокон, синтезе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и пищеварительных ферментов, обмене желчных кислот), синтезе витаминов группы В, К, аминокислот (аргинина, глутамин), дезинтоксикации некоторых видов лекарств и ксенобиотиков, регуляции активности иммунной, эндокринной и нервной систем (ось кишечник-головной мозг). Описаны мягкие гиполипидемические, антиканцерогенные, антимутагенные, гипоаллергические свойства ряда пробиотических бактерий (рис. 1).

Наиболее значимыми в эпоху пандемии COVID-19 оказались защитная и иммуномодулирующая функции микробиоты. Усиление синтеза бокаловидными клетками слизи и муцина, отмечающееся под воздействием лакто-, бифидобактерий, стрептококков, приводит к улучшению защитных свойств слизистой оболочки кишечника и позволяет избежать адгезии/ инвазии патогенных микроорганизмов [34]. Стимуляция выработки антибиотикоподобных веществ, бактериоцинов позволяет предотвратить проникновение таких недружественных бактерий, как золотистый стафилококк, кишечная палочка, листерия, сальмонелла, а также некоторых вирусов (ротавирус) [14]. Предполагается, что стимуляция выработки слизи, муцина, бактериоцинов, сохранение целостности эпителия и плотных межклеточных контактов является одним из основных механизмов, позволяющих микробиоте противодействовать проникновению, репликации SARS-CoV-2 в кишечнике и предупреждать дальнейшее прогрессирование вирусной инфекции [14, 34].

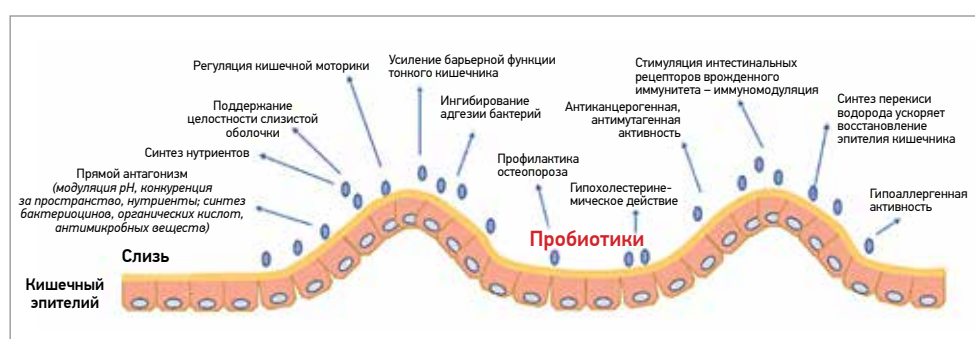


Рис. 1. Механизмы действия и свойства кишечного микробиома (по Stavropoulou E. et al., 2020 [41])

Не менее значимой является иммуномодулирующая способность микробиоты: при ее участии происходит усиление синтеза и секреции IgA плазматическими клетками, активация CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов для борьбы с патогенными микроорганизмами, снижение интенсивности воспалительной реакции за счет торможения выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-2, TNF-α [41, 46]. На протяжении последнего десятилетия уделяется большое внимание способности микробиоты взаимодействовать с сигнальными рецепторами врожденного иммунитета посредством микроорганизм-ассоциированных (microorganism-associated molecular patterns, MAMP) или патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), являющимися специфической патогенной «молекулярной сигнатурой» [11, 13]. Они считаются высокоуникальными (не имеющими аналогов в макроорганизме) консервативными молекулярными структурами, способными связываться образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR), основными компонентами врожденной системы неспецифической защиты [11, 13, 34]. В обширной группе PRR непосредственно ответственными за распознавание MAMP и PAMP среди других молекул являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Именно TLR вызывают различные иммунологические реакции в зависимости от типа клетки, лиганда или рецептора. После обнаружения микробных PAMP TLR инициируют воспалительные реакции и в конечном итоге устраняют патогенных захватчиков [11, 13]. Предполагается, что пробиотики могут модулировать иммунную систему за счет связывания своих MAMP (липотейхоевых кислот, пептидогликана, белков S-слоя и нуклеиновых кислот) с PPR (Toll- и NOD-подобными рецепторами), которые экспрессируются в слизистой оболочке кишечника, позволяя тем самым противостоять воздействию бактериальных и вирусных патогенов [34] (рис. 2).



Рис. 2. Вклад пробиотиков в регуляцию иммунного ответа (по Yan F. et al., 2020) [46]

Большое значение придают также метаболитам кишечной микрофлоры, КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляным кислотам), обладающим иммунорегуляторными свойствами. Они способны соединиться с поверхностными рецепторами, связанными с G-белком, и косвенно модулировать функцию иммунной системы [34]. Триптофан, другой метаболит пробиотических бактерий, не только усиливает кишечный барьер за счет укрепления плотных межклеточных контактов, но также обладает иммуномодулирующей

активностью, ослабляя TNF- $\alpha$ -индуцированную активацию NF- $\kappa$ B и снижая экспрессию провоспалительных хемокинов [34]. Синтезируя витамины группы B, кишечная микробиота вносит дополнительный вклад в нормализацию работы иммунной системы.

### Микробиом легких

В отличие от ранее господствовавшего утверждения, относительно недавно стало известно, что легкие не являются стерильными, а населены различной микрофлорой. Доказано, что верхние и нижние дыхательные пути колонизированы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, но количество бактерий в легких значительно меньше такового в кишечнике [1]. Доминирующими представителями нормальной легочной микрофлоры считаются *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* и *Pseudomonas* [1]. Подтвержден значительный вклад микробиоты легких в толерантность дыхательных путей, иммунный ответ на инфекционные респираторные патогены [1, 15, 47, 48], а также патофизиологию развития и прогрессирования различных заболеваний дыхательных путей [49].

Состав микробиома легких изменяется под влиянием различных факторов внешней среды; например, курение ассоциируется с уменьшением количества бактерий, обладающих противовоспалительными свойствами (*Oceanospirillales*, *Desulfuromonadales*, *Nesterenkonia* и *Lactobacillaceae*), и увеличением численности микроорганизмов с провоспалительной активностью (*Proteobacteria* и *Firmicutes*) [1, 40].

### Ось «кишечник – легкие»

Понятие об оси, связывающей в единое целое кишечник и легкие, появилось относительно недавно [23]. Согласно сформулированной теории ось «кишечник – легкие», состояние микробиома кишечника оказывает значимое влияние на микробиоту дыхательного тракта, функциональное состояние легких [1, 40, 47]. Считается, что данная ось является двунаправленной, т. е. не только метаболиты пробиотиков и эндотоксины бактерий способны воздействовать на респираторный тракт посредством кровяного русла, но и воспалительный процесс в легких приводит к изменению состава, количества и функции кишечного микробиома [1, 15, 40, 47, 48] (рис. 3).

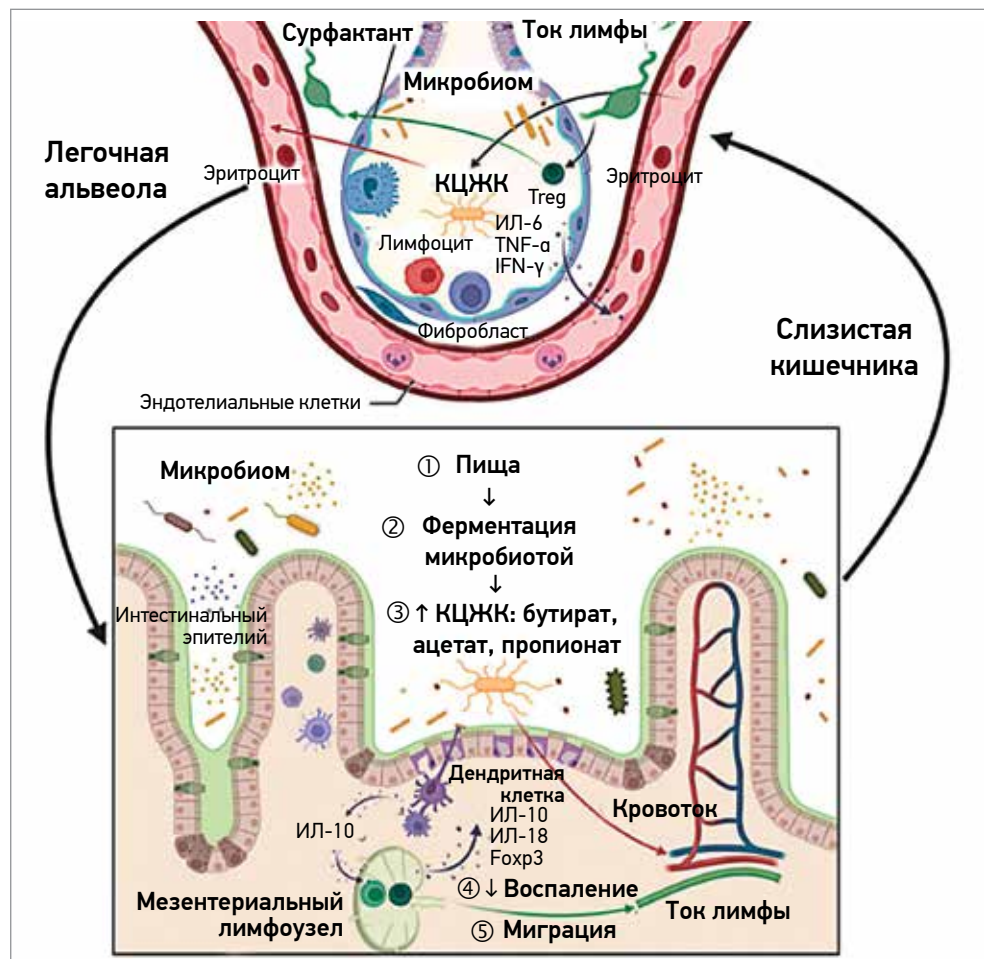


Рис. 3. Функционирование оси «кишечник – легкие» (по Cyprian F. et al., 2021 [9])

Сформулировано несколько теорий, объясняющих влияние кишечной микробиоты на иммунитет слизистой оболочки дыхательных путей; впервые все эти механизмы были подробно проанализированы de Oliveira [11]:

- согласно первой гипотезе, все слизистые оболочки организма взаимосвязаны, следовательно, активация иммунных клеток в слизистой одного органа может повлиять на состояние слизистой в других и активировать их. Миграция иммунных клеток из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в слизистую оболочку дыхательных путей способствует улучшению локального иммунного ответа при респираторных вирусных инфекциях;
- другая теория базируется на способности цитокинов и факторов роста, секретируемых слизистой оболочкой ЖКТ в ответ на воздействие комменсальной микробиоты, достигать системного кровотока и воздействовать на слизистые оболочки иных органов;
- третья гипотеза посвящена МАМР. Предполагается, что они могут абсорбироваться и передаваться в другие органы и ткани (внекишечные), где активируют RRP, расположенные в иммунных клетках, влияя на врожденный иммунный ответ;
- четвертая теория построена на иммуномодулирующем действии адсорбируемых метаболитов кишечной микробиоты, известном как «метаболическое перепрограммирование». Эти метаболиты, в частности КЦЖК, связываются с рецепторами иммунных клеток дыхательных путей и усиливают противовирусный ответ в легких [11].

Согласно концепции ось «кишечник-легкие», возникновение COVID-19-индуцированной интерстициальной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома по механизму двухсторонней связи приведет к глобальному нарушению функции кишечного

микробиома, развитию дисбиоза, сопровождающего или провоцирующего возникновение других заболеваний [1, 15, 40, 47, 48]. На основании этой гипотезы высказано немало предположений о способности нормально функционирующей кишечной микробиоты предупреждать инфицирование SARS-CoV-2, облегчать течение или ускорять выздоровление COVID-19, повышать результативность вакцинации [1, 15, 40, 47, 48]. Несмотря на отсутствие прямых доказательств эффективности этого подхода, в настоящее время проводится активное изучение результативности применения пробиотиков у больных COVID-19.

### Кульминация. Пробиотики и респираторные вирусные инфекции

Учитывая вышеизложенные результаты экспериментальных исследований и обзорных статей, мы решили проанализировать современную доказательную базу эффективности пробиотиков при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), в том числе COVID-19.

### Метаанализы: пробиотики при ОРВИ

Одной из основополагающих работ, подтверждающей эффективность пробиотиков при ОРВИ, является метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=3720), который подготовили эксперты Кокрановского сотрудничества; в нем оценивались эффективность и безопасность пробиотиков в профилактике ОРВИ по сравнению с плацебо [18]. Пробиотики превосходили плацебо в уменьшении количества пациентов, перенесших ОРВИ (как минимум один эпизод: отношение шансов (ОШ) 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,76; p<0,001; как минимум три эпизода: ОШ 0,53; 95% ДИ 0,36-0,80; p=0,002), сокращении длительности одного эпизода ОРВИ (средние различия, СР -1,89; 95% ДИ от -2,03 до -0,175; p<0,001), уменьшении частоты назначения антибиотиков для лечения осложнений ОРВИ (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,45-0,94) и снижении количества пропусков занятий в связи с простудой (ОШ 0,10; 95% ДИ 0,02-0,47) [18]. Эксперты отметили низкое качество полученных доказательств и подчеркнули безопасность пероральных пробиотиков: частота возникновения побочных эффектов при их приеме была меньше, чем при применении плацебо [18].

Согласно метаанализу, основанному на данных 31 клинического исследования, прием пробиотиков/синбиотиков ассоциирован со снижением окислительного стресса в виде достоверного роста общей антиоксидантной способности сыворотки (взвешенная разность средних, ВРС 54,14 ммоль/л; 95% ДИ 27,87-80,40; p<0,001), сывороточной концентрации глутатиона (ВРС 40,38 мкмоль/л; 95% ДИ 20,72-60,03; p<0,001) и оксида азота (ВРС 3,54 мкмоль/л; 95% ДИ 1,73-5,34; p<0,001), уменьшением уровня малонового диальдегида (ВРС -0,45 мкмоль/л; 95% ДИ от -0,58 до -0,32; p<0,001) [38].

В 2020 г. представлены результаты метаанализа 6 РКИ (n=1551), подтвердившие способность пробиотиков достоверно уменьшать распространенность (относительный риск (ОР) 0,77; 95% ДИ 0,68-0,87; p<0,0001), частоту возникновения (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,6-0,86; p=0,0002), среднюю продолжительность одного эпизода ОРВИ (СР -2,66; 95% ДИ от -4,79 до -0,54; p=0,01). Частота возникновения побочных эффектов в группе пробиотиков оказалась сопоставимой с таковой в группе плацебо [29].

В недавно опубликованном метаанализе 16 клинических исследований (n>10 000) исследовалось влияние кишечной микробиоты на вероятность развития респираторных инфекционных заболеваний (РИЗ) посредством оси «кишечник-легкие» [7]. Первичную конечную точку определили как долю участников, перенесших как минимум один эпизод РИЗ на протяжении периода наблюдения. Оказалось, что прием синбиотика уменьшал вероятность развития респираторной патологии на 16% (95% ДИ 4-27%), количество пациентов, заболевших РИЗ на 16% (95% ДИ 5-26%). Синбиотики оказались более эффективными в профилактике РИЗ у взрослых, чем у детей. Исследователи считают, что синбиотики могут служить альтернативной стратегией в поддержании здоровья, профилактике РИЗ [7].

Целесообразность обогащения пищевого рациона пробиотическими штаммами лактобацилл показана в рамках систематического обзора 39 РКИ в связи с потенциальным положительным влиянием на профилактику и лечение ОРВИ [39].

По мнению В. Mullish и соавт., назначение пробиотиков пациентам с избыточной массой тела или ожирением сопровождается не только снижением веса и улучшением некоторых метаболических параметров, а также уменьшением частоты развития ОРВИ на 27%, при этом эффективность пробиотиков оказалась выше у лиц старше 45 лет или участников с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Основываясь на полученных данных, исследователи считают целесообразным назначение пробиотиков для профилактики ОРВИ, а также, возможно, и COVID-19 [35].

### Пробиотики и заболевания дыхательных путей

Пробиотики используются не только с целью лечения или профилактики ОРВИ; активно изучается их эффективность в лечении разнообразной респираторной патологии, в том числе и бронхиальной астмы (БА). Одно из последних таких исследований проведено китайскими учеными [21]. Несмотря на то, что прием пробиотиков не позволял снизить риск развития БА (ОР 0,95; 95% ДИ 0,82-1,11) или нивелировать одышку (ОР 0,99; 95% ДИ 0,88-1,11), пробиотикотерапия ассоциировалась с улучшением функции легких и ускорением достижения контроля над течением заболевания [21].

В условиях пандемии COVID-19 и роста количества больных, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), большое значение уделяют профилактике и лечению ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Этой проблеме посвящены несколько недавно опубликованных метаанализов. В одном из них изучалась распространенность ИВЛ-ассоциированной пневмонии у тяжелобольных пациентов, получающих пробиотики [5]. Установлено, что пробиотики позволяют снизить распространенность ИВЛ-ассоциированной пневмонии (СР -3,75; 95% ДИ 0,56, -0,88; p=0,002), длительность пребывания в реанимационном отделении (СР -4,2; 95% ДИ от -6,93 до -0,58; p=0,02) и внутрибольничную летальность (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,54-0,98; p=0,04) по сравнению с контролем [5]. В то же время пробиотики не оказывали достоверного влияния на продолжительность стационарного лечения (СР -1,94; 95% ДИ от -7,17 до 3,28; p=0,47) и частоту возникновения

Продолжение на стр. 20.

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.В. Беляева, к.м.н., многопрофильная клиника «Инто-Сана», г. Одесса; Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, г. Харьков

## Фуза назначению пробиотиков при COVID-19: использовать или пренебречь?

Продолжение. Начало на стр. 18.

диареи (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,34-1,03;  $p=0,06$ ). Авторы этого исследования называют пробиотикотерапию многообещающей и настаивают на продолжении ее применения у пациентов, находящихся на ИВЛ [5].

Результаты другого сетевого метаанализа подтверждают эффективность пробиотиков в профилактике ИВЛ-ассоциированной пневмонии: комбинация *B. longum*, *L. bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, а также монокомпонентный пробиотик *L. rhamnosus* превосходили плацебо [16]. Назначение пробиотиков позволяло снизить показатели внутрибольничной летальности и смертности в отделениях реанимации [16].

Авторы информационного обзора и метаанализа клинических исследований считают, что пробиотики могут быть полезными в лечении различных заболеваний дыхательных путей (без учета этиологии заболевания – не только БА, ИВЛ-ассоциированной пневмонии) и рекомендуют применять эти препараты для лечения разнообразной респираторной патологии (рис. 4) [27].

Эффекторы пробиотиков	In vitro	In vivo	Клинические исследования (люди)
MAMP ≥ TLR2, TLR9 ≥ Активация РФИ ≥ Активация NF-κB	↑ TLR3, TLR7 ↑ ГИРК-1 ↑ IFN-α/β ↑ ИЛ-10 ↑ Вирус гриппа А	↓ Симптомы ↓ Вирусная нагрузка / титр ↑ ИЛ-12, IFN-γ ↑ Активность НК ↑ Ответ на антибиотик	↓ Распространенность заболеваний ↓ Длительность ↔ Тяжесть симптоматики ↓ Пропуск учебы, работы

Рис. 4. Суммарные данные об эффекторных механизмах пробиотиков и доказательства их эффективности при респираторных вирусных инфекциях (по Lehtoranta L. et al., 2020 [27])

Примечания: РФИ – регуляторный фактор интерферонов, ГИРК-1 – ген-1, индуцируемый ретиноевой кислотой, НК – натуральные киллеры.

### Данные доказательной медицины: выбор пробиотического штамма при ОРВИ

Проблема выбора эффективного и безопасного пробиотика является еще одним актуальным вопросом, требующим четкого ответа. Среди результатов экспериментальных и клинических исследований, опубликованных на протяжении 2019-2021 гг. и посвященных целесообразности применения пробиотиков при ОРВИ, следует отметить, что наибольшее количество проведено с применением лакто- и бифидобактерий.

В одном экспериментальном исследовании пробиотическая смесь, содержащая *L. rhamnosus* GG, *Escherichia coli* Nissle 1917, VSL # 3 и ежедневно вводимая новорожденным мышам перорально до инфицирования респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), предупреждала возникновение РСВ-индуцированного поражения легких, способствовала развитию противовирусного иммунитета за счет стимуляции синтеза интерферона (IFN)-β, увеличению количества КЦЖК, восстановлению микробиоты легких [20].

Способность *L. rhamnosus* GG усилить иммунитет человека в противостоянии с респираторными вирусами подтверждена в метаанализе 12 РКИ (n=4527), установившем, что прием этой пробиотической бактерии позволяет достоверно сократить длительность ОРВИ (3 РКИ, n=1295, СР -0,78 дней; 95% ДИ) от -1,46 до -0,09 [25].

Иммуномодулирующие свойства в отношении ОРВИ отмечены у *L. plantarum* DR7: введение этого штамма уменьшало длительность назальных проявлений (СР 5,09 дней; 95% ДИ 0,42-9,75), частоту ОРВИ (СР 0,32; 95% ДИ 0,01-0,63) у взрослых в возрасте 30-60 лет по сравнению с плацебо. Терапия *L. plantarum* сопровождалась снижением уровня провоспалительных цитокинов в плазме (IFN-γ, TNF-α), выраженности оксидативного стресса и ростом противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), модуляцией активности Т-клеток в виде снижения экспрессии CD4 и CD8 в плазме в 11,26 и 1,80 раз соответственно (по сравнению с плацебо) [8].

Испанские ученые утверждают, что 12-недельная терапия *L. plantarum* ассоциирована с уменьшением частоты возникновения и степени выраженности симптомов респираторных вирусных инфекций, числа дней с высокой температурой, а также сокращением количества медикаментов, используемых для лечения ОРВИ, в 3,4 раза по сравнению с плацебо ( $p=0,016$ ) [3].

Ежедневный прием комбинированного пробиотика, состоявшего из *L. plantarum* HEAL9 и *L. paracasei* 8700:2, на протяжении 3 месяцев эффективно защищал детей в возрасте 1-6 лет (n=320) от развития ОРВИ, а в случае его возникновения достоверно уменьшал выраженность назальных симптомов в два раза по сравнению с плацебо [26].

В рамках небольшого клинического исследования доказано, что прием мультикомпонентного пробиотика, содержащего *L. acidophilus* LB-G80, *L. paracasei* LPc-G110, *L. lactis* LLL-G25, *Bifidobacterium animalis* BL-G101, *B. bifidum* BB-G90, на протяжении 30 дней до начала марафона позволяет уменьшить распространенность инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей после спортивного соревнования, что сопровождается снижением уровня провоспалительного ИЛ-6 сразу после марафона и ростом противовоспалительного ИЛ-10 через 1 час после завершения гонки [45].

В систематическом обзоре и метаанализе 9 РКИ доказано, что употребление ферментированного молочного продукта, содержащего *L. paracasei*, значительно снижает вероятность развития ≥1 эпизода РИЗ (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,66-0,98;  $p=0,029$ ), достоверно уменьшает среднее количество эпизодов РИЗ на 1 пациента (ОШ -0,09; 95% ДИ от -0,15 до -0,04;  $p=0,001$ ); отмечена тенденция к снижению суммарного числа РИЗ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82-1,01;  $p=0,082$ ) [37].

Группа ученых, выполнивших экспериментальное исследование на лабораторных мышках, отметила сильный потенциал *B. bifidum* в модуляции гуморальных и клеточных иммунных ответов, индукции сбалансированного иммунного ответа Th1/Th2 против вируса гриппа [31].

Следует отметить, что в настоящее время проводится исследование E-PROSPECT, посвященное уже не просто определению эффективности пробиотика при респираторной патологии, а экономическому анализу применения *L. rhamnosus* GG в профилактике тяжелой пневмонии и эндотрахеальной колонизации: оцениваются прямые и индивидуальные затраты, расходы на проведение радиологических / лабораторных исследований, оперативных / неоперативных вмешательств [24]. Данное исследование можно считать следующим шагом по использованию пероральных пробиотиков в лечении заболеваний органов дыхания.

### Пробиотики и вирусная диарея

Еще одним толчком к использованию пробиотиков при COVID-19 стали особенности инфицирования и выведения SARS-CoV-2, предполагающие поражение ЖКТ, развитие диареи и выделение вируса с фекалиями. В то же время применение массивной антибиотикотерапии для лечения вторичной бактериальной терапии у больных COVID-19 является фактором риска развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), для лечения и профилактики которой широко используются пробиотические препараты.

Обоснованием сформулированной теории стали данные доказательной медицины, подтверждающие способность некоторых пробиотических штаммов нивелировать проявления вирусной диареи. Например, в одном метаанализе, изучавшем эффективность *L. acidophilus* в профилактике РИЗ у детей (n=1740), доказана способность этого пробиотика сокращать продолжительность диареи (4 РКИ, n=224, СР -20,31 ч; 95% ДИ от -27,06 до -13,57), тогда как прием *L. paracasei* CBA L74 не только уменьшал вероятность возникновения диареи (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37-0,71), но и снижал риск развития фарингита (ОР 0,31; 95% ДИ 0,12-0,83) и ларингита (ОР 0,44; 95% ДИ 0,29-0,67) по сравнению с плацебо [32].

В другом систематическом обзоре и метаанализе подчеркивается антидиарейная активность штаммов *B. clausii*, которые значимо сокращают продолжительность диареи (СР -9,12 ч; 95% ДИ от -16,49 до -1,75;  $p=0,015$ ), длительность госпитализации (СР -0,85 дня; 95% ДИ от -1,56 до -0,15;  $p=0,017$ ), несколько уменьшают частоту опорожнения кишечника (СР -0,19; 95% ДИ от -0,43 до -0,06;  $p=0,14$ ) по сравнению с контролем, а также имеют хороший профиль безопасности [19].

Консенсус азиатских экспертов, сформулировавший специальные рекомендации по адьювантному применению *B. clausii* (2020), рекомендовал использование этого пробиотика в качестве вспомогательной терапии для пероральной регидратации при острой вирусной диарее, а также для профилактики ААД, лечения *Clostridium difficile*-индуцированной диареи [10]. Свежий метаанализ, подготовленный M. Storr и соавт., поддерживает эффективность *Saccharomyces boulardii* и *L. rhamnosus* GG в профилактике ААД (как у детей, так и у взрослых) [42]. Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), представленным в руководстве «Пробиотики и пребиотики» (2017), для лечения и профилактики ААД следует использовать *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *S. boulardii* [17].

Поддерживают целесообразность применения *S. boulardii* при диарее авторы метаанализа, доказавшие, что их прием по сравнению с плацебо / отсутствием лечения позволяет сократить продолжительность диареи (23 РКИ, n=3450, средние различия -1,06 дня; 95% ДИ от -1,32 до -0,79), уменьшить продолжительность стационарного лечения по поводу острого гастроэнтерита (8 РКИ, n=999, СР -0,85 дня; 95% ДИ от -1,35 до -0,34) и снизить вероятность возникновения диареи на 2-7-й день болезни [43].

### COVID-19: роль и место пробиотиков

Международные медицинские базы данных пока не могут похвастаться большим количеством клинических исследований, метаанализов, в которых изучалась эффективность пробиотиков у больных COVID-19; ниже мы приводим обзор имеющихся публикаций.

Высокую эффективность пробиотиков и оси «кишечник-легкие» в лечении COVID-19 подчеркивают G. d'Ettoге и соавт., которые назначали ПЦР-положительным стационарным больным COVID-19 с поражением 50% легких, фебрильной температурой, нуждавшимся в неинвазивной кислородотерапии, поликомпонентные пробиотики [12]. Использование пробиотиков итальянские ученые назвали пероральной бактериотерапией. Бактериотерапия с использованием пробиотических штаммов *Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247 способствовала купированию диареи, ремиссии других симптомов практически у всех пациентов, принимавших пробиотики, по сравнению с больными, не получавшими эти препараты. Кроме того, риск развития дыхательной недостаточности оказался в восемь раз ниже у пациентов, находившихся на пероральной бактериотерапии. Распространенность дыхательной недостаточности и уровень смертности пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии и не получавших пероральные пробиотики, достоверно превышали таковые у больных, принимавших полезные бактерии [12]. Основываясь на полученных данных, исследователи считают, что пробиотики способны значительно улучшить клиническое состояние пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [12].

Целесообразность использования штаммов *Lactobacillus* при COVID-19 поддерживают авторы подробного литературного обзора, представившие данные доказательной медицины, накопленные на протяжении нескольких десятилетий и раскрывающие эффективность указанных пробиотических штаммов в лечении ОРВИ [49]. Основываясь на этих данных, S. Zrelli и соавт. (2021) предполагают способность лактобактерий укреплять клеточный барьер, препятствовать пенетрации SARS-CoV-2 и модулировать иммунный ответ [49].

Один из первых метаанализов, анализировавших способность пробиотиков влиять на профилактику и лечение COVID-19, представили Z. Paknahad и соавт. (2020) [36]. Разделив 24 исследования на три подгруппы (в зависимости от области применения пробиотиков – сокращение длительности и тяжести COVID-19 (n=9), распространенность заболевания (n=6), вероятность развития осложнений, часто сопровождающих вирусные инфекции (n=9)), исследователи получили многообещающие результаты. Z. Paknahad и соавт. заключили, что прием пробиотиков может быть целесообразен при инфекции SARS-CoV-2 и рекомендовали проведение широкомасштабных РКИ для принятия обоснованного решения [36].

В настоящее время проводится несколько РКИ, изучающих результативность пробиотиков при COVID-19. В одном из них лицам, недавно контактировавшим с ПЦР-положительными родственниками (запланированное количество участников – 1132 человек), рекомендуют перорально принимать *L. rhamnosus* GG на протяжении 28 дней [44]. Исследователи ожидают подтвердить гипотезу, что пробиотик способен предотвратить развитие COVID-19, уменьшить тяжесть заболевания у уже инфицированных лиц, а также восстановить состав и функцию кишечного микробиома [44].

Последователи теории ось «кишечник-легкие» полагают, что в условиях пандемии COVID-19 пожилые люди, пациенты с ослабленным иммунитетом и коморбидной патологией (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания) нуждаются в индивидуальной нутритивной поддержке, в том числе и в назначении пробиотиков как с профилактической, так и с лечебной целью, т. к. данная мера позволяет усилить иммунную защиту, повысить сопротивляемость к вирусным инфекциям, а также ускорить и облегчить процесс выздоровления (рис. 5).

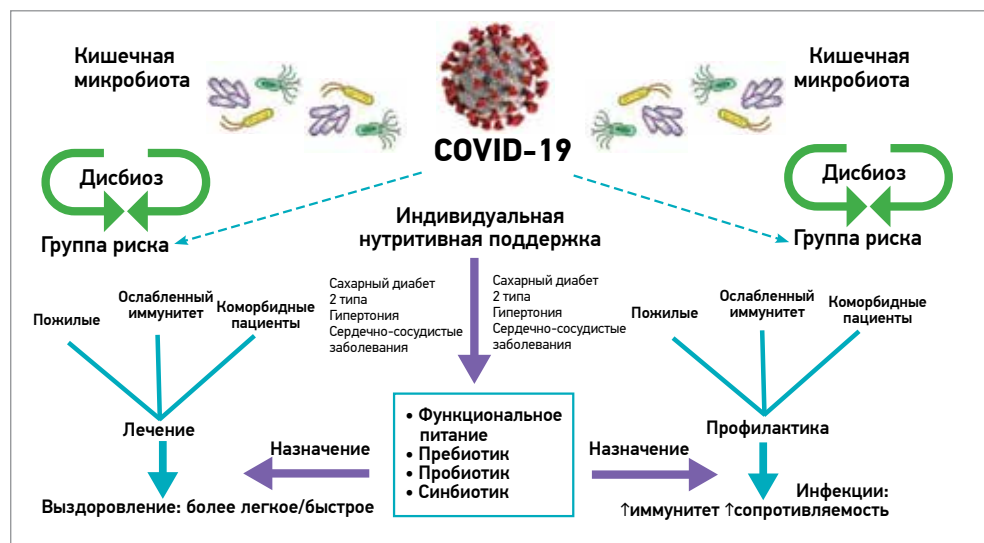


Рис. 5. Индивидуальная нутритивная поддержка при COVID-19 (по Dhar D. et al., 2020) [13]

### Вакцинация от COVID-19: нужны ли пробиотики?

Кампания по вакцинации против SARS-CoV-2 стартовала относительно недавно, поэтому пока еще нет убедительных данных доказательной медицины, описывающих влияние пробиотиков на эффективность вакцин. Однако, принимая во внимание результаты систематического обзора и метаанализа 9 РКИ (n=623), подтвердившего способность пробиотиков и пребиотиков усиливать иммунный ответ при использовании противогриппозных вакцин [28], многие ученые ожидают формирования подобного эффекта в отношении COVID-19, ведь прием пробиотиков/ пребиотиков позволяет улучшить серопротекцию в отношении H1N1 (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,19-2,82, p=0,006), H3N2 (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,59-5,10; p<0,001) и уровень сероконверсии штамма В (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,38-3,21; p<0,001) [28].

Косвенным подтверждением целесообразности использования пробиотиков при вакцинации может быть экспериментальная работа, выполненная под руководством Y. Jung [22]. Исследователи использовали штаммы лактобактерий в качестве адъюванта при синтезе противогриппозных вакцин. Введение мышам одной дозы противогриппозной вакцины, содержащей термически инактивированные штаммы *L. casei* DK128, сопровождалось более значимым повышением уровня антител IgG1, IgG2 по сравнению с применением обычной вакцины. Использование указанного адъюванта позволяло добиться увеличения эффективности противогриппозной вакцины, сохранения функции легких, повышения клиренса вируса из легких, снижения уровня провоспалительных цитокинов [22].

Таким образом, данные доказательной медицины убедительно свидетельствуют о наличии противовоспалительного и иммуномодулирующего потенциала у ряда пробиотических штаммов. Эти штамм-специфические свойства зафиксированы и подтверждены в лабораторных, экспериментальных и клинических исследованиях в отношении различных респираторных вирусов, гриппа, РСВ, а также отмечены у больных COVID-19 (правда, с менее значимой доказательной базой) [12, 36, 44, 49].

### Кода. Возможное практическое решение

Одно из замечательных свойств человеческого разума – способность применения полученных знаний на практике. Пандемия COVID-19 внесла ряд изменений в деятельность врачей всего мира, заставляя зачастую действовать решительно и назначать препараты *ex juvantibus*, иногда не дожидаясь публикации результатов широкомасштабных РКИ, практических руководств. Подобная ситуация складывается в отношении пробиотиков. Многие ученые, врачи практического здравоохранения считают целесообразным назначать больным COVID-19 пробиотические препараты. Принимая такое решение, они оказываются перед выбором относительно того, какое средство назначить: моно- или поликомпонентное? Авторы систематического обзора 65 РКИ, анализировавшие эффективность пробиотиков при различных заболеваниях, пришли к выводу, что результативность монокомпонентных пробиотиков во многих случаях эквивалентна таковой поликомпонентных смесей, поэтому ученые рекомендуют выбор пробиотического продукта основывать не на количестве пробиотических штаммов, содержащихся в препарате, а на доказательной базе их эффективности [33]. Такого же мнения придерживаются M. Storr и соавт., опубликовавшие систематический обзор результативности пробиотиков при ААД: ученые настаивают на практическом применении пробиотиков, эффективность

и безопасность которых подтверждена данными доказательных исследований, систематических обзоров, метаанализов [42].

Следуя рекомендациям L. McFarland [33] и M. Storr [42], мы еще раз проанализировали вышеприведенные сведения; оказалось, что наибольшей доказательной базой в отношении купирования симптомов ОРВИ обладают такие пробиотические штаммы, как *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *B. bifidum*, в нивелировании вирусной диареи – *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *S. boulardii*, *B. clausii*.

Среди множества пробиотических препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, необходимый состав пробиотических штаммов содержится в поликомпонентном синбиотике Опефера (компания World Medicine). Каждая капсула Опефера содержит достаточное количество различных пробиотиков: лактобактерии (*L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*), бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*), *Streptococcus thermophilus*, *S. boulardii*, пребиотик инулин и сухой экстракт цветков ромашки аптечной (Компендиум, 2021). Учитывая состав Опефера, его назначение больным COVID-19 может быть ассоциировано с более легким течением заболевания, быстрым купированием респираторных симптомов и нормализацией температуры, снижением потребности в кислородотерапии и предотвращением развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии, нивелированием гастроэнтерологических проявлений инфекции SARS-CoV-2 и ААД. Опефера может использоваться, вероятно, в случаях манифестации COVID-19 выраженной диареей, за счет наличия в ее составе штаммов *S. boulardii*, обладающих выраженной антидиарейной активностью. Профилактический прием синбиотика Опефера может быть рекомендован пациентам, входящим в группу риска тяжелого течения COVID-19: пожилым, пациентам с ослабленным иммунитетом, коморбидной патологией (сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией печени и почек). Возможно, применение Опеферы целесообразно перед прививкой от SARS-CoV-2 с целью повышения эффективности вакцинации. Оптимальная длительность, кратность и схемы приема пробиотиков пока еще точно не известны; ответы на эти вопросы скрыты в ближайшем будущем.

Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства некоторых пробиотических штаммов способны улучшить функционирование оси «кишечник-легкие» и, вероятно, предотвратить развитие, смягчить течение COVID-19, повысить эффективность вакцинации от SARS-CoV-2. Прием пробиотических штаммов, результативность и безопасность которых подтверждена данными доказательной медицины в лечении и профилактике ОРВИ/диареи (*L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *S. boulardii*, *Streptococcus thermophilus*), может быть рекомендован пациентам из группы риска, а также больным COVID-19, соответственно, в качестве профилактического и/или адъювантного средства (Опефера). Потенциальные преимущества пробиотиков при COVID-19 еще предстоит изучить, но есть весомые основания использовать их в качестве действенного оружия против нового и коварного врага. Подобно Ромену Роллану, сказавшему, что музыка, словно дождь, капля за каплей просачивается в сердце и оживляет его, мы надеемся на животворящее действие пробиотических бактерий и их действенную противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2.

Список литературы находится в редакции.



## ОПЕФЕРА в дії – сила при антибіотикотерапії!

від 1 року

**ИНУЛІН 200 мг**

збільшує ріст та розмноження бактерій

**8 пробіотиків**

1,94 × 10<sup>9</sup> кю

відновлює мікрофлору кишківника

Лакто- та бифідобактерії + *Saccharomyces boulardii*

+ ромашка

**НЕ МАЄ АНАЛОГІВ в Україні!**

**Генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до дії антибіотиків дозволяє застосовувати їх ОДНОЧАСНО!**

<sup>1</sup> ОПЕФЕРА. Рекомендації щодо застосування: Як додаткове джерело пробиотичних лакто- та бифідобактерій, рослинних полісахаридів з метою регуляції діяльності мікрофлори шлунково-кишкового тракту та поліпшення травлення. Сприяє підвищенню імунітету та запобігав розвитку дисбактеріозу, гастроентериту, диспепсії, діареї (пов'язаних з прийомом антибіотиків, у т. ч. при ерадикації *Helicobacter pylori*), госпітальної діареї, транзиторних дисфункцій кишечника; алергічних станів; підтримує нормальний баланс вагінальної мікрофлори в ситуаціях, пов'язаних із підвищеним ризиком його порушення, в т. ч. після перенесених захворювань, під час та після лікування антибіотиками і іншими лікарськими засобами, при передлоговій підготовці вагітних груп ризику. **Особливості щодо застосування.** Для максимальної ефективності інтервал між прийомом ОПЕФЕРА та антибіотиків має становити не менше 3 годин. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник.** КЕНД ЛТД, Болгарія. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИН СВРОПА ЕООД, Болгарія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №73 від 30.10.2019 р.** Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua