



## **Lactobacillus GG - самый исследуемый пробиотик**

Микробы широко используются в качестве элемента здорового питания с целью укрепления здоровья и благополучия. В ходе клинических исследований оценивается положительное влияние на организм хозяина у человека и животных, при этом микробы с зарегистрированными оздоровительными свойствами называют “пробиотики”. В целом, пробиотические бактерии являются частью здорового симбиотического микробиома желудочно-кишечного тракта, к ним относятся виды молочнокислых бактерий и бифидобактерий.

За последние 30 лет было проведено более 800 научных исследований *Lactobacillus Rhamnosus* GG, ATCC 53103 (*Lactobacillus* GG), включая более 200 клинических исследований, которые проводились в различных условиях, что на настоящий момент делает эту бактерию наиболее исследуемой в мире. Она часто использовалась в качестве положительного контроля в научных исследованиях, проводимых с целью

оценки влияния микробов на здоровье по всему миру. Исследования чётко показывают положительное влияние данного штамма на иммунитет, указывают на его положительный эффект в ходе профилактики и лечения диареи, респираторных инфекций и аллергии, а также указывают на тот факт, что данный штамм приводит к снижению дискомфорта в желудочно-кишечном тракте. Для того, чтобы получить краткий обзор следующих областей здравоохранения, обратите внимание на данные разделы: Здоровье органов брюшной полости; Респираторные инфекции, Аллергия.

### **Характеристика *Lactobacillus* GG**

- превосходное выживание в ЖКТ
- транзитная колонизация
- возможность адгезии к кишечной слизи и эпителиальным клеткам
- нормализация кишечной проницаемости
- синтез противомикробных веществ
- усиление иммунной системы
- зарегистрированный положительный эффект во многих областях здравоохранения
- подтверждённая безопасность

## **Происхождение**

Два исследователя из США, профессора Барри Голди и Шервуд Горбак, выделили *Lactobacillus* GG у здорового человека в 1985 году. Компания Валио приобрела эксклюзивное право на данный патент в 1987 году, она зарегистрировала торговую марку LGG для первого поступившего в продажу штамма. После детальных исследований, проведённых Отделом исследований и разработок, а также мировым научным сообществом, в Финляндии в 1990 году были представлены первые продукты LGG под маркой Valio GEFILUS.

## **Хорошая выживаемость**

Общая выживаемость в желудочно-кишечном тракте человека (= числу живых бактерий в кале) является чётко определённым маркером в классификации пробиотиков. *Lactobacillus* GG также обладает очень высокой выживаемостью при употреблении в разных матрицах, таких, как йогурт и другие ферментированные молочные продукты, сыр, капсулы или другие фармацевтические препараты, а также спреда (Доммелс с соавторами, 2009 г., Сакселлин с соавторами, 2010 г.). Однако колонизация кишечника *Lactobacillus* GG носит транзитный характер.

## **Исключительная структура пилей**

*Lactobacillus* GG очень эффективно фиксируется к кишечной слизи и эпителиальным клеткам. Было обнаружено, что данная бактерия покрыта функционально-активными пиями (Конкайнен с соавторами, 2009 г.), которые напоминают жгутиковидные волосы. Данные структуры часто встречаются у грамположительных бактерий и играют важную роль в передаче сигналов и адгезии в рамках системы бактерия-хозяин, но это первое упоминание о пиях у грамположительных пробиотиков.

Функциональные свойства пилей *Lactobacillus GG* были проанализированы в ходе нескольких исследований, при этом было отмечено, что полноценная структура пилей обеспечивает адгезию *Lactobacillus GG* к слизистой кишечника, а также способствует передаче сигналов в системе бактерия-хозяин. Помимо этого, было сделано предположение о том, что пили также играют важную роль в реализации детально описанных ранее иммуномодулирующих взаимодействий *Lactobacillus GG*.

Поскольку *Lactobacillus GG* является единственной бактерией-пробиотиком, которая формирует у себя пили, её уникальный положительный эффект на здоровье человека, указанный в сотнях исследований, вполне может быть связан с наличием данных пилей.



Идентификация пилей у *Lactobacillus GG* в ходе электронной микроскопии с иммунологическим методом окрашивания золотом. Конкайнен с соавторами, 2009 г.

### **Противомикробное действие**

Известно, что *Lactobacillus GG* снижает адгезию других бактерий (Ли и Понг, 2002 г.). Она синтезирует соединения, которые подавляют рост болезнетворных бактерий, например, различные органические кислоты (Де Кейерсмакер с соавторами, 2006 г.). Например, было показано, что *Lactobacillus GG* снижает инвазию *Salmonella typhimurium* в клетках кишечника (Худо с соавторами, 1997 г.), а также предотвращает адгезию *Clostridium difficile* к стенке кишечника (Наабер с соавторами, 1998 г.).

*Lactobacillus GG* повышает синтез кишечных муцинов (Мэг с соавторами, 2003 г.), которые образуют слой слизи на стенке кишечника, защищающий от болезнетворных микроорганизмов, что было показано Левин-Ле Молл и Сервин (2006).

### **Нормализация кишечной проницаемости**

В стенке кишечника существует защитный барьер, который образован эпителиальными клетками кишечника и покрывающей их слизью. Плотные соединения между клетками эпителия обычно пропускают лишь воду и электролиты. Если барьерная функция нарушена, вирусы, бактериальные токсины и молекулы антигенов могут проходить через эти плотные соединения и достигать тканей органов.

Как было показано, *Lactobacillus GG* поддерживает и восстанавливает нарушенную функцию кишечного барьера с помощью нескольких механизмов, например, она разрушает вредные вещества (Орландо с соавторами, 2014 г.), вызывает созревание, экспрессию и локализацию белков, ответственных за барьерную функцию и за необходимую плотность соединения (Паттель с соавторами, 2012 г.), а также вмешивается в передачу сигналов провоспалительных цитокинов (Донато с соавторами, 2010 г.).

При аллергии нормализация нарушенной проницаемости слизистой оболочки объясняет также и рост переносимости пищевых аллергенов при пероральном приёме в случае потребления детского питания, обогащённого *Lactobacillus GG* (Берни Канани с соавторами, 2013 г.).

### **Укрепление иммунной системы**

Пробиотики, такие, как *Lactobacillus GG*, могут усиливать клеточный иммунный ответ, могут выбрасывать различные цитокины, специфичные для данного штамма, могут предотвращать иммуно-опосредованные заболевания, особенно у детей, а также улучшать состояние иммунной системы слизистой кишечника (Ашраф и Шах, 2014 г.). Убедительно подтверждённое документальными доказательствами преимущество *Lactobacillus GG* - профилактика вирусных инфекций, таких, как гастроэнтерит и респираторные инфекции.

Механизмы, с помощью которых *Lactobacillus GG* формирует иммунологические реакции, до конца не известны, но, скорее всего, это связано с конкуренцией в ходе поиска питательных веществ в кишечнике, с взаимодействием на участке колонизации, а также с конкуренцией за участки связывания на эпителиальных клетках кишечника, с синтезом противомикробных веществ, со снижением pH колонии, а также с неспецифической стимуляцией иммунной системы (Шах, 2007). Возможные механизмы включают стимуляцию иммунологического барьера с помощью повышения уровня кишечного иммуноглобулина А (IGA), а также воспалительные реакции и неиммунологический защитный барьер кишечника за счёт снижения повышенной проницаемости кишечной стенки и изменённой микроэкологии кишечника (Исолаури с соавторами, 2001 г.).

Функционирование иммунной системы представляет собой достаточно сложный процесс. Некоторые типы Т-хелперов (клетки Th1) крайне важны для координации иммунной реакции, направленной против внутриклеточных микроорганизмов, в особенности, бактерий. Они продуцируют и секретируют молекулы, которые оповещают и активируют другие иммунные клетки, такие как поглощающие бактерии макрофаги. Ещё один тип Т-хелперов (клетки Th2) являются важным средством координации иммунного ответа, направленного против внеклеточных патогенов, таких как гельминты (паразитирующие черви), помимо этого Th2-клетки также участвуют в аллергических реакциях.

Стимуляция иммунитета типа Th1 была отмечена у младенцев с аллергией на коровье молоко, которые получали *Lactobacillus GG* (Похьявуори с соавторами, 2004). Мононуклеары периферической крови (МКПК) младенцев, которые получали *Lactobacillus GG*, секретировали вне организма значительно более высокие уровни цитокина типа Th1 и ИФН-гамма, по сравнению с плацебо. Стимуляция иммунитета типа Th1 приводит к стабилизации иммунной системы, которая слишком сильно отклоняется в сторону Th2 при аллергической реакции.

Вывод о комплексном действии *Lactobacillus GG* в пределах иммунной системы: определяется чёткий балансирующий эффект между провоспалительными и противовоспалительными реакциями. В результате балансирующего влияния *Lactobacillus GG* способна облегчить течение заболеваний, вызванных воспалением, а также аллергических и алергоподобных состояний.

### **Подтверждённая безопасность**

Безопасность *Lactobacillus GG* исследовалась в ходе клинических исследований намного чаще, чем безопасность любой другой бактерии-пробиотика. *Lactobacillus GG* безопасно используется в продуктах питания с 1990 года. Безопасность *Lactobacillus GG* была неоднократно подтверждена в ходе научных публикаций, помимо этого, данную бактерию принимали здоровые и больные люди в ходе многочисленных клинических исследований в разных возрастных группах (пожилые, взрослые, дети, младенцы и недоношенные младенцы), при этом не было отмечено никаких нежелательных явлений (Дани с соавторами, 2002 г; Салминен с соавторами, 2004г.). В ходе крупных эпидемиологических исследований было показано, что быстрый рост потребления штамма не приводит к росту частоты встречаемости изолятов *Lactobacillus* в образцах культуры клеток крови (Салминен с соавторами, 2002 г.), при этом невозможно выделить никакие группы риска среди больных с ослабленным иммунитетом (Салминен с соавторами, 2004 г.). Некоторые признаки указывают на то, что к потреблению пробиотиков у пациентов с синдромом короткой кишки следует относиться с осторожностью (Редди с соавторами, 2013 г.).

*Lactobacillus GG* получила статус Квалифицированной презумции безопасности, данный статус был присвоен ей научным комитетом Европейского управления безопасности пищевых продуктов; а в соответствии с заключением Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) использование *Lactobacillus GG* в качестве компонента детского питания не несёт в себе никакого риска (<http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opagras1.html>). Нам не известно ни о каких рисках для здоровья при приёме *Lactobacillus GG*, даже при его избыточном потреблении. *Lactobacillus GG* является чувствительным к большинству антибиотиков, используемым в клинике. *Lactobacillus GG*, как и все остальные штаммы *Lactobacillus* устойчив к ванкомицину, при этом гены устойчивости отличаются от передаваемых генов (которые обычно расположены в плазмидах) и располагаются в хромосоме. Таким образом, *Lactobacillus GG* не несёт в себе плазмид, который может привести к передаче генов устойчивости к антибиотикам (Тинкинен с соавторами, 1998 г.).

## Литература

- Ashraf R, Shah NP. Стимуляция иммунной системы пробиотиками. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014; 54:938-56.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Выбор смеси для ведения детей с аллергией на коровье молоко оказывает влияние на скорость получения толерантности: проспективное многоцентровое исследование. *J Pediatr* 2013;163:771-7.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Употребление в пищу пробиотиков с целью профилактики инфекций мочевыводящих путей, бактериального сепсиса и некротизирующего энтероколита у недоношенных детей. Проспективное двойное слепое исследование. *Biol Neonate* 2002;82:103-8.
- De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Сильная противомикробная активность *Lactobacillus GG* в отношении *Salmonella typhimurium* вызвана накоплением молочной кислоты. *FEMS Microbiol Lett* 2006;259:89-96.
- Dommels YE, Kemperman RA, Zebregs YE, Draaisma RB, Jol A, Wolvers DA, et al. Выживание *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 и *Lactobacillus Rhamnosus GG* в желудочно-кишечном тракте человека при ежедневном потреблении пробиотического спреда с низким содержанием жира. *Appl Environ Microbiol* 2009;75: 6198-204.
- Donato KA, Gareau MG, Wang YJ, Sherman PM. *Lactobacillus Rhamnosus GG* снижает нарушение барьерной функции, вызванное гамма-интерфероном и фактором некроза опухолей альфа, а также снижает количество провоспалительных сигналов. *Microbiology* 2010;156:3288-97.
- Hudault S, Lievin V, Bernet-Camard MF, Servin AL. Антагонистический эффект *Lactobacillus Cosei* (штамм GG) инвитро и инвиво в отношении инфекции, вызванной *Salmonella Tifimorium* c5. *Appl Environ Microbiol* 1997;63:513-8.
- Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Пробиотики: влияние на иммунитет. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444S- 450S.
- Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, et al. Сравнительный геномный анализ *Lactobacillus Rhamnosus GG* указывает на наличие пилей, содержащих белок, связывающийся с человеческой слизью. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:17193-8.
- Lee YK, Puong KY. Конкуренция за адгезию между пробиотиками и патогенными микроорганизмами в желудочно-кишечном тракте человека в присутствии углеводов. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl 1):S101-8.
- Lievin-Le Moal V, Servin AL. Передний край защиты желудочно-кишечного тракта хозяина от нежелательного проникновения патогенных микроорганизмов: муцины, противомикробные пептиды и микробиота. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:315-37.

Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Внеклеточная секреция муцина мус3 следует за адгезией штаммов *Lactobacillus* к клеткам кишечного эпителия *in vitro*. *Gut* 2003;52:827-33.

Naaber P, Mikelsaar RH, Salminen S, Mikelsaar M. Бактериальная транслокация, кишечная микрофлора и морфологические изменения кишечной слизи в экспериментальных моделях инфекции *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 1998;47:591-8.

Orlando A, Linsalata M, Notarnicola M, Tutino V, Russo F. Восстановление нарушенного глидином эпителиального барьера с помощью *Lactobacillus GG*: роль клеточных полиаминов. *BMC Microbiol* 2014;14:19.

Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Пробиотические бактерии вызывают созревание, экспрессию и стимулируют барьерную функцию кишечного клаудина 3. *Am J Pathol* 2012;180:626-35.

Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Влияние *Lactobacillus GG* на рост синтеза интерферона гамма у младенцев с аллергией на коровье молоко. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:131-6.

Reddy VS, Patole SK, Rao S. Роль пробиотиков в лечении младенцев и детей с синдромом короткой кишки - систематический обзор. *Nutrients* 2013;5:679-99.

Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. Бактериemia *Lactobacillus* во время быстрого роста использования пробиотиков *Lactobacillus Rhamnosus GG* в Финляндии. *Clin Infect Dis* 2002;35:1155-60.

Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. Бактериemia *Lactobacillus*, клиническое значение и результаты у пациентов, с акцентом на пробиотик *Lactobacillus GG*. *Clin Infect Dis* 2004;38:62-9.

Saxelin M, Lassig A, Karjalainen H, Tynkkynen S, Surakka A, Vapaatalo H, et al. Персистенция штаммов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте при приёме капсул, йогурта или сыра. *Int J Food Microbiol*. 2010;144:293-300.

Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Влияние *Lactobacillus GG* на рост синтеза интерферона гамма у младенцев с аллергией на коровье молоко. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:131-6.

Shah NP. Функциональные культуры и польза для здоровья. *Int Dairy J* 2007;17:1262-77.

Tynkkynen S, Singh KV, Varmanen P. Фактор устойчивости к ванкомицину у *Lactobacillus Rhamnosus GG* и его связь с генами устойчивости к ванкомицину энтерококков (*van*). *Int J Food Microbiol* 1998;41:195-204.

### **Инфекции дыхательных путей**

Инфекции дыхательных путей часто встречаются у детей, они ответственны за значительную часть детской заболеваемости и смертности во всём мире. Приём *Lactobacillus GG* может снизить частоту острого среднего отита, инфекций верхних дыхательных путей, а также сократить частоту использования антибиотиков у детей (обзор Лиу с соавторами, 2013 г.).

Острые инфекции дыхательных путей оказывают большое влияние на здоровье пациентов и их семей, а также являются значительным экономическим бременем для общества из-за роста посещений врачей, роста прямых медицинских затрат и не прямых затрат, связанных с отсутствием на рабочем месте (Кинг с соавторами, 2014 г.). По нашей оценке в здоровой популяции дети страдают от респираторных инфекций приблизительно 5-10 раз в год, при этом распространённость у взрослых составляет в среднем от 1 до 5 респираторных инфекций в год. У детей острые респираторные инфекции, включая их наиболее распространённое осложнение - средний отит - составляют 80% всех инфекционных заболеваний, диагностированных в общей практике. Было показано, что посещение детьми учреждений, оказывающих дневную медицинскую помощь, является основным фактором риска развития инфекций. В старшем возрасте инфекции дыхательных путей составляют приблизительно половину всех инфекций.

"Приём *Lactobacillus Rhamnosus GG* по сравнению с плацебо позволяет снизить частоту острого среднего отита, инфекций верхних дыхательных путей, а также сократить частоту использования антибиотиков у детей". Мета-анализ, выполненный Лиу с соавторами, 2013 г.

### **Снижение уровня распространённости инфекционных заболеваний при приёме *Lactobacillus GG*.**

В ходе нескольких исследований было показано сокращение числа инфекций верхних дыхательных путей среди детей в учреждениях, оказывающих дневную медицинскую помощь (Хаттака с соавторами, 2001, Кумпу с соавторами, 2012, Ходжсак с соавторами 2010a), а также у детей в стационаре (Ходжсак с соавторами 2010b). В ходе исследования с участием детей, посещавших отделения дневной помощи (Ходжсак с соавторами, 2010a), частота инфекций дыхательных путей составила около 70% среди детей, которые получали ферментированные молочные продукты без *Lactobacillus GG* по сравнению с, приблизительно, 40% среди детей, которые получали ферментированные молочные продукты с добавлением *Lactobacillus GG* (Рисунок 1). В другом исследовании, проведённом с участием госпитализированных детей (Ходжсак с соавторами 2010b), риск получения инфекции дыхательных путей выше в контрольной группе, получавшей ферментированные молочные продукты без *Lactobacillus GG*, был примерно в 3 раза.



## Lactobacillus GG снижает частоту респираторных инфекций

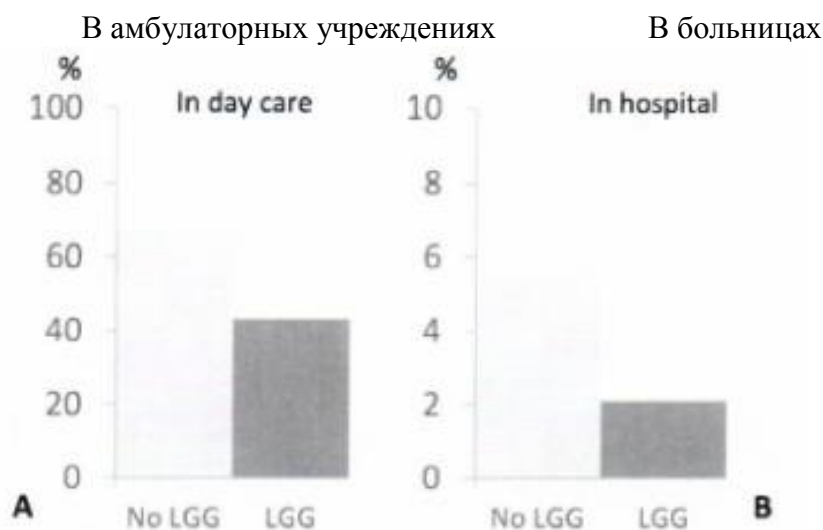


Рисунок 1. **А.** Процент детей, посещавших учреждения дневной помощи, с инфекциями дыхательных путей в течение 3-месячного периода потребления ферментированного молочного продукта с *Lactobacillus GG* (n=139) или без *Lactobacillus GG* (n=142). Ходжсак с соавторами 2010а.

**В.** Процент госпитализированных детей с инфекциями дыхательных путей в течение максимум недельной госпитализации и потребления ферментированного молочного продукта *Lactobacillus GG* (n=139) или без *Lactobacillus GG* (n=142). Ходжсак с соавторами 2010б.

### Механизмы

Существует несколько возможных механизмов, которые могут объяснить положительное влияние *Lactobacillus GG* на профилактику инфекций: прямые противомикробные эффекты, усиление функции барьера слизистой, а также иммуномодулирующая активность в результате влияния пробиотиков на врождённый и приобретённый иммунитет.

### Литература

Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Влияние долгосрочного потребления молока с пробиотиками на частоту инфекционных заболеваний среди детей, посещающих центры дневной медицинской помощи: двойное слепое рандомизированное исследование. *BMJ* 2001; 322:1327-9.

Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG* в профилактике инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей у детей, посещающих центры дневной медицинской помощи: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Clin Nutr* 2010a;29:312-6.

Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG* в профилактике внутрибольничных инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. *Pediatrics* 2010b;125:e1171-7.

King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Влияние пробиотиков на продолжительность заболевания у здоровых детей и взрослых при развитии часто встречающихся острых респираторных инфекций: систематический обзор и мета-анализ. *BrJ Nutr* 2014;112:41-54.

Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, et al. Молоко, содержащее пробиотик *Lactobacillus Rhamnosus GG* и заболевания дыхательной системы у детей: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1020-3.

Liu S, Ни P, Du X, Zhou T, Pei X. Добавление к пище *Lactobacillus Rhamnosus GG* с целью профилактики респираторных инфекций у детей: мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. *Indian Pediatr* 2013;50:377-81.

### Острый гастроэнтерит

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) представляет собой состояние диареи с рвотой или без неё, ОГЭ был и остаётся основным компонентом заболеваемости и смертности среди детей в большинстве развивающихся стран, по оценкам во всём мире среди детей в возрасте до 5 лет отмечается 2,5 млн случаев смерти от острого гастроэнтерита. ОГЭ является одной из наиболее частых причин госпитализации и связан со значительным бременем для общества, при этом главным инфекционным патогеном является ротавирус, независимо от вакцинации.

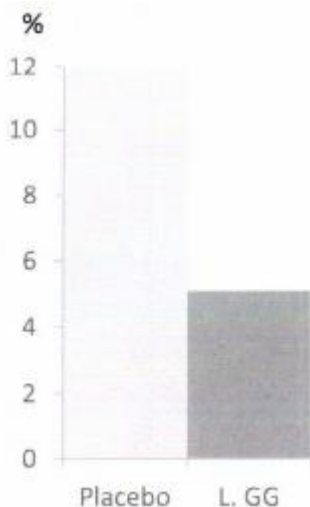
Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, а также Европейское общество детских инфекционных заболеваний рекомендует использовать пробиотики для лечения ОГЭ, в особенности, пробиотики с подтверждённой эффективностью, такие, как *Lactobacillus GG* (Циккорелли с соавторами, 2013 г., Гуарино с соавторами, 2014 г.). В ходе мета-анализа, выполненного на основе 15 клинических исследований

ОГЭ у детей (Шажевска с соавторами, 2013 г.), был сделан вывод о том, что *Lactobacillus GG* снижает продолжительность диареи. Доза  $\geq 10^9$  Кое/день была признана эффективной.

*Lactobacillus GG* также предотвращает развитие диареи, что было показано в ходе исследования, проведённого с участием детей, госпитализированных по причинам, не связанным с желудочно-кишечной инфекцией (Ходжсак с соавторами, 2010 г.). **У пациентов, которые получали плацебо, риск развития желудочно-кишечной инфекции был в 2,89 раза выше (отношение шансов: 2.89[95% ДИ:1.63-5.15]), чем у пациентов, которые получали *Lactobacillus GG* (Рисунок 1).**

Рост устойчивости к инфекциям в основном вызван улучшением барьерной функцией слизистой, а также её способностью устранять потенциально опасные кишечные бактерии. Данный результат был подтверждён в ходе экспериментальных исследований с использованием линии клеток и животных моделей (Ливин-Ле Мол и Сервин, 2006).

### Снижение количества инфекций желудочно-кишечного тракта после приёма *Lactobacillus GG*



Плацебо

Рисунок 1. Употребление в пищу *Lactobacillus GG* в виде добавки к ферментированным молочным продуктам (n=139) снижает процент детей с острыми желудочно-кишечными инфекциями по сравнению с тем же продуктом без *Lactobacillus GG* (n=142) у госпитализированных детей (Ходжсак с соавторами, 2010)

"Среди эффективных вмешательств можно назвать приём специфичных пробиотиков, таких, как *Lactobacillus GG*"

Руководство по ведению детей с острым гастроэнтеритом, Гуарино с соавторами, 201

"*Lactobacillus GG* снижает продолжительность диареи"

Метаанализ проведён Шажевска с соавторами, 2013 г.



### Диарея, ассоциированная с антибиотиками

Возможно, самым частым показанием для клинического использования пробиотиков является их способность предотвращать побочные эффекты лечения антибиотиками, такие, как диарея и боль в животе, а также нарушения в желудочно-кишечной микробиоте. Приём антибиотиков нарушает экологический баланс между организмом хозяина и микробиотой (Салливан с соавторами, 2001 г.). Антибиотики также вмешиваются в метаболизм микробиоты, например, нарушая синтез короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке. При этом пробиотики хорошо подходят для поддержания или восстановления баланса желудочно-кишечной микробиоты. Помимо этого, сбалансированная микробиота не допускает формирования резистентных микробных штаммов.

Результаты текущих исследований, собранные в систематическом обзоре Хемпелом с соавторами в 2012 году, указывают на то, что пробиотики могут снизить частоту диареи, связанной с приёмом антибиотиков.

Было доказано, что *Lactobacillus GG* снижает побочные эффекты при общем использовании антибиотиков у детей (Вандерхуф с соавторами, 1999 г., Таблица 1), **у взрослых в ходе недельной тройной терапии, нацеленной на эрадикацию *Helicobacter pylori* (Армуцци с соавторами, 2001 г., Таблица 2)**, а также у детей, которым были выписаны пероральные антибиотики в качестве средств специфической терапии острых респираторных инфекций (Арвола с соавторами, 1999 г.).

"Объединённые результаты указывают на то, что пробиотики связаны со снижением частоты случаев диареи, связанной антибиотиками."

Мета-анализ, проведённый Хемпелем с соавторами, 2012 г.

Таблица 1. *Lactobacillus GG* (LGG) по сравнению с контролем при лечении диареи у детей, получающих антибиотики в течение 10 дней. (Процент участников).

Результаты	LGG n=93	Контроль n=95	RRR (95% ДИ)	NNT (ДИ)
Диарея	8	26	71 (39-87)	6 (4-13)
Консистенция стула менее 4*	17	48	64 (43-78)	4 (3-6)

RRR - относительное снижение риска, NNT - число больных, которых необходимо пролечить для получения одного эффекта, ДИ = (доверительный интервал)

\* - показатель менее 4 означает, что консистенция стула находится в диапазоне от неоформленного и мягкого до водянистого. Вандерхуф с соавторами, 1999.

Таблица 2. *Lactobacillus GG* (LGG) по сравнению с контролем у взрослых в ходе недельной тройной терапии, нацеленной на эрадикацию *Helicobacter pylori*. (Процент участников).

Результаты	LGG n=30	Контроль n=30	Значимость
Лёгкая диарея	3,3	26,6	0,026

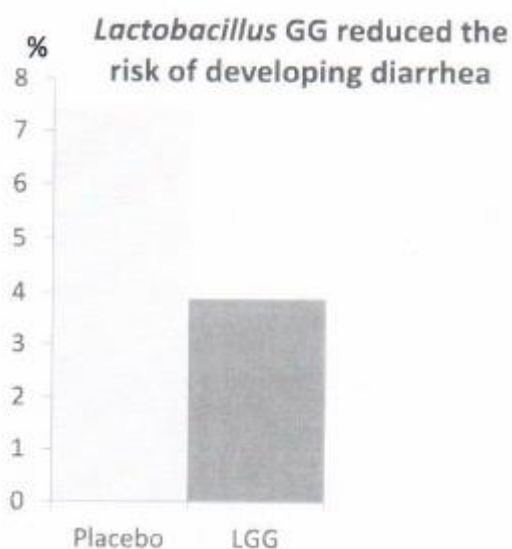
Армуцци с соавторами, 2001 г.

## Диарея путешественников

Диарея путешественников является самым частым заболеванием, связанным с путешествиями. Средняя частота диареи путешественников среди лиц, попадающих в регионы высокого риска, составляет 40% (Шах с соавторами, 2009). Риск среди детей и молодых людей выше, чем среди пожилых путешественников.

Эффект приёма *Lactobacillus GG* на развитие кишечных инфекций оценивали в ходе туристических поездок (Оксанен с соавторами, 1990 г., Хилтон с соавторами, 1997 г.). Приём *Lactobacillus GG* снижает частоту возникновения острой диареи у взрослых почти наполовину в случае путешествия по одному направлению в Турцию (Оксанен с соавторами, 1990 г.), и при поездках по нескольким направлениям в развивающиеся страны (Хилтон с соавторами, 1997 г.). См. Рисунок 2.

*Lactobacillus GG* снижает риск развития диареи.



Плацебо

Рисунок 2. *Lactobacillus GG* (n=126) по сравнению с плацебо (n=119) для риска развития диареи у взрослых в течение 1-3 недельных путешествий в развивающиеся страны (Хилтон с соавторами 1997 г.).

### Функциональные абдоминальные нарушения

Симптомы абдоминальных нарушений часто встречаются у детей, особенно у детей школьного возраста: по полученным сообщениям примерно 10-20% страдают от боли в животе, которая носит функциональный характер (Скарф, 1997, Сапс с соавторами, 2009). Боль в животе оказывает влияние на качество жизни, на посещение школы, а также на участие в других видах деятельности.

В ходе нескольких исследований, проведенных у детей с симптомом раздражённой кишки (СРК) и функциональной болью в животе (ФБЖ) было показано, что после 4-8 недель потребления *Lactobacillus GG* симптомы боли в животе и вздутия значительно снижаются (Бауссерман и Микаил, 2005, Гавронска с соавторами, 2007, Франкавила с соавторами, 2010, Рисунок 3). В данных исследованиях для постановки диагноза функциональных абдоминальных нарушений использовались критерии Rome II.

В ходе обзоров для оценки общего количества случаев использования пробиотиков в лечении функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей был

сделан вывод о том, что научных доказательств для *Lactobacillus GG* вполне достаточно (Кортринг с соавторами, 2014 г., Хорват с соавторами, 2011 г.). Помимо этого, *Lactobacillus GG* значительно улучшает показатели тяжести СРК (Педерсен с соавторами, 2014).

Во многих исследованиях с участием пациентов с СРК, а также в животных моделях СРК часто отмечалось хроническое воспаление слизистой низкой степени интенсивности, а также нарушение регуляции взаимодействия между кишечным иммунитетом и симбиотическими и/или патогенными микроорганизмами (Ли и Ли, 2014 г.). Наиболее вероятным механизмом действия, который лежит в основе положительного эффекта при использовании *Lactobacillus GG* является снижение воспаления кишечника, поскольку проницаемость кишечной стенки у детей, получающих *Lactobacillus GG*, была снижена, что показано в исследовании Франковилла с соавторами (2010 г.). Рост проницаемости кишечной стенки является хорошо известным последствием воспаления кишечника (Исолаури с соавторами, 2008).

"Наш систематический обзор продемонстрировал, что пробиотики являются более эффективным средством, чем плацебо в лечении пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, связанным с болью в животе, особенно у пациентов с СРК. Было получено достаточно доказательств для *Lactobacillus Rhamnosus GG*"

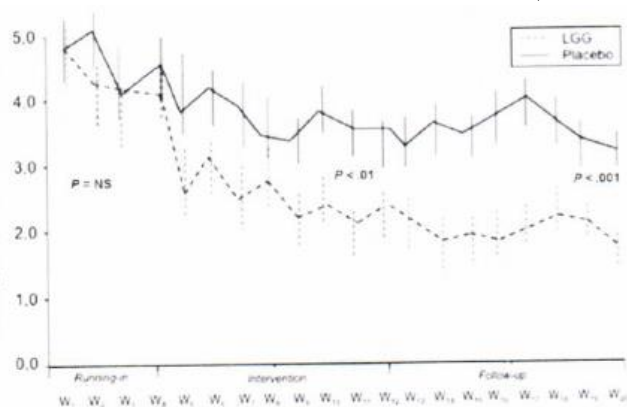
Кортринг с соавторами, 2014.

"Использование *Lactobacillus Rhamnosus GG* умеренно повышает успех лечения детей с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, связанными с болевым синдромом, в частности, среди детей с СРК".

Мета-анализ, выполненный Хорват с соавторами, 2011г.

### Интенсивность эпизодов боли (визуальная аналоговая шкала)

Плацебо



Начало исследования, вмешательство, дальнейшее наблюдение

Рисунок 3. Временной тренд анализ среднй недельной тяжести эпизодов боли у детей, получавших *Lactobacillus GG* или плацебо. NS означает "незначимый". Франковилла с соавторами, 2010.

## Литература

- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. Влияние перорального приёма *Lactobacillus GG* на связанные с приёмом антибиотиков побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта во время терапии, направленной на эрадикацию *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-9.
- Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Профилактический приём *Lactobacillus GG* позволяет снизить диарею, вызванную приёмом антибиотиков, у детей с респираторными инфекциями: рандомизированное исследование. *Pediatrics* 1999; 104:e64.
- Bausserman M, Michail S. Использование *Lactobacillus GG* при синдроме раздражённой кишки у детей: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
- Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G. Стратегии лечения гастроэнтерита в неонатальной и педиатрической практике. *Infect Drug Resist* 2013;6:133-161.
- Francavilla R, Miniello V, Magista AM, et al. Рандомизированное контролируемое исследование *Lactobacillus GG* у детей с функциональной абдоминальной болью. *Pediatrics* 2010;126: e1445-52.
- Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование *Lactobacillus GG* при нарушениях, сопровождающихся болью в животе, у детей. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 177-84.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания/Европейское общество детских инфекционных заболеваний: Руководство по ведению острого гастроэнтерита у детей в Европе в соответствии с принципами доказательной медицины: обновление 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Пробиотики для профилактики и лечения диареи, связанной с приёмом антибиотиков: систематический обзор и мета-анализ. *JAMA* 2012;307:1959-69.
- Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Эффективность *Lactobacillus GG* в качестве средства профилактики диареи у путешественников. *J Travel Med* 1997;4:41-3.
- Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznicar Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG* в профилактике внутрибольничных инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. *Pediatrics* 2010;125:e1171-7.
- Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Метаанализ: *Lactobacillus Rhamnosus GG* в лечении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта с болевым синдромом у детей. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302-10.
- Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, Salminen S. Модуляция созревания кишечного барьера и микробиоты: новая цель в лечении аллергических заболеваний. *Curr Pharm Des* 2008;14:1368-75.
- Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Пробиотики в лечении функциональных поражений желудочно-кишечного тракта у детей: систематический обзор и метаанализ. *Acta Paediatr* 2014;103:365-72.
- Lee KN, Lee OY. Кишечная микробиота в патофизиологии и ведении пациентов с синдромом раздражённой кишки. *World J Gastroenterol* 2014;20:8886-8897.
- Lievin-Le Moal V, Servin AL. Передний край защиты желудочно-кишечного тракта хозяина от нежелательного проникновения патогенных микроорганизмов: муцины, противомикробные пептиды и микробиота. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:315-37.
- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Профилактика диареи путешественника с помощью *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990;22:53-6.
- Pedersen N, Andersen NN, Vegh Z, et al. Электронное здравоохранение: диета с низким содержанием FODMAP по сравнению с *Lactobacillus Rhamnosus GG* у пациентов с синдромом раздражённой кишки. *World J Gastroenterol* 2014;20:16215-26.
- Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, Schaffer G, Marshall BM, Di Lorenzo C. Проспективное школьное исследование случаев боли в животе и других частых соматических жалоб у детей. *J Pediatr* 2009;154:322-6.
- Scharff L. Рецидивирующая боль в животе у детей. Обзор психологических факторов и методов лечения. *Clin Psychol Rev* 1997;17:145-66.
- Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Общая этиология диареи путешественников: систематический обзор с 1973 года по настоящее время. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:609-14.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Влияние антибиотиков на экологический баланс микрофлоры человека. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.



Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG в профилактике диареи, связанной с приёмом антибиотиков у детей. J Pediatr 1999;135:564-8.

Szajewska H, Skorka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Biatek D. Метаанализ: Lactobacillus GG в лечении острого гастроэнтерита у детей - обновлённый анализ рандомизированных контролируемых исследований. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:467-476.

## Аллергия

Аллергия является важной проблемой здравоохранения, особенно в развитых странах. За последние 40 лет отмечается рост частоты аллергических реакций по всему миру. Аллергия может оказывать значительное влияние на заболеваемость и качество жизни, а также может повлечь за собой рост затрат на медицинское обслуживание и лечение. В связи с этим следует более активно осуществлять поиск и использование эффективных подходов, которые могут снизить риск развития аллергии.

В последние года проводились исследования пробиотиков, нацеленные на противодействие нарушениям в иммунологическом барьере и барьере слизистой кишечника при аллергических заболеваниях.

### Долгосрочная профилактика атопического дерматита

Дефект эпидермальной и кишечной проницаемости, а также иммунологические нарушения, по-видимому, играют важную роль в развитии атопического дерматита. При этом возможно восстановить нарушенную функцию кишечного барьера и сбалансировать иммунологическую функцию с помощью пробиотиков (Пасторелли с соавторами, 2013, Исолаури с соавторами, 2008).

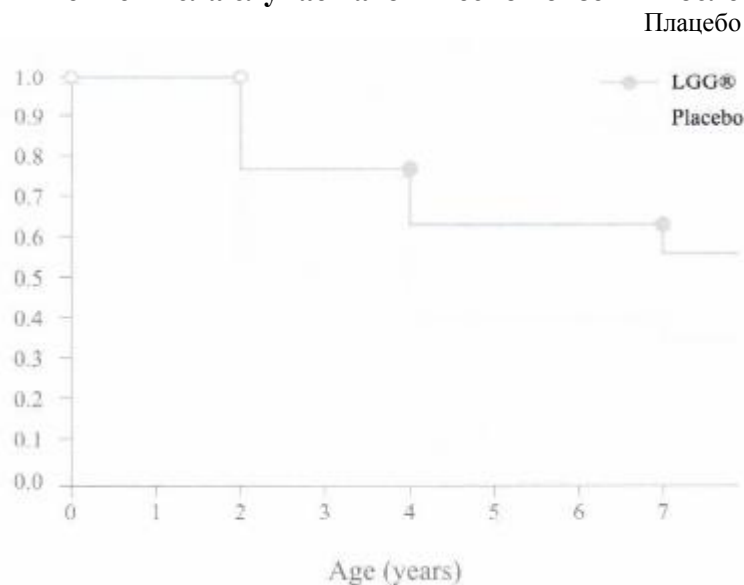
В соответствии с данными, приведёнными в обзоре Фуллад с соавторами (2013), среди одиночных пробиотиков, нацеленных на профилактику атопического дерматита (АД), наилучшие научные подтверждения пользы таких добавок у матери и их детей с риском развития АД были отмечены при использовании *Lactobacillus GG*. Авторы указывают на то, что *Lactobacillus GG* отличается от других пробиотиков, поскольку обеспечивает эффективную долгосрочную профилактику развития АД.

*Lactobacillus GG* снижает риск развития атопических заболеваний, что было отмечено в ходе семилетнего проспективного исследования детей, получавших *Lactobacillus GG*, у которых было отмечено снижение числа случаев атопической экземы (Калиомяки, 2001, 2003, 2007). См. Рисунок 1.

"Наилучшие из полученных доказательств связаны с добавлением пробиотиков к питанию матерей и младенцев, что позволило предотвратить развитие и снизить тяжесть атопического дерматита. В частности, *Lactobacillus Rhamnosus GG* показал свою эффективность в долгосрочной профилактике развития атопического дерматита".

Систематический обзор Фуллад с соавторами, 2013 г.

### Снижение числа случаев атопической экземы после потребления *Lactobacillus GG*.



Возраст (годы)

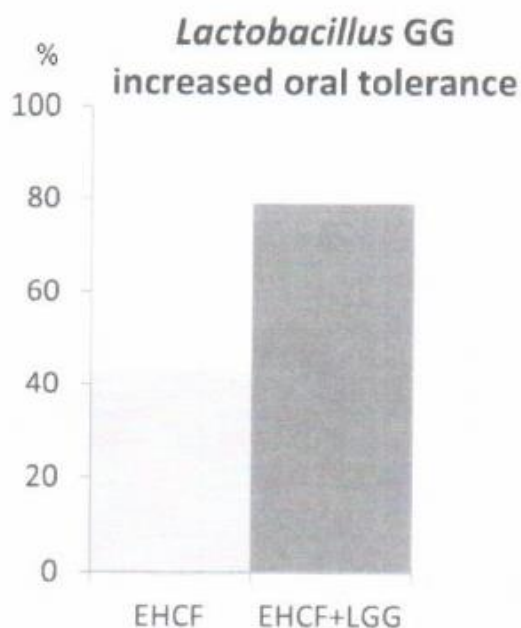
Рисунок 1: Кривые Каплана-Мейера для детей без экземы в возрасте 2, 4 и 7 лет в группах *Lactobacillus GG* (LGG n=64) и плацебо (n=68); P=.008 в соответствии с логранговым критерием. Калиомяки с соавторами, 2007 г.



### Рост пищевой толерантности у младенцев с аллергией.

Как показано на Рисунке 2, смесь для кормления, содержащая большое количество гидролизованных белков с добавлением *Lactobacillus GG*, значительно увеличивает долю детей, которые достигли оральной толерантности в ходе лечения по сравнению с той же смесью без *Lactobacillus GG*.

### Рост оральной толерантности при использовании *Lactobacillus GG*.



#### Механизмы действия *Lactobacillus GG* при атопическом дерматите

- сдвиг иммунной системы Th2-Th1
- нормализация проницаемости слизистой
- рост оральной толерантности

Рисунок 2. Процент младенцев, получивших толерантность к пероральной пищевой провокации после 12 месяцев диеты с исключением при использовании только гидролизованной смеси (EHCF, n=55) или с добавлением *Lactobacillus GG* (EHCF+LGG, n=71),  $P < 0.001$ . Берни-Конани с соавторами, 2013.

### Несколько механизмов действия

*Lactobacillus GG* модулирует системную иммунную реакцию, увеличивая синтез интерферона гамма в мононуклеарах периферической крови у детей с аллергией на коровье молоко и дерматитом, ассоциированным с иммуноглобулином E, тем самым обеспечивая благоприятные Th1 иммуномодулирующие сигналы (Похъявуори с соавторами, 2004 г.). *Lactobacillus GG* также приводит к росту уровней C-реактивного белка и увеличивает уровни интерлейкина 6 (Вильянен с соавторами, 2005). Данные изменения указывают на систематически выявляемые воспаления низкой степени интенсивности, что оказывает благоприятное влияние на созревание иммунной системы. Хроническое микробное воздействие защищает от аллергии (Маршан с соавторами, 2008), при этом пробиотики обеспечивают безопасный метод достижения данной защиты.

В дополнении к сдвигу иммунного баланса от Th2 к Th1 *Lactobacillus GG* также нормализует нарушенную проницаемость слизистой, что вызывает оральную толерантность к антигенам пищи (Берни Конани с соавторами, 2013).

## Литература

Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Подбор смеси для ведения детей с аллергией на коровье молоко оказывает влияние на частоту развития толерантности: проспективное многоцентровое исследование. *J Pediatr* 2013;163:771-7.

Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Влияние дополнительных нутриентов на течение атопического дерматита у детей: систематический обзор пробиотиков, пребиотиков, смесей и жирных кислот. *JAMA Dermatol* 2013;149:350- 5.

Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, Salminen S. Модуляция созревания кишечного барьера и микробиоты: новая цель в лечении аллергических заболеваний. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1368-75.

Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Пробиотики в первичной профилактике атопического заболевания: рандомизированное плацебоконтролируемое исследование. *Lancet* 2001;357:1076-9.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Пробиотики и профилактика атопического заболевания: четырёхлетнее наблюдение после рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. *Lancet* 2003;361:1869-71.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Пробиотики в течение первых 7 лет жизни: общее снижение риска развития экземы в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019-1021.

Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, Korpela R, Savilahti E, Vaarala O. Пробиотики у младенцев активируют защитные иммунные профили, которые характерны для хронического воспаления низкой степени. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:611-8.

Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Центральная роль барьера эпителия кишечника в патогенезе хронического воспаления кишечника: анализ опыта, полученного на животных моделях и при изучении генетики человека. *Front Immunol* 2013;4:e1-22.

Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Влияние *Lactobacillus GG* на рост синтеза интерферона-гамма у детей с аллергией на коровье молоко. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:131-6.

Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Индукция воспаления в качестве возможного механизма действия пробиотиков при синдроме атопической экземы - дерматита. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1254-9.