

Н.В. Хорошилова

Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Российская Федерация

Иммуномодулирующее и лечебное действие бифидо- и лактобактерий у детей с аллергическими заболеваниями и частыми респираторными инфекциями

Contacts:

Khoroshilova Nataliya Viktorovna, Associate Professor of Clinical Immunology and Allergology at the FMBA

Address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, **Tel.:** (499) 612-81-12, **e-mail:** immuno1@rambler.ru**Article received:** 24.10.2013, **Accepted for publication:** 28.10.2013

В последнее время внимание клиницистов и исследователей все больше привлекают пробиотики. По данным многочисленных исследований, они оказались эффективными в лечении острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта; в последнее время активно исследуется возможность их применения у больных с аллергологической патологией, частыми респираторными инфекциями. В обзоре представлены результаты применения бифидо- и лактобактерий у таких больных. Показано, что лактобактерии малоэффективны для профилактики и лечения аллергологической патологии у пациентов младше 1 года жизни, тогда как у детей старше года проявлялось их положительное действие. По результатам клинических исследований, пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, снижают частоту и степень тяжести респираторных инфекций. Для часто и длительно болеющих пациентов характерны персистирующие вирусно-бактериальные и вирусно-бактериально-грибковые ассоциации, плохо поддающиеся лечению. В экспериментальных исследованиях установлено, что виды и штаммы лакто- и бифидобактерий, входящих в состав нового комбинированного пробиотика, оказывают антагонистическое действие в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры, восстанавливают целостность кишечного эпителия, усиливают продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками. Кроме того, появились данные о противовирусном действии лактобактерий. Все это делает указанный комбинированный пробиотик перспективным в комплексной терапии часто и длительно болеющих пациентов с микст-инфекциями.

Ключевые слова: пробиотики, иммунная система, частые респираторные инфекции, аллергологическая патология.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 86–89)

В последние годы возрастает интерес к использованию пробиотиков в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний. В многочисленных исследованиях показано их положительное влияние

на здоровье человека и животных как в эксперименте, так и в клинической практике. Продемонстрированы положительные эффекты при лечении заболеваний желудочно-кишечного, респираторного, урогениталь-

N.V. Khoroshilova

Federal Medico-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Immunomodulatory and Therapeutic Activity of Bifido- and Lactobacteria in Children with Allergic Diseases and Frequent Respiratory Tract Infections

Recently probiotics have attracted more and more attention of clinicians and researchers. According to the results of numerous studies, these agents are effective in treatment of acute and chronic diseases of the gastro-intestinal system, and possibility of usage of such drugs in patients with allergic disorders and frequent respiratory tract infections is under active investigation. This review contains data on bifido- and lactobacteria usage in patients with the above-mentioned conditions. It was shown, that lactobacteria have little effect in prophylaxis and treatment of allergic diseases in infants younger 1 year of life, while their efficacy was observed in older patients. According to the results of clinical trials, probiotics with bifido- and lactobacteria decrease the frequency and severity of respiratory infections. Frequently and protractedly ill children are characterized by persistent combined viral-bacterial and viral-bacterial-fungal associations resistant to therapy. In the experimental studies it was established, that species and cultures of lacto- and bifidobacteria including into the composition of a new combined probiotic drug have antagonistic action to conditionally pathogenic causative agents, restore integrity of the intestinal epithelium and increase cytokine production by the immunocompetent cells. Moreover, there are data on antiviral action of lactobacteria. All these makes the above-mentioned combined probiotic a promising drug for complex therapy of frequently and protractedly ill patients with mixed infections.

Key words: probiotics, immune system, frequent respiratory tract infections, allergic diseases.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 86–89)

ного тракта, аллергологической патологии [1, 2]. Наиболее популярными являются пробиотические препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии. Являясь неотъемлемой составляющей нормальной микрофлоры человека, они оказывают влияние на различные параметры гомеостаза, в результате чего реализуется их лечебное и профилактическое действие. За последние десятилетия создано и представлено на потребительский рынок большое число пробиотических препаратов, содержащих различные штаммы бифидо- и лактобактерий, проводится экспериментальное и клиническое изучение их влияния на здоровье человека. В настоящем обзоре представлены данные о влиянии бифидо- и лактобактерий на иммунитет детей с аллергопатологией и частыми респираторными инфекциями.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

В двойном слепом исследовании, проведенном в 18 детских центрах Хельсинки, показано, что назначение детям молока, обогащенного культурой *Lactobacillus GG*, позволило сократить число и снизить степень тяжести эпизодов респираторных инфекций [3].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании S. Rerksupraphol и соавт. [4] изучали влияние пробиотика (*Lactobacillus acidophilus* в сочетании с *Bifidobacterium bifidum*) на частоту и степень тяжести респираторных инфекций у школьников. Было показа-

но, что в группе, получавшей пробиотик, число и тяжесть эпизодов респираторных инфекций были достоверно меньше, чем в группе, получавшей плацебо.

Аналогичные данные были получены при обследовании 142 детей с частыми и длительными респираторными инфекциями. Установлено, что включение пробиотиков в программу оздоровления часто и длительно болеющих детей значительно снижало число и длительность инфекционных эпизодов [5].

В работе М.С. Бляхера и соавт. [6] отмечено, что у детей с частыми острыми респираторными инфекциями со сниженной продукцией интерферона назначение отечественного пробиотика, содержащего культуру *L. acidophilus*, приводило к значительному повышению содержания интерферона α и γ в сыворотке крови по сравнению с группой, которая пробиотиков не получала.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Учитывая влияние лакто- и бифидобактерий на иммунную систему, логично предположить, что эти представители нормальной микрофлоры способны оказывать регулирующее воздействие на иммунный дисбаланс при аллергологической патологии. За последние 10 лет опубликовано достаточно много результатов клинических исследований, посвященных пробиотикам и их эффектам при аллергических заболеваниях [7–18]. В табл. 1 и 2 приведены сводные данные этих исследований.

Таблица 1. Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований профилактической и лечебной эффективности пробиотиков у детей в возрасте до 1 года

Источник, число включенных в исследование	Схема назначения пробиотика	Пробиотик	Эффект
Kalliomaki M. и соавт. (2001), $n = 132$ Пары мать–ребенок [7]	За 2–4 нед до родов и до возраста 6 мес	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LGG)	+
Weston S. и соавт. (2005), $n = 56$ [8]	Дети в возрасте 6–18 мес в течение 8 нед	<i>Lactobacillus fermentum</i>	+
Brower M.L. и соавт. (2006), $n = 34$ [9]	Дети младше 5 мес в течение 3 мес	<i>L. rhamnosus</i>	-
Abrahamsson T.R. и соавт. (2007), $n = 232$ Пары мать–ребенок [10]	С 36-й нед гестации до возраста 12 мес	<i>Lactobacillus reuteri</i>	-
Kopp M.V. и соавт. (2008), $n = 105$ Пары мать–ребенок [11]	За 4–6 нед до родов и до возраста 6 мес	LGG	-
Huurre A. и соавт. (2008), $n = 171$ Пары мать–ребенок [12]	С I триместра беременности до окончания грудного вскармливания	LGG + <i>Bifidobacterium lactis</i>	+
Soh S.E. и соавт. (2008), $n = 253$ [13]	Первые 6 мес жизни	LGG + <i>Bifidobacterium longum</i>	-
Taylor A.L. и соавт. (2007), $n = 231$ [14]	< 48 ч–6 мес	<i>L. acidophilus</i>	-
Gruber C. и соавт. (2007) $n = 102$ [15]	3–12 мес	<i>L. rhamnosus</i> (LGG)	-

Таблица 2. Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению лечебной эффективности пробиотиков у детей старше 1 года и подростков

Источник, число включенных в исследование	Нозологическая форма, возраст	Вид пробиотика	Эффект
Rosenfeldt V. и соавт. (2003), $n = 41$ [16]	Атопический дерматит, от 1 года до 13 лет	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. reuteri</i>	+
Passeron T. и соавт. (2006), $n = 48$ [17]	Атопический дерматит, > 2 лет	<i>L. rhamnosus</i>	+
Giovannini M. и соавт. (2007), $n = 187$ [18]	Аллергический ринит, от 2 до 5 лет	<i>Lactobacillus casei</i>	+

Как видно из представленных данных, при использовании лактобактерий положительный результат наблюдали у детей старше 1 года, в то время как в более младшем возрасте оно давало неоднозначные результаты. Так, в исследовании A. L. Taylor и соавт. [14] показано, что использование *L. acidophilus* у детей в возрасте до 6 мес жизни приводило даже к негативным результатам: в группе, получавшей пробиотик, число детей с аллергологической патологией было больше, чем в контрольной группе. В то же время при использовании лактобактерий вместе с бифидобактериями положительные результаты получены в том случае, когда назначали *B. lactis* [12].

Применение лактобактерий с лечебной целью у больных аллергическими заболеваниями старше 1 года также приводило к положительным результатам (см. табл. 2).

В двойном слепом перекрестном исследовании, выполненном на здоровых добровольцах и больных с непереносимостью молока, установили, что после приема внутрь молока, содержащего культуру LGG (ATCC53103), наблюдалось снижение избыточной экспрессии рецепторов к комплементу на нейтрофилах и моноцитах больных. У здоровых добровольцев употребление молока, содержащего LGG, приводило к активации экспрессии этих рецепторов. Таким образом, LGG обладает иммуномодулирующим действием на функциональную активность фагоцитов как у здоровых людей, так и у лиц с непереносимостью молока [19].

Лечебный эффект *B. lactis* Bb-12 и LGG был продемонстрирован в двойном слепом исследовании, проведенном A. Huurre и соавт. [12]. Молочную смесь, содержащую культуру пробиотика, назначали 27 детям, страдающим атопической экземой. Через 2 мес после начала приема пробиотиков констатируется выраженное улучшение состояния кожи детей, при этом отмечено значительное снижение содержания эозинофильного протеина X в моче.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором приняли участие 62 женщины и их дети с высоким риском развития атопического заболевания, обнаружено, что назначение LGG и *B. lactis* Bb-12 беременным и кормящим матерям значительно снижало риск развития у детей аллергических заболеваний в течение первых 2 лет жизни. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечали повышение концентрации противовоспалительного цитокина — трансформирующего фактора роста β в грудном молоке [19].

Таким образом, пробиотики оказывают выраженный лечебно-профилактический и иммуномодулирующий эффект у лиц с атопическими заболеваниями [20, 21]. Однако, как показывают данные специальных исследований, эффективность использования пробиотиков в комплексной терапии аллергических заболеваний зависит от вида пробиотического препарата, возраста пациента, длительности терапии.

ЛАКТОБАКТЕРИИ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Неоднократно показано, что у часто и длительно болеющих индивидуумов в качестве причины заболеваний преобладают микст-инфекции. Чаще всего это вирусно-бактериальные или вирусно-бактериальные и грибковые ассоциации. В свете этих данных интересно отметить связь между лактобактериями и вирусной инфекцией. Так, в исследовании *in vitro* было установлено, что лактобактерии значительно уменьшают способность вируса простого герпеса к размножению [22]. Было показано, что назначение *L. casei per os* мышам оказывало лечебный и профилактический эффект при инфицировании их вирусом гриппа H1N1 [23, 24].

Возможно, эти эффекты связаны со способностью лактобактерий стимулировать продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками, как это было показано в исследовании [25] на экспериментальной модели воспаления легких, вызванного искусственным аналогом вирусного антигена *poly (I:C)*. Аналогичные данные были получены и в исследовании M. Kawase и соавт. [24].

НОВЫЙ ПРОБИОТИК, ОБОГАЩЕННЫЙ ЛАКТОБАКТЕРИЯМИ

В свете изложенного выше представляет большой интерес разработка пробиотических препаратов, обогащенных лактобактериями. Было показано, что комбинированные мультиштаммовые пробиотики оказывают более выраженный эффект, чем пробиотики, содержащие монокультуру пробиотических бактерий [26]. В настоящее время на российском рынке присутствуют в основном комбинированные пробиотики, в состав которых входит 1–2 вида лакто- и бифидобактерий. Весьма вероятно, что увеличение числа штаммов лактобактерий приведет к более выраженному регулирующему влиянию пробиотика на иммунитет слизистых оболочек, что позволит усилить эффект противовирусной и антибактериальной терапии у больных с микст-инфекциями.

РиоФлора Иммуно Нео — единственный в настоящее время комбинированный пробиотический препарат, содержащий 5 штаммов лактобактерий: *L. acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *L. lactis* в сочетании с *B. lactis*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. В исследованиях *in vitro*, проведенных фирмой-производителем Winclove, установлено, что штаммы, входящие в состав этого комбинированного пробиотика, способствуют восстановлению целостности эпителиальных клеток, усиливают продукцию интерферона λ и противовоспалительного цитокина — интерлейкина 10 [27].

Таким образом, РиоФлора Иммуно Нео является перспективным комбинированным пробиотиком в комплексной терапии часто и длительно болеющих пациентов с микст-инфекциями. Учитывая высокое содержание в препарате лактобактерий, его целесообразно назначать детям старше 3 лет.

REFERENCES

- Shenderov B.A. *Meditsinskaya Mikrobnaya Ekologiya i Funktsional'noe Pitaniye* [Medical Microbial Ecology and Functional Nutrition]. In 3 volumes. M. 2001.
- Khoroshilova N.V. Immunomoduliruyushchee i Lechebnoe Deystvie Probiotikov [Immunomodulatory and Therapeutic Effect of Probiotics]. *Immunologiya* [Immunology]. 2003; 24 (6): 352–356.
- Hatakka K., Savilahti E. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double-blind, randomised trial. *BMJ*. 2001; 322: 1327.
- Rerksupphaphol S., Rerksupphaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (5): 682–687.
- Fedotova T.A. *Imunnaya Nedostatochnost' u Detey. Rol' Disbakterioza Kishchechnika* [Immune Deficiency in Children. The Role of Intestinal Dysbiosis]. *Avtoreferat-dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk* [Autoabstract-thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1999.
- Blyakher M.S., Lopatina T.K., Zhukova V.M. *Vliyanie Probiotikov na Produktsiyu Interferonov i Limfokinov. Probioticheskie Mikroorganizmy — Sovremennoe Sostoyanie Voprosa i Perspektivy Ispolzovaniya: Materialy Konferentsii* [The Effect of Probiotics on the Production of Interferons and Lymphokines. Probiotic Microorganisms: The Present State and Prospects of Use. Proceedings of the Conference]. Moscow, 2002. 29 p.
- Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001, 357 (9262): 1076–1079.
- Weston S., Halbut A., Richmond P. et al. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child*. 2005; 90 (9): 892–897.
- Brouwer M.L., Wolt-Plomen S.A., Dubois A.E. et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy*. 2006; 36 (7): 899–906.
- Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1174–1180.
- Kopp M.V., Hennemuth I., Heinzmann A., Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*. 2008; 121 (4): 850–856.
- Huurre A., Laitinen K., Rautava S. et al. Impact of maternal atopy and probiotics supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38: 1342–1348.
- Soh S.E., Aw M., Gerez Y.S. et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants-effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin. Exp. Allergy*. 2008.
- Taylor A.L., Dunstan J.A., Prescott S.L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 19 (1): 184–191.
- Gruber C., Wendt M., Sulser C. et al. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy*. 2007; 62 (11): 1270–1276.
- Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielson S.D. et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (2): 389–395.
- Passeron T., Lacour J.P., Fontas E., Ortonne J.P. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy*. 2006; 61 (4): 431–437.
- Giovannini M., Agostoni C., Riva E. et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr. Res.* 2007; 62 (2): 215–220.
- Pelto L., Isolauri E., Lilius E.M. et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 28 (12): 1474–1479.
- Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30 (11): 1604–1610.
- Rautava S., Isolauri E. The development of gut immune responses and gut microbiota: effects of probiotics in prevention and treatment of allergic disease. *Curr. Iss. Intest. Microbiol.* 2002; 3 (1): 15–22.
- Conti C., Malacrino C., Mastromarino P. Inhibition of Herpes simplex virus type2 by vaginal lactobacilli. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (Suppl. 6): 19–26.
- Hori T., Kiyoshima J., Shida K. et al. Augmentation of cellular immunity and reduction of influenza virus titer in aged mice fed Lactobacillus strain Shirota. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002; 9: 105–108.
- Kawase M., He F., Kubota A., Yoda K., Miyazawa K., Hiramatsu M. Heat-killed Lactobacillus gasseri TM0356 protects mice against influenza virus infection by stimulation gut and respiratory immune response. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64 (2): 280–288.
- Villena J., Chiba E., Tomosada Y. et al. Orally administrated Lactobacillus rhamnosus modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly (I: C). *BMC Immunol.* 2012; 13: 53.
- Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L. et al. Monostrein, multistrein and multispecies probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* 2004; 96: 219–233.
- Winclove probiotics. Strain information. Document of Winclove b.v. 2012.