

И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 в педиатрической практике

Контактная информация:

Андреева Ирина Вениаминовна, старший научный сотрудник, доцент, кандидат медицинских наук

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, а/я 5, тел.: (4812) 61-13-01, e-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

50

В настоящее время достаточно широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков при самых различных патологических состояниях, однако доказанной эффективностью они обладают лишь при некоторых заболеваниях. В данном обзоре представлены сведения об эффективности использования двух пробиотических микроорганизмов (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12) в педиатрической практике. Суммированы имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные относительно эффективности использования пробиотиков для лечения острой диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и нозокомиальных инфекций, определено место *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 в профилактике инфекций дыхательных путей и ЖКТ у детей, рассмотрено лечебное и профилактическое использование пробиотиков при аллергических заболеваниях и других нозологических формах. Отдельное внимание уделено вопросам безопасности пробиотиков.

Ключевые слова: дети, пробиотики, лактобактерии, бифидобактерии, безопасность.

В настоящее время во всем мире отмечается повышенный интерес населения и врачей к лечебному и профилактическому применению пробиотиков. Согласно определению ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах ока-

зывают благотворное влияние на здоровье человека [1]. Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок (БАД), содержащих штаммы одного или нескольких представи-

I.V. Andreyeva

Scientific Center of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy

Evidence-based data on effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb-12 in pediatric practice

Prophylactic and therapeutic administration of probiotics in treatment of different disorders is used very often nowadays. However, this kind of a treatment confirmed its efficacy in only several diseases. The review presents the data on efficacy of two probiotic microorganisms (*L. rhamnosus* GG and *B. lactis* Bb-12) in pediatric practice. Author summarizes and analyzes existing evidence-based data on efficacy of probiotics in treatment of acute diarrhea, prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea and nosocomial infections. *L. rhamnosus* GG and *B. lactis* Bb-12 have their own place in prophylaxis of infections of airways and gastrointestinal tract. Administration of probiotics for treatment and prophylaxis of allergic and other diseases is reviewed. Safety of probiotics is described as well.

Key words: children, probiotics, lactobacteria, bifidobacteria, safety.

телей нормальной микрофлоры человека и оказывающих положительное влияние на организм человека.

Проведенные многочисленные клинические исследования пробиотиков свидетельствуют о наличии у них целого ряда положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее конкретный профилактический или лечебный эффект может быть приписан только определенному штамму, доказательства эффективности применения которого были получены в адекватных контролируемых клинических исследованиях, и данный эффект не должен переноситься на другие штаммы этого же вида [2].

Основные пробиотики — это бифидо- и лактобактерии, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека [3]. В данной публикации речь пойдет о двух представителях рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* — *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (ATCC 25527), одних из наиболее изученных штаммов пробиотических микроорганизмов с установленными положительными эффектами на здоровье человека [4].

B. lactis относится к виду *B. animalis*, который входит в состав рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида — *Bifidobacterium animalis lactis*. *B. lactis* содержится в естественной биопленке кишечника здоровых людей и обеспечивает колонизационную резистентность (т.е. устойчивость к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами) [5]. Наиболее известным пробиотическим штаммом является *B. animalis lactis* Bb-12 ATCC 25527 (входит в состав БАД «Бифиформ Бэби», «Бифиформ Малыш», «Бифиформ Комплекс», компания «Ферросан А/С», Дания и др.).

L. rhamnosus относится к роду *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). Штамм *L. rhamnosus* ATCC 53103 (синонимы *Lactobacillus* GG и LGG) был выделен из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентован в 1985 г. S. Gorbach и B. Goldin (аббревиатура «GG» в наименовании штамма взята от первых букв их фамилий) [6]. В патенте и более поздних публикациях S. Gorbach и B. Goldin отмечают, что данный штамм устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ, обладает высокой способностью адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника и продуцирует молочную кислоту [7, 8]. В настоящее время штамм *L. rhamnosus* GG входит в состав целого ряда пробиотических и кисломолочных продуктов, распространенных в странах Европы, США и в России. Кроме этого, существуют БАД к пище, содержащие данный пробиотический штамм (например, «Бифиформ Малыш», «Бифиформ Комплекс»). В 2010 г. в России зарегистрировано новое лекарственное средство для детей с 3 лет, содержащее *B. lactis* Bb-12 и *L. rhamnosus* GG, — «Бифиформ Кидс» («Ферросан А/С», Дания).

Эффективность использования *B. lactis* Bb-12 и *L. rhamnosus* GG при различных нозологических формах в педиатрической практике продемонстрирована в целом ряде клинических исследований.

Острая диарея

В связи с увеличением резистентности возбудителей кишечных инфекций к антибиотикам в последнее вре-

мя возникла необходимость поиска новых методов лечения диареи. Непатогенные микроорганизмы (пробиотики) колонизируют стенку кишечника и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а конкуренция за рецепторы слизистой уменьшает адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов. Лакто- и бифидобактерии секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами, снижают кислотность кишечного содержимого, позволяя «полезным» бактериям размножаться на поверхности слизистой [9]. Кроме того, *L. rhamnosus* GG обладает иммуномодулирующим эффектом, может уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке [9].

В настоящее время в электронной базе данных Национальной медицинской библиотеки США цитируются результаты более 40 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 5 мета-анализов, посвященных применению пробиотиков для профилактики и лечения острой диареи у детей. Так, Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) было проведено крупномасштабное исследование по применению *L. rhamnosus* GG в лечении среднетяжелой и тяжелой острой диареи у детей [10]. В исследовании приняли участие 287 детей в возрасте от 1 до 36 мес из 10 стран. Пациенты, получавшие стандартное лечение — регидратационную терапию, — были рандомизированы на прием *L. rhamnosus* GG или плацебо. На фоне применения лактобактерий отмечалось сокращение длительности диареи в среднем на 14 ч, а у детей с ротавирусной этиологией диареи — на 20 ч, сокращались сроки пребывания в стационаре и вероятность длительной персистенции [10].

Аналогичное РКИ у 137 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет с острой диареей было проведено в России (Петрозаводск). Результаты этого исследования показали, что применение *L. rhamnosus* GG сокращает продолжительность заболевания на 1 сут у пациентов с ротавирусной диареей, но не с диареей бактериальной этиологии [11]. Еще в одном РКИ применение *L. rhamnosus* GG у детей (средний возраст 13 мес) с водянистой диареей сокращало персистирование заболевания: на 2-е сут симптомы отмечались у 31% — в группе пробиотика и 75% — в группе плацебо ($p < 0,01$). Кроме того, было отмечено уменьшение количества эпизодов рвоты [12].

В 2002 г. опубликован мета-анализ РКИ, в которых изучалось применение стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении острой диареи у детей. Бактериальная этиология диареи отмечалась у небольшого количества пациентов, а в 10–100% случаев имела место ротавирусная инфекция. В исследованиях применялись следующие пробиотики: *L. rhamnosus* GG (9 исследований); *B. infantis*, *B. subtilis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. delbrückii*, *L. reuteri*, *Saccharomyces boulardii* и *Streptococcus thermophilus* ($n = 9$). В большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности заболевания на 0,6–1,0 день, в то время как в 3 исследованиях наблюдалось сокращение продолжительности диареи на 1,5–3 дня. Следует отметить, что при применении лактобактерий наблюдалось наибольшее сокращение продолжительности диареи — на 1,1 дня [13].

В другом мета-анализе выявлено уменьшение количества дефекаций на 1,6 в сут ко 2-му дню лечения при использовании лактобактерий по сравнению с группой контроля и сокращение продолжительности диареи у детей в среднем на 0,7 дня [14].

Таким образом, можно утверждать, что применение пробиотика *L. rhamnosus* GG является целесообразным дополнением к регидратационной терапии в лечении острой инфекционной диареи у детей.

Профилактика развития кишечных колик

В 2004 г. результаты проспективного двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором приняли участие 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 мес, доказали, что длительное (в течение более 200 дней) применение штаммов *B. lactis* Bb-12 и *S. thermophilus* в составе молочной смеси обеспечивает статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение числа эпизодов кишечной колики или симптомов раздражительности у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой, а также снижает частоту назначения антибиотиков на фоне использования пробиотиков ($p < 0,001$). Исследование продемонстрировало также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности *B. lactis* Bb-12 и *S. thermophilus* при длительном применении [15].

Профилактика нозокомиальных инфекций

Помимо лечебного эффекта при острой диарее использование *L. rhamnosus* GG эффективно и для профилактики нозокомиальной диареи и ротавирусного гастроэнтерита — наиболее частой формы нозокомиальной диареи у детей. Так, в РКИ у детей в возрасте от 1 до 36 мес, госпитализированных в стационар (диарея не являлась показанием к госпитализации), профилактическое назначение *L. rhamnosus* GG в сравнении с плацебо оказалось эффективно для предотвращения развития нозокомиальной диареи (частота нозокомиальной диареи составила 6,7% в группе детей, получавших лактобактерии, и 33% — в группе плацебо) и ротавирусного гастроэнтерита (2,2 и 16,7%, соответственно). Расчеты показали, что для предотвращения одного случая нозокомиальной диареи необходимо пролечить 4 пациентов [16].

В 2010 г. в журнале «Pediatrics» были опубликованы результаты крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного в Хорватии и посвященного изучению эффективности *L. rhamnosus* GG в профилактике нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы у 742 госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 лет [17]. Как оказалось, в группе использования *L. rhamnosus* GG ($n = 376$) отмечалось снижение относительного риска развития нозокомиальных инфекций ЖКТ на 40% по сравнению с группой плацебо ($n = 366$). Применение лактобактерий также приводило к снижению риска возникновения нозокомиальных инфекций дыхательной системы по сравнению с плацебо на 62%. Таким образом, назначение *L. rhamnosus* GG может быть рекомендовано в качестве эффективного профилактического средства, направленного на снижение риска возникновения нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы в детских стационарах [17].

Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является частой нежелательной лекарственной реакцией антибактериальной терапии, причем ААД может протекать в различных формах — от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита [18].

Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД обосновано с точки зрения патогенеза данного состояния [19]. Механизм действия лактобактерий при лечении и профилактике диареи заключается в стимуляции местного иммунитета слизистой кишечника (синтез иммуноглобулинов (Ig) А и G, высвобождение интерферона); выработке соединений, обладающих антимикробной активностью и препятствии адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам кишечника [20].

В исследовании Т. Arvola и соавт. 167 детей в возрасте от 2 нед до 13 лет (в среднем 4,5 года), получавших антибиотика по поводу инфекций дыхательных путей, были рандомизированы на применение *L. rhamnosus* GG или плацебо в течение 2 нед с момента начала антибактериальной терапии. Как оказалось, в группе применения лактобактерий отмечалось снижение частоты диареи на ~70% по сравнению с плацебо (5 и 16%, соответственно) [21]. Похожий результат был получен в другом исследовании с участием 202 детей в возрасте от 6 мес до 10 лет, получавших антибиотики внутрь: использование *L. rhamnosus* GG одновременно с антибиотиками привело к сокращению частоты развития диареи (8% — в группе лактобактерий и 26% — в группе плацебо) [22]. По данным мета-анализа, посвященного оценке роли различных пробиотиков в профилактике ААД у детей, использование *L. rhamnosus* GG снижает риск развития диареи на 71% [23]. Аналогичные результаты были получены еще в двух мета-анализах, в соответствии с которыми наиболее перспективными пробиотиками, продемонстрировавшими свою эффективность в профилактике ААД у детей, являются *L. rhamnosus* GG и дрожжевой грибок *S. boulardii* [24, 25].

Профилактика и лечение atopических заболеваний

Согласно одной из гипотез, причиной столь широкого распространения atopических заболеваний, таких как atopический дерматит и бронхиальная астма, являются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Так, у лиц с указанными заболеваниями было обнаружено повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в стуле [26–28].

Показано, что применение лакто- и бифидобактерий может стимулировать противовоспалительный и противоаллергический ответ, что, предположительно, обусловлено их способностью компенсировать нарушения состава микрофлоры и нормализовать проницаемость кишечной стенки [29, 30]. Не исключено, что возможные механизмы действия пробиотиков включают конкурентное микробное взаимодействие, продукцию антибактериальных метаболитов, изменение состояния слизистой кишечника и модуляцию иммунного ответа [31]. Согласно другой гипотезе, пробиотики усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку цитокинов, связанных с аллергическим воспалением [28].

Существует ряд клинических исследований, посвященных оценке профилактического и лечебного эффекта пробиотиков при atopических заболеваниях, проведенных в последние годы.

Профилактика atopической экземы

В РКИ 159 беременных женщин с atopией в анамнезе (atopическая экзема, ринит, бронхиальная астма у пациентки, ее ближайших родственников или мужа) получали *L. rhamnosus* GG или плацебо в течение 2–4 нед до родов [32]. В последующие 6 мес кормящие грудью матери (при естественном вскармливании) или непосредственно дети (при искусственном вскармливании) продолжали получать *L. rhamnosus* GG или плацебо. Первичным критерием оценки эффективности в рамках исследования была частота возникновения хронической рецидивирующей atopической экземы у ребенка (период последующего наблюдения — 2 и 4 года). При обследовании детей в возрасте 2 лет частота возникновения atopической экземы составляла 23% у детей, получавших пробиотик, по сравнению с 46% в группе плацебо (снижение риска на 49%; $p < 0,001$). В соответствии с полученными данными число пациентов, которое необходимо пролечить пробиотиком для предотвращения 1 случая atopической экземы составляет 4,5*. Аналогичная тенденция отмечалась и при повторном обследовании детей через 4 года от момента начала исследования: частота возникновения atopической экземы в сравниваемых группах составила 26 и 46%, что соответствует снижению риска на 43% [32]. Частота положительных кожных скарификационных проб на пищевые аллергены между группами не различалась (20% — в группе лечения пробиотиком и 18% — в контрольной группе). Последний факт свидетельствует о том, что использование пробиотиков не уменьшает выраженность сенсибилизации организма к пищевым аллергенам, а способствует тому, что сенсибилизация не проявляется клинически.

Еще в одном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором приняли участие 62 пары (матери и дети с высоким риском возникновения atopии), также было показано, что назначение пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 женщинам во время беременности и кормления грудью значительно (на 68%) снижало риск возникновения у ребенка atopической экземы в течение первых 2 лет жизни по сравнению с пла-

цебо (15 и 47%, соответственно; $p = 0,01$). Интересным является тот факт, что наиболее выраженный эффект от применения пробиотиков матерями отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина — трансформирующего фактора роста β_2 в молоке [33].

Важно отметить, что применение пробиотиков при беременности и грудном вскармливании включено в «Рекомендации по ведению пациентов с atopическим дерматитом», разработанные Американской академией дерматологии, и имеет самый высокий уровень доказательности — I (см. табл.) [34].

Лечение atopической экземы

В плацебоконтролируемом исследовании по оценке эффективности применения *L. rhamnosus* GG у детей с atopической экземой и аллергией на коровье молоко принял участие 31 ребенок в возрасте от 2,5 до 15,7 мес. Все дети получали питательную молочную смесь на основе высокогидролизованной сыворотки с добавлением или без добавления *L. rhamnosus* GG в течение 1 мес. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале SCORAD. При оценке через 1 мес отмечено значительное снижение суммы баллов у детей, получавших пробиотик (с 26 до 15 баллов; $p = 0,008$) по сравнению с группой плацебо (с 21 до 19 баллов; $p = 0,89$) [30].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 27 детей (средний возраст — 4,6 мес) с atopической экземой, находившихся на грудном вскармливании, были переведены на искусственное вскармливание молочной смесью на основе высокогидролизованной сыворотки с или без добавления одного из двух штаммов пробиотиков: *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) или *B. lactis* Bb-12 в течение 6 мес. Основными оцениваемыми критериями были распространенность, тяжесть и субъективные симптомы (зуд и нарушение сна) atopической экземы, оцениваемые с помощью шкалы SCORAD. Спустя 2 мес балльная оценка тяжести atopического дерматита по шкале SCORAD уменьшилась в обеих лечебных группах по сравнению с контрольной ($p = 0,002$). Так, оценка по шкале составляла 16 баллов перед началом исследования и уменьшилась в группе *B. lactis* Bb-12 до 0, а в группе

Таблица. Рекомендации женщинам во время беременности и после родов по профилактике atopии у ребенка [34]

Рекомендация	Уровень доказательности	Описание
Диета	I–II2	Отсутствие обоснованности строгой диеты и избегания контакта с аэроаллергенами
Исключение контакта с аэроаллергенами	I	
Длительное грудное вскармливание	II2	Отсутствие доказательств предотвращения atopии, отсрочка начала заболевания
Применение пробиотиков	I	Отсрочка начала заболевания

Примечание. I — хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования; II2 — хорошо организованные когортные исследования или аналитические исследования типа случай-контроль, проведенные более чем в одном центре.

* Статистический параметр «number needed to treat» (NTT) — число пациентов, которое надо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода (в данном случае, развития atopической экземы).

L. rhamnosus GG — до 1, по сравнению с 13 баллами в контрольной группе [35].

В последнем исследовании с аналогичным дизайном 230 детей, страдающих атопическим дерматитом или атопической экземой и предполагаемой непереносимостью коровьего молока, получали либо *L. rhamnosus* GG либо плацебо в течение 4 нед. После окончания исследования у 120 детей была проведена двойная слепая плацебоконтролируемая проба на переносимость коровьего молока. Как оказалось, не было отмечено статистически значимых различий в изменении оценки по шкале SCORAD между исследуемыми группами непосредственно после окончания лечения и через 4 нед. Однако у детей, сенсибилизированных к белку коровьего молока (наличие специфических IgE), применение лактобактерий привело к более выраженному снижению оценки по шкале SCORAD, чем в группе плацебо (на 26 и 20 баллов, соответственно; $p = 0,036$), от исходного визита до оценки через 4 нед после завершения лечения [36]. Результаты этого исследования свидетельствуют, что у детей с клиникой атопической экземы применение *L. rhamnosus* GG облегчает симптомы заболевания именно в случае IgE-зависимой формы заболевания.

Профилактика инфекций дыхательных путей и ЖКТ

Инфекции дыхательных путей и ЖКТ по-прежнему остаются актуальной проблемой у детей, посещающих детские коллективы. Так, у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, риск развития инфекций дыхательных путей и ЖКТ по сравнению с «домашними» детьми выше в 1,5–3,0 раза [37, 38]. Считается, что прием пробиотиков может улучшить иммунные свойства макроорганизма, особенно устойчивость к инфекционным заболеваниям дыхательной системы и ЖКТ.

Первое исследование, посвященное эффективности применения пробиотиков для профилактики инфекций дыхательных путей и ЖКТ, было опубликовано в 2001 г. [39]. В многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное в Финляндии, включали здоровых детей ($n = 571$) в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст — 4,6 года), посещающих детские центры дневного пребывания [39]. Дети были рандомизированы на получение молока, обогащенного *L. rhamnosus* GG на протяжении 7 мес в осенне-зимне-весенний период или на прием такого же по составу молока, но без пробиотика. Оказалось, что в группе детей, получавшей *L. rhamnosus* GG, отмечалось меньшее количество дней отсутствия в детском саду по болезни (соответственно, 4,9 и 5,8; $p = 0,03$), меньше случаев развития инфекций дыхательных путей (97 и 123; $p = 0,05$), ниже (на 17%) была частота осложненных случаев инфекций дыхательных путей, в том числе инфекций нижних отделов респираторного тракта. Кроме этого, детям основной группы по сравнению с контрольной реже требовалось проведение антибиотикотерапии по поводу острого среднего отита, острого синусита, острого бронхита или пневмонии (111 и 140 случаев, соответственно; $p = 0,03$). Период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей был продолжительнее в группе применения лактобактерий по сравнению с контролем (5 и 4 нед; $p = 0,03$). В то же время не отмечено достоверных различий в дли-

тельности периода ремиссии симптомов поражения ЖКТ (25 и 24 нед; $p = 0,2$) [39].

В исследовании, проведенном в Хорватии, была продемонстрирована профилактическая эффективность *L. rhamnosus* GG. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования дети ($n = 281$), посещающие детские центры дневного пребывания, были рандомизированы на получение в течение 3 мес ферментированного молочного продукта, обогащенного *L. rhamnosus* GG, или такого же молочного продукта, но без лактобактерий. Оказалось, что применение *L. rhamnosus* GG снижает риск развития инфекций верхних дыхательных путей на 34%, заболеваний, продолжающихся более 3 дней, — на 43%, уменьшает количество дней с симптомами инфекции дыхательных путей ($p < 0,001$). Не было выявлено влияния употребления лактобактерий на снижение риска развития инфекций нижних дыхательных путей, инфекций ЖКТ, эпизодов рвоты и эпизодов диареи [40]. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование *L. rhamnosus* GG в качестве эффективной меры профилактики инфекций верхних дыхательных путей у детей, посещающих детские коллективы.

Первые месяцы жизни являются критическими для формирования иммунной системы ребенка, и вместе с этим представляют собой «окно» для проведения мероприятий по снижению риска заболеваний. Существует гипотеза, что определенные штаммы пробиотических микроорганизмов могут ускорить созревание иммунной защиты слизистых оболочек у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приняло участие 72 ребенка в возрасте до 1-го года, находившихся на раннем искусственном вскармливании [41]. Дети получали молочную смесь, обогащенную *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12, или смесь с добавлением плацебо на протяжении первого года жизни. На 3, 7 и 12 мес жизни исследовалось общее количество клеток, секретирующих IgA, и количество клеток, секретирующих специфичные к коровьему молоку IgA. В конце первого года жизни проводился анализ сывороточных концентраций IgA-индуцирующего цитокина — трансформирующего фактора роста β_2 и растворимого рецептора sCD14. Количество клеток, секретирующих специфичные к коровьему молоку IgA, было выше у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,045$). В возрасте 12 мес средние сывороточные концентрации sCD14 составили 1479 пг/мл у детей, получавших пробиотики, и 1291 пг/мл у детей, получавших плацебо ($p = 0,046$). Таким образом, добавление к искусственному питанию детей 1-го года жизни пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 в момент введения в рацион коровьего молока приводит к более выраженной продукции специфичных для коровьего молока IgA, что может быть следствием повышенного образования растворимого рецептора sCD14.

Еще в одном РКИ, проведенном в Финляндии, оценивалась эффективность одновременного применения двух пробиотических штаммов (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12) в снижении риска возникновения инфекционных заболеваний у детей в возрасте до 1-го года [42]. В исследование включались дети, которым потребовался перевод на искусственное вскармливание, в возрасте до 2 мес.

Дети получали либо детскую молочную смесь, обогащенную пробиотиками *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12, либо молочную смесь без пробиотиков ежедневно до достижения ими возраста 12 мес. Основными оцениваемыми в ходе исследования параметрами были частота возникновения инфекций в раннем детском возрасте (до 7 мес) и частота рецидивирующих инфекций (3 и более) на первом году жизни. На протяжении первых 7 мес жизни острый средний отит перенесли 7 из 32 детей (22%), получавших пробиотики, и 20 из 40 в группе плацебо (снижение риска на 66%; $p = 0,014$); антибиотики назначались 10 (31%) и 24 (60%) детям, соответственно (снижение риска на 48%; $p = 0,015$). В течение первого года жизни у 9 (28%) детей в группе пробиотиков и у 22 (55%) — в группе плацебо отмечались рецидивирующие инфекции дыхательных путей (снижение риска на 49%; $p = 0,022$) [42]. Таким образом, *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 могут рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства снижения частоты возникновения острого среднего отита, рецидивирующих инфекций дыхательных путей и использования антибиотиков у детей первого года жизни.

Влияние использования *B. lactis* Bb-12 на риск возникновения острых инфекционных заболеваний было изучено у здоровых детей первого года жизни [43]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 109 детей в возрасте 1-го мес были рандомизированы на получение

B. lactis Bb-12 ($n = 55$) или плацебо ($n = 54$) до достижения ими 8-месячного возраста. В ходе исследования регистрировались: тип вскармливания ребенка, использование пустышки, особенности режима кормлений, применение лекарственных средств, все признаки и симптомы острых инфекционных заболеваний. Исходные характеристики двух групп пациентов так же, как и продолжительность исключительно грудного вскармливания, были сопоставимыми. В ходе исследования не зарегистрировано статистически значимых различий между сравниваемыми группами в частоте возникновения симптоматики со стороны ЖКТ, частоте развития острого среднего отита или использования антибиотиков. В то же время меньшее число эпизодов инфекций дыхательных путей было отмечено у детей, получавших *B. lactis* Bb-12 по сравнению с контрольной группой (65 и 94%; снижение риска на 31%; $p = 0,014$) [43]. Таким образом, результаты данного исследования еще раз подтвердили профилактическую эффективность пробиотиков (а именно *B. lactis* Bb-12) в отношении инфекций дыхательных путей.

Профилактика кариеса

У *L. rhamnosus* GG продемонстрированы антагонистические эффекты в отношении многих патогенных микроорганизмов, включая *Streptococcus mutans*. *S. mutans* играет главную роль в разрушении зубов, переводя сахарозу в молочную кислоту. Кислая среда, создаваем

НОВИНКА! СПЕЦИАЛЬНЫЙ ПРОБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3-Х ЛЕТ



Лекарственное средство
Регистрационное удостоверение
№ ЛСР-009020/10 от 31.08.2010г

- **Бифиформ® Кидс** - лекарственное средство для профилактики и лечения дисбактериозов и желудочно-кишечных расстройств у детей с 3-х лет
- **Бифиформ® Кидс** - содержит хорошо изученные лактобактерии LGG*, бифидобактерии и витамины группы В
- **Бифиформ® Кидс** - в виде жевательных таблеток, удобных для приема малышей

*Более 400 исследований по всему миру, J. Vanderhoof MD, E.M. Qugley 2008

мая в ротовой полости, является причиной уязвимости высокоминерализованной зубной эмали [44]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивалась эффективность молока, обогащенного *L. rhamnosus* GG, в сравнении с обычным молоком в профилактике развития кариеса у детей [45]. В исследование было включено 594 ребенка в возрасте от 1 до 6 лет. Дети получали молоко с *L. rhamnosus* GG или обычное молоко 5 дней в нед на протяжении 7 мес. Состояние здоровья полости рта детей оценивалось на исходном визите и в конце исследования с использованием критериев ВОЗ. Риск развития кариеса рассчитывался на основании клинических и микробиологических данных, включающих определение количества *S. mutans* в зубной бляшке (массе из бактерий, остатков эпителиальных клеток и полимеров слюны, прикрепляющейся к эмали зуба) и слюне. Оказалось, что в группе, получавшей *L. rhamnosus* GG, в конце исследования отмечалось меньшее количество случаев кариеса и определялась меньшая степень колонизации *S. mutans*. Установлено, что *L. rhamnosus* GG снижает риск развития кариеса на 44% ($p = 0,01$), причем этот эффект был наиболее выражен у детей в возрасте от 3 до 4 лет [45]. Таким образом, молоко, содержащее пробиотик *L. rhamnosus* GG, может оказывать положительный эффект на здоровье полости рта у детей.

Безопасность пробиотиков

Большинство известных на настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов являются частью нормальной микрофлоры организма млекопитающих или присутствуют в пищевых продуктах, уже потребляемых несколькими поколениями людей во всем мире. В этой связи эксперты ВОЗ, Управления по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA, США) и Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству при ООН (FAO) подчеркивают, что пробиотики в целом считаются безопасными и имеют так называемый GRAS статус (Generally Regarded As Safe). Наличие последнего означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [46].

Не было зарегистрировано случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями, однако имеется несколько публикаций, описывающих случаи возникновения системных инфекций (эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония), вызванных лактобактериями, у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими

заболеваниями или серьезными нарушениями со стороны иммунной системы [47–53]. Предрасполагающими факторами возникновения системных инфекций при применении пробиотиков были выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, предшествующее хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности являлись тяжелые основные заболевания [49].

В течение 5 лет (1995–2000 гг.) в Финляндии проводилась национальная программа мониторинга безопасности пробиотиков, целью которой была оценка возможного влияния увеличения применения пробиотиков (в частности, *L. rhamnosus* GG) на частоту возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Данный штамм лактобактерий широко используется в Финляндии как пробиотик с 1990 г. Оказалось, лактобактерии были выделены в 0,02% случаев всех бактериологических исследований крови и в 0,2% случаев всех исследований крови с положительным результатом. Не было отмечено тенденций, свидетельствующих о росте частоты возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Средняя частота бактериемии составила 0,3 случая на 100 тыс. жителей в год. Идентификация на уровне штаммов проведена в 66 случаях бактериемии, вызванной лактобактериями, и 48 штаммов были действительно микроорганизмами семейства *Lactobacillus*, из них 26 штаммов — *L. rhamnosus* и 11 изолятов — идентичные штамму *L. rhamnosus* GG. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что увеличение применения пробиотика *L. rhamnosus* GG не привело к росту частоты возникновения бактериемий, вызванных лактобактериями [54].

Заключение

Итоги хорошо организованных РКИ и мета-анализы их результатов свидетельствуют об эффективности пробиотического штамма *L. rhamnosus* GG в терапии детей с острой диареей, в профилактике нозокомиальных инфекций (в т.ч. нозокомиальной диареи), антибиотик-ассоциированной диареи, инфекций дыхательных путей, кариеса, в профилактике и лечении атопической экземы. Пробиотик *B. lactis* Bb-12 оказался эффективным для профилактики инфекций дыхательных путей, кишечных колик у детей раннего возраста, профилактики и лечения атопической экземы. Благоприятный профиль безопасности лакто- и бифидобактерий позволяет широко применять данные пробиотические микроорганизмы практически у всех категорий пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. — Cordoba, Argentina, 2001. — С. 1–34.
2. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics // Arab. J. Gastroenterology. — 2009; 10 (1): 33–42.
3. Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R. et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition // Am. J. Clin. Nutr. — 2001; 73 (2): 365–73.
4. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2006; 15 (4): 558–62.
5. Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract — mechanism and clinical consequences // Nahrung. — 1987; 31 (5–6): 507–17.
6. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C. et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1987; 31 (8): 1231–3.
7. Gorbach S.L., Goldin B.R. *Lactobacillus* strains and methods of selection // US Patent. N 4839281.
8. Conway P.L., Gorbach S.L., Goldin B.R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells // J. Dairy. Sci. — 1987; 70 (1): 1–12.
9. Reid G., Jass J., Sebulski M.T. et al. Potential uses of probiotics in clinical practice // Clin. Microbiol. Rev. — 2003; 16 (4): 658–72.

10. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000; 30: 54–60.
11. Shornikova A.V., Isolauri E., Burkanova L. et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea // *Acta. Paediatr.* — 1997; 86 (5): 460–5.
12. Raza S., Graham S.M., Allen S.J. et al. Lactobacillus GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995; 14 (2): 107–11.
13. Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 2002; 47 (11): 2625–34.
14. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M. et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 2002; 109 (4): 678–84.
15. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N. et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004; 79 (2): 261–7.
16. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z. et al. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // *J. Pediatr.* — 2001; 138 (3): 361–5.
17. Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H. et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics.* — 2010; 125 (5): e1171–7.
18. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1993; 22: 563–77.
19. Plummer S., Weaver M., Dee P. et al. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea // *Int. Microbiol.* — 2004; 7 (1): 59–62.
20. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* — 2002; 324 (7350): 1361.
21. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // *Pediatrics.* — 1999; 104 (5): e64.
22. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J. Pediatr.* — 1999; 135 (5): 564–8.
23. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *CMAJ.* — 2006; 175 (4): 377–83.
24. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.* — 2006; 149 (3): 367–72.
25. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007; (2): CD004827.
26. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* — 2004; 4 (4): 270–5.
27. Schmidt W.P. Model of the epidemic of childhood atopy // *Med. Sci. Monit.* — 2004; 10 (2): HY5.
28. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2003; 3 (1): 15–20.
29. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis // *J. Pediatr.* — 2004; 145 (5): 612–6.
30. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1997; 99 (2): 179–85.
31. Research suggests potential role for probiotics in treating allergy // *Infect. Dis. Childr.* — 2003; 3: 72.
32. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003; 361 (9372): 1869–71.
33. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2002; 109 (1): 119–21.
34. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD) / American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines» // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004; 50 (3): 391–404.
35. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* — 2000; 30 (11): 1604–10.
36. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T. et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial // *Allergy.* — 2005; 60 (4): 494–500.
37. Collet J.P., Burtin P., Gillet J. et al. Risk of infectious diseases in children attending different types of day-care setting // *Respiration* 1994; 61 (Suppl. 1): 16–9.
38. Nafstad P., Hagen J.A., Oie L. et al. Day care centers and respiratory health // *Pediatrics.* — 1999; 103: 753–8.
39. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // *BMJ.* — 2001; 322 (7298): 1327.
40. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S. et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Nutr.* — 2010; 29 (3): 312–6.
41. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants // *Pediatr. Res.* — 2006; 60 (2): 221–4.
42. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Nutr.* — 2009; 101 (11): 1722–6.
43. Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy // *Br. J. Nutr.* — 2010; 24: 1–7.
44. Loesche W.J. Microbiology of dental decay and periodontal disease. In: Baron's Medical Microbiology (4th Ed). — University of Texas Medical Branch, 1996.
45. Nase L., Hatakka K., Savilahti E. et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children // *Caries. Res.* — 2001; 35 (6): 412–20.
46. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation)/Working Group. London, Ontario, Canada, 2002.
47. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C. et al. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism // *Clin. Microbiol. Infect.* — 1999; 5: 290–2.
48. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H. et al. Liver abscess due to a Lactobacillus rhamnosus strain indistinguishable from L. rhamnosus strain GG // *Clin. Infect. Dis.* — 1999; 28: 1159–60.
49. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S. et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG // *Clin. Infect. Dis.* — 2004; 38 (1): 62–9.
50. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // *Pediatrics.* — 2005; 115 (1): 178–81.
51. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E. et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (3): 278–80.
52. Robin F., Paillard C., Marchandin H. et al. Lactobacillus rhamnosus meningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *J. Clin. Microbiol.* — 2010; 48 (11): 4317–9.
53. Luong M.L., Sareyyupoglu B., Nguyen M.H. et al. Lactobacillus probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive Lactobacillus infection? // *Transpl. Infect. Dis.* — 2010; 12 (6): 561–4.
54. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H. et al. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland // *Clin. Infect. Dis.* — 2002; 35 (10): 1155–60.