

УДК 616.34-008.314.4-084-085:615.246.8

Ж.А. АЛДАШЕВА

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКА *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG* В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



*В данном обзоре представлены сведения об эффективном использовании наиболее изученного вида пробиотического микроорганизма *Lactobacillus rhamnosus GG*. Представлены результаты многочисленных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований и метаанализов, подтверждающих эффективность и безопасность использования *L. rhamnosus GG* для лечения и профилактики острой диареи различной этиологии у детей и взрослых. Определено место *L. rhamnosus GG* в лечении и профилактике инфекций дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта; рассмотрено лечебно-профилактическое действие его при аллергических состояниях и других нозологических формах.*

Ключевые слова: диарея, дисбиоз, нозокомальные инфекции, желудочно-кишечный тракт, атопический дерматит, пробиотики, *L. rhamnosus GG*, Нормобакт L.

Одними из выдающихся достижений конца XX века были полученные сведения о роли симбионтной микрофлоры для жизнедеятельности организма человека. Это послужило основанием для разработки и начала реализации в жизнь концепции «пробиотики и функциональное питание».

Впервые термин «пробиотик» был предложен в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell как «антоним» антибиотика. Они подразумевали под пробиотиками микробные метаболиты, обладающие способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов [1]. В 1974 г. Parker пробиотиками обозначал микробные препараты, которые обладают способностью регулировать микробную экологию кишечника. Согласно его определению, пробиотики – это микроорганизмы или их компоненты, способные поддерживать баланс кишечной микрофлоры.

Идея использования полезных для человека живых микроорганизмов для восстановления нормального функционирования пищеварительного тракта принадлежит лауреату Нобелевской премии И.И. Мечникову. Он полагал, что с возрастом в нижних отделах кишечника накапливаются большие количества гнилостных бактерий, продукты жизнедеятельности которых начинают оказывать на организм токсический эффект. С целью уменьшения количества этих бактерий Мечников еще в 1907 г. предложил ежедневно употреблять большие количества живых кисломолочных продуктов.

Согласно определению ВОЗ, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье человека [2].

Современные пробиотики должны соответствовать следующим требованиям:

- натуральное происхождение;
- высокий колонизирующий потенциал;
- устойчивость к действию соляной кислоты, желчи и антибиотиков;

- высокая адгезия к эпителию слизистой оболочки;
- стабильные характеристики в клиническом и технологическом плане;
- эффективность, доказанная многочисленными рандомизированными контролируемыми клиническими исследованиями;
- безопасность.

Механизм стимуляции роста нормальной микрофлоры пробиотиками заключается в ингибировании роста патогенной микрофлоры путем продукции антимикробных субстанций; конкуренции с ними за рецепторы адгезии и питательные вещества; активации иммунокомпетентных клеток; стимуляции роста эндогенной микрофлоры в результате продукции витаминов и других ростостимулирующих факторов; нормализации pH; нейтрализации токсинов; изменении микробного метаболизма, проявляющегося в повышении или снижении активности ферментов.

Несмотря на «теоретически» грамотную разработку пробиотических препаратов, далеко не все из них оказываются эффективными на практике. Проведенные многочисленные клинические исследования пробиотиков свидетельствуют о наличии у них целого ряда положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее конкретный профилактический и лечебный эффект может быть приписан только определенному штамму, доказательство эффективности применения которого были получены в адекватных контролируемых клинических исследованиях, и данный эффект не должен переноситься на другие штаммы этого же вида [3].

Основные пробиотики – это бифидо- и лактобактерии, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека [3, 4]. В данной публикации речь пойдет о представителе рода *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), который является одним из наиболее изученных штаммов пробиотических микроорганизмов с установленными положительными эффектами на здоровье человека [5, 6].

Контакты: Алдашева Жанат Ахметовна, канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии КазМУНО, г. Алматы. Тел.: +7 701 7320105, e-mail: zhanna_ald@mail.ru

Contacts: Zhanat Akhmetovna Aldasheva, PhD, Department of Gastroenterology of the Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c. Ph.: +87017320105, e-mail: zhanna_ald@mail.ru

1. Характеристика *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)

Штамм LGG относится к роду *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). Штамм *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG) был выделен из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентован в 1985 г. Sherwood Gorbach и Barry Goldin. Символы GG в наименовании штамма взяты от первых букв их фамилий [7].

Lactobacillus rhamnosus – вид гр (+) анаэробов неспорообразующих бактерий. В своем патенте, а также в дальнейших публикациях Gorbach и Goldin отмечают, что данный штамм является устойчивым к воздействию кислоты желудочного сока и желчи, и поэтому после перорального введения бактерии достигают толстой кишки живыми. LGG обладает высокой адгезивной способностью к эпителию слизистой кишки. Продуцирует молочную кислоту [8, 9]. Являясь естественным представителем микрофлоры кишечника, LGG не конкурирует с другими бактериями-комменсалами, не вытесняет другие виды лактобактерий. Кроме того, в исследовании *in vitro* показано положительное влияние LGG на адгезию бифидобактерий [10].

В настоящее время штамм LGG входит в состав целого ряда пробиотических и кисломолочных продуктов, распространенных в различных странах. В 2013 г. в Республике Казахстан зарегистрирована биологически активная добавка Нормобакт L, которая является сочетанием пробиотиков (живые молочнокислые бактерии LGG в дозе 4×10^9 КОЕ) и пребиотиков (фруктоолигосахариды – 800 мг). Данный продукт рекомендуется применять при диарее, дисбиозе кишечника, во время или после курса лечения антибиотиками, при пищевой аллергии, при длительной профилактике атопического дерматита у детей самого младшего возраста.

Нормобакт L выпускается в виде саше, что позволяет его применять у детей с грудного возраста. Назначается детям с 1 месяца до 3 лет по 1 саше в день, детям с 3 лет и взрослым – по 1-2 саше в день в течение 10-14 дней. Перед употреблением содержимое саше необходимо растворить в воде, йогурте или молоке. Препарат является высокоочищенным, не содержит белков коровьего молока, глютен, сахарозы, лактозы, поэтому может назначаться пациентам с непереносимостью данных веществ.

Повышенный интерес исследователей к штамму LGG во всем мире привел к появлению широкого спектра клинических и экспериментальных исследований. На сегодняшний день опубликовано более 600 научных работ, подтверждающих целый ряд положительных лечебных эффектов LGG на организм человека и их роль в профилактике ряда состояний.

2. Влияние LGG на иммунный ответ организма

Значительное количество исследований посвящено изучению влияния LGG на иммунный ответ. Специальной Комиссией Международного Биологического Института в Европе по Питанию и Иммунитету Человека (The ILSI Europe Nutrition and Immunity Task Force) были опубликованы показатели, идентифицирующие иммуномодулирующий эффект принимаемых внутрь продуктов/препаратов [11]. Клиническими показателями влияния на иммунную систему являются:

- динамика заболеваемости;

- модуляция вакцинального ответа (уровень выработки вакциносpezifических антител);

- общий уровень выработки антител, а также патоген-специфических антител;

- формирование толерантности к антигенам;

- степень алергизации организма.

Комиссией особо отмечается, что истинным тестом эффективности принимаемого продукта, улучшающего иммунные функции, является изменение частоты эпизодов заболеваний, тяжести и длительности симптомов инфекции, так как это является конечным результатом, имеющим наибольшую медицинскую значимость. Так как штамм LGG является самым изученным пробиотиком в мире, все перечисленные характеристики были описаны для него.

2.1. LGG в лечении и профилактике острой диареи

Большое количество исследований с LGG посвящено проблеме предотвращения желудочно-кишечных инфекций, в частности диареи. В исследовании, проведенном в Польше, дети, госпитализированные в гастроэнтерологическое отделение с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), были рандомизированы по группам, получавшим LGG (10^9 КОЕ 2 р. в день) и плацебо. Прием LGG снизил частоту эпизодов острой диареи (6,7% в группе, принимавшей LGG, против 33,3% – плацебо; $p=0,0002$). Также случаи гастроэнтерита, вызванные ротавирусом, встречались гораздо реже (16,7% в группе плацебо по сравнению с 2,2% в группе LGG, $p=0,02$) [11]. В другом плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся в Перу, LGG в капсулах ($3,7 \times 10^{10}$ КОЕ в день) назначался детям в течение 15 месяцев. Заболеваемость острой диареей в группе LGG была ниже, чем в группе плацебо (5,21 против 6,2 эпизода/год, $p=0,028$). А также в группе LGG эпизодов аденовирусной инфекции было меньше в сравнении с группой плацебо (8 против 19, $p=0,03$) [13].

Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания проведено крупномасштабное исследование по применению LGG для лечения острой диареи у 287 детей в возрасте от 12 до 36 месяцев из различных стран. Одна группа детей получала только регидратационную терапию, другая – дополнительно получала LGG. На фоне применения лактобактерий отмечалось сокращение длительности диареи в среднем на 14 часов, а у детей с ротавирусной инфекцией – на 20 часов, а также сокращались сроки пребывания в стационаре и вероятность длительности персистенции [14]. Подобные результаты были получены из ряда других плацебо-контролируемых исследований, где опытные группы получали LGG в дозировках не менее 10^9 КОЕ. В одном из них средняя продолжительность заболевания была существенно меньше ($p<0,001$) среди детей, получавших LGG (78,5 ч), чем в контроле (115,0 ч). Через 1 день после начала приема пробиотика LGG частота стула снизилась ($p<0,001$) [15].

Существуют два исследования, подтверждающие влияние приема LGG на заболеваемость острой диареей среди взрослых путешественников. В первом исследовании 820 туристам, выезжающим в регионы с высоким риском заболеваемости острой диареей, выдавались LGG (2×10^9 КОЕ в день) или плацебо [16]. Прием пробиотика снижал

эпизоды острой диареи (24% против 40% в группе плацебо, $p=0,04$). Во втором исследовании смешанные группы взрослых ($n=245$) получали либо LGG (2×10^9 КОЕ в день), либо плацебо. Острая диарея в группе, принимавшей LGG, была ниже, чем в группе контроля (3,9% против 7,4%, $p=0,05$) [17].

Помимо лечебного эффекта при острой диарее использование LGG эффективно и для профилактики. В 2010 г. в журнале «Pediatrics» были опубликованы результаты крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного изучению эффективности LGG в профилактике нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательных путей у 742 детей в возрасте от 1 до 18 лет. В группе, где назначался LGG ($n=376$), отмечалось снижение относительного риска развития нозокомиальной инфекции ЖКТ и дыхательной системы (на 40% и на 62% соответственно) по сравнению с контролем ($n=366$) [18].

Как известно, антибиотик-ассоциированная диарея является частой, нередкой тяжелой лекарственной реакцией антибактериальной терапии [19]. В связи с чем применение пробиотиков для лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи обосновано с точки зрения патогенеза данного состояния [20]. При назначении LGG стимулируется местный иммунитет слизистой оболочки кишечника, заключающийся в синтезе IgA, IgG; в высвобождении интерферона; в выработке соединений, обладающих антимикробной активностью и препятствующих прилипанию энтеропатогенной флоры к эпителию кишечной стенки [21]. Согласно результатам метаанализа, посвященного оценке роли различных пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей, было показано, что использование LGG снижает риск развития диареи более чем на 70% [22]. Согласно двум другим метаанализам наиболее перспективными пробиотиками в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей, являются LGG и дрожжевой грибок *S. Boulardii* [23, 24].

В исследовании Vanderhoof J.A. и соавт. 202 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 10 лет, которые получали антибиотики, были рандомизированы на применение LGG и плацебо в течение 2 недель с момента начала антибактериальной терапии. Использование LGG одновременно с антибиотиками привело к сокращению частоты развития диареи (8% против 26% в группе плацебо) [25].

2.2. LGG в лечении респираторной инфекции и аллергии

Влияние LGG на снижение заболеваемости респираторными инфекциями изучалось в ряде исследований. 513 детей из 18 учреждений Финляндии были разделены случайным образом на две группы, одна из которых употребляла молоко, обогащенное LGG (10^8 КОЕ в день), в дневное время 5 дней в неделю в течение 7 месяцев. Вторая группа – плацебо. Дети первой группы не подвергались симптомам респираторных заболеваний дольше на 1 неделю от начала исследования (4 недели против 5 недель, $p=0,03$) и у них наблюдалось меньше эпизодов осложнений, таких как воспаление среднего уха (относительная разница между группами – 17%), и для лечения инфекций

дыхательных путей антибиотики применялись реже на 19% [26]. В другом двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди 139 детей, принимавших 100 мл ферментированного молочного продукта с добавлением LGG (10^9 КОЕ в день), инфекционные респираторные заболевания встречались реже, чем в группе плацебо (43% против 67,6%, $p<0,001$). Причем у детей из группы плацебо чаще наблюдались эпизоды ЖКТ инфекций (22,5% против 14,4%, $p=0,079$) [27].

Согласно одной из гипотез, причиной частого распространения атопических дерматитов, бронхиальной астмы являются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Так, у таких лиц было обнаружено повышенное содержание клостридий и снижено содержание бифидобактерий в стуле [28, 29, 30]. Показано, что применение лакто- и бифидобактерий может стимулировать противовоспалительный и противоаллергический ответ, что, вероятно, обусловлено их способностью компенсировать нарушения состава микрофлоры и нормализовать проницаемость стенки кишечника [31, 32]. Установлено, что пробиотики усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку цитокинов, связанных с аллергическим воспалением [33].

Существует ряд клинических исследований, посвященных оценке лечебного и профилактического эффекта пробиотика LGG при аллергии. В одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 62 пары (матери и дети) с высоким риском возникновения атопии. Было показано, что назначение LGG и *B. lactis*Bb-12 женщинам во время беременности и кормления грудью на 68% снижало риск возникновения у ребенка атопической экземы в течение первых двух лет жизни по сравнению с плацебо (15% и 47% соответственно, $p=0,01$). Было установлено, что более выраженный эффект от применения пробиотиков матерями отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, принимавших пробиотики во время беременности и лактации, уровень противовоспалительного цитокина (трансформирующего фактора роста $\beta 2$) в молоке был повышенным [34].

Применение пробиотиков во время беременности и грудном вскармливании включено в «Рекомендации по ведению пациентов с атопическим дерматитом», разработанные Американской Академией дерматологии, и имеет самый высокий уровень доказательности – I [35, 36].

Гореловой Е.А. было обследовано 106 детей в возрасте от 1 до 17 лет с респираторными вирусными инфекциями (РВИ) в сочетании с атопическим дерматитом. Контрольную группу составляли 50 детей с РВИ безотягощающего аллергического фона. Всем пациентам, помимо регидратационной и антигистаминной терапии, назначался пробиотик Нормобакт L (LGG + фруктоолигосахариды). Было установлено, что течение РВИ у таких детей характеризуется более тяжелым и длительным диарейным синдромом и более выраженным нарушением состава кишечной микрофлоры, чем у детей с РВИ без аллергии. Включение в комплексное лечение и реабилитацию этих детей Нормобакта сокращало сроки выздоровления, улучшало отдаленные исходы заболевания, эффективно предупреждало нарастание дисбиоза, а также обеспечи-

вало профилактику прогрессирования и рецидивирования атопического дерматита. Снижение относительного риска обострения атопического дерматита составило 52,3%; абсолютного риска – 0,43; а среднее число больных, которых необходимо лечить, чтобы обеспечить профилактику рецидивов и прогрессирования атопического дерматита, составляет 2,3 [37].

2.3. LGG при заболеваниях органов пищеварения

Как известно, при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) повреждается слизистая оболочка ЖКТ и ведет к образованию эрозий и язв. Проводились различные исследования, изучающие защитное влияние кисломолочных продуктов на вызванные индометацином изменения проницаемости слизистой оболочки. Так, в исследовании Gottell and M. и соавт. 16 взрослым пациентам, принимающим НПВП, был назначен кисломолочный напиток с добавлением живых или дезактивированных высокой температурой культуры LGG, *L. Helveticus* и *L. acidophilus* ($>10^7$ КОЕ каждой). В случайном порядке были проведены 4 теста на проницаемость слизистой оболочки – базовой, после приема индометацина, после приема индометацина и после употребления кисломолочного напитка с живыми культурами в течение 5 дней, а также после употребления кисломолочного напитка с дезактивированными культурами в течение 5 дней. Желудочная проницаемость определялась путем измерения сахара в моче, а кишечная – измерением выделения лактулозы/маннитола. Индометацин значительно повышал как желудочную, так и кишечную проницаемость. Кисломолочный напиток с живыми культурами LGG существенно снижал аномальную проницаемость слизистой желудка. Напиток, содержащий дезактивированные культуры, не оказывал никакого влияния [38].

Исследование, проводившееся среди пациентов с болезнью Крона ($n=4$), выявило, что ежедневное употребление LGG в течение 6 месяцев существенно снижало кишечную проницаемость [39]. В другом исследовании у пациентов с болезнью Крона прием LGG снизил выделение воспалительных цитокинов через PBMC in vivo [40].

Ряд плацебо-контролируемых исследований показал эффективность применения LGG у больных, получавших эрадикационную терапию по поводу HP-ассоциированных гастропатий. Было установлено, что добавление LGG ($6,0 \times 10^9$ КОЕ) к эрадикационной терапии в течение 2 недель у пациентов опытной группы приводило к значительно редкому появлению таких побочных эффектов антибактериальной терапии, как вздутие, диарея, нарушение вкусовых ощущений, чем в группе плацебо. Так, в исследовании Atmuzzi и соавт. общий подсчет переносимости лечения показал существенную положительную тенденцию в пользу LGG ($p=0,03$) [41]. В другом исследовании [42] этот показатель составил ($p=0,04$). В исследовании Szajewska H. и соавт. у детей с HP-ассоциированными поражениями желудка при добавлении в диету LGG риск возникновения диареи при лечении антибиотиками был ниже, чем в контрольной группе (6% против 20%) [43].

Частым проявлением заболеваний органов пищеварения и других систем является запор. Для борьбы с

запором широко применяются кисломолочные бактерии. В исследованиях, проведенных в Японии, ежедневное употребление молочных продуктов с добавлением LGG увеличило частоту дефекаций и способствовало устранению дискомфорта, связанного с дефекацией. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению вязкости фекалий и снижению содержания аммиака [44]. LGG увеличивал слабительный эффект пищевых волокон (фруктоолигосахаридов) и снижал кишечный дискомфорт от их приема. Такой же эффект наблюдался в исследованиях влияния LGG с применением лактулозы [45].

В настоящее время в дополнение к генетическому происхождению и аутоиммунной природе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (болезнь Крона, НЯК, дивертикулит) обсуждается и роль кишечной микрофлоры в развитии этих заболеваний [46]. Считается, что ВЗК вызываются агрессивной аутоиммунной реакцией на бактерии в просвете кишечника. Эта реакция характеризуется цитокиновым паттерном типа Th1. Есть положительные результаты в исследовании с участием детей с легкой и средней формой тяжести болезни Крона, которым назначался LGG. Результаты исследования показали значительное улучшение клинической активности, а также увеличение проходимости кишечника [47]. Были также получены предварительные положительные результаты в поддержании ремиссии среди больных дивертикулитом [48]. В пилотном исследовании Friedman и соавт. по лечению трудноизлечиваемых форм дивертикулита было показано положительное воздействие при совместном применении капсул LGG с антибиотиками [49].

Получены положительные результаты в поддержании ремиссии, схожие с месалазином в исследовании, проводившемся среди 187 пациентов с неактивной формой НЯК. Одна из групп принимала LGG в течение 1 года [50].

Получены предварительные положительные результаты по лечению муковисцидоза с использованием LGG. В одном пилотном исследовании было обнаружено, что LGG уменьшает воспаление в ЖКТ у детей с муковисцидозом. В отличие от контрольной группы у этих детей отмечалось снижение концентрации колюпротектина и окиси азота через 4 недели приема LGG [51]. Дальнейшие исследования показали, что ежедневный прием LGG в течение 6 месяцев значительно снижает частоту легочных инфекций и госпитализаций [52]. Результаты данного исследования показывают взаимосвязь между кишечным воспалением и воспалением дыхательных путей.

ВЫВОДЫ

Результаты многочисленных исследований, в том числе РКИ, метаанализов свидетельствуют об эффективности применения пробиотического штамма LGG в лечении и профилактике многих заболеваний, в особенности острой диареи у детей и взрослых, инфекций дыхательных путей, аллергических состояний и многих заболеваний органов пищеварения, в том числе таких тяжелых, как НЯК, болезнь Крона, муковисцидоз. Благоприятный профиль безопасности штамма LGG в препарате Нормобакт L, отсутствие побочных эффектов позволяют использовать его в широкой клинической практике.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получала гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке АО «Химфарм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Lilly D.M., Stilwell R.H. probiotics growth-promoting factors produced by microorganisms // Science. – 1965. – Vol. 147. – P. 747-748
- 2 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. – P. 1-34
- 3 World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics // Arab. J.Gastroenterology. – 2009. – Vol. 10(1). – P. 33-42
- 4 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. – Vol. 73(2). – P. 365-373
- 5 Salminen S., Benno Y., Vos W. Intestinal colonization, microbiota and future probiotics? // Asia Pac J Clin.Nutr. – 2006. – Vol. 15(4). – P. 558-562
- 6 Карсыбекова Л.М. Современные методы коррекции нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у детей (лекция) // Medicine (Almaty). – 2016. – No 8 (170). – P. 32-38
- 7 Silva M., Jacobus N.V., Deneke C. et al. Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1987. – Vol. 31(8). – P. 1231-1233
- 8 Gorbach S.L., Goldin B.R. Lactobacillus strains and methods of selection. US Patent. N 4839281, 1991
- 9 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. – Vol. 70(1). – P. 1-12
- 10 Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M. et al. Survival of Lactobacillus Species in human gastrointestinal tract // Dig. Dis. Sci. – 1992. – Vol. 37. – No. 1. – P. 121-128
- 11 Albers R., Antone J.M., Bourdet-Sicard R., Calder P.C., Gleeson M., Lesourd B. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies // Br J Nutr. – 2005. – Vol. 94. – P. 452-481
- 12 Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z., Armanska M., Micolajczyk W. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // J.Pediatr. – 2001. – Vol. 138. – P. 361-365
- 13 Oberhelman R.A., Gilman R.H., Sheen P., Taylor D.N. et al. A placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 134. – P. 15-20
- 14 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. – Vol. 30. – P. 54-60
- 15 Canani R.B., Cirillo P., Terrin G. et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 340-345
- 16 Oksanen P.J., Salminen S., Saxelin M., Hamalainen P., et al. Prevention of travelers diarrhoea by Lactobacillus GG // Ann Med. – 1990. – Vol. 22. – P. 53-56
- 17 Hilton E., Kolakowski P., Smith M. Efficacy of Lactobacillus GG as diarrheal preventive in travelers // J.Travel Me. – 1997. – Vol. 4. – P. 41-43
- 18 Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H. et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125 (5). – P. 1171-1177
- 19 McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital // Gastroenterol // Clin. North. Am. – 1993. – Vol. 22. – P. 563-577
- 20 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. – Vol. 7(1). – P. 59-62
- 21 D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. – 2002. – Vol. 324(7350). – P. 1361
- 22 Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // CMAJ. – 2006. – Vol. 175(4). – P. 377-383
- 23 Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a metaanalysis of randomized controlled trials // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 149(3). – P. 367-372
- 24 Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – No. 2:CD004827
- 25 Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrheal children // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 135(5). – P. 564-568
- 26 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. – Vol. 104(5). – P. 64
- 27 Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., Meurman J.H. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 1327-1329
- 28 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 // ClinNutr. – 2009. doi: 10.1016/j.clnu. 2009.09.008.
- 29 Kekkonen R.A., Vasankari T.J., Vuorimaa T. et al. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in maraphon runners // Int J Sport Nutr Exerc Metab. – 2007. – Vol. 17. – P. 352-363
- 30 Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis // Curr. Allergy. Asthma. Rep. – 2004. – Vol. 4(4). – P. 270-275
- 31 Schmidt W.P. Model of the epidemic of childhood atopy // Med. Sci. Monit. – 2004. – Vol. 10(2). – P. 5

- 32 Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 3(1). – P. 15-20
- 33 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. – Vol. 145(5). – P. 612-616
- 34 Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 99(2). – P. 179-185
- 35 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. – Vol. 109(1). – P. 119-121
- 36 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. – Vol. 50(3). – P. 391-404
- 37 Горелова Е.А. Ротавирусная инфекция у детей с атопическим дерматитом: течение, исходы, особенности ведения в острый и восстановительный периоды: авторефер. ... на соискание ученой степени к.м.н. – М., 2016. – 23 с.
- 38 Kekkonen R.A., Kajasto E., Miettinen M. et al. Probiotic *Leuconostoc mesenteroides* ssp. *Cremoris* and *Streptococcus thermophilus* induce IL-12 and IFN-gamma production // *World Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1192-1203
- 39 Gotteland M., Cruchet S., Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 11-17
- 40 Gupta P., Andrew H., Kirshner B.C., Guandalini S. Is LGG helpful in children with Crohn's disease? Results of preliminary, open-label study // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2000. – Vol. 31. – P. 453-457
- 41 Braat H., van den Brande J., van Tol E. et al. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cell function // *Am J Clin Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P. 1618-1625
- 42 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. – Vol. 135. – P. 564-568
- 43 Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V. et al. Effect of *Lactobacillus* antibiotic-associated gastrointestinal side effects during HP eradication therapy: a pilot study // *Digestion.* – 2000. – Vol. 63. – P. 1-7
- 44 Cremonini F., Di Caro S., Covino M. Effect of different probiotic preparations on anti-HP therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study // *American Journal of Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2744-2749
- 45 Szajewska H., Albrecht P., Topczewska-Cabane A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus GG* supplementation of HP eradication rates and side effects during treatment in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48. – P. 431-436
- 46 Hosoda M., He F., Hashimoto H. Effect of fermented milk with *Lactobacillus GG* strain administration on defecation, putrefactive metabolites and fecal microflora of healthy volunteers // *J. Nutr. Food.* – 1998. – Vol. 1. – P. 1-9
- 47 Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus GG* on prolonged, noninfectious diarrhea // *HIV Clin Trials.* – 2004. – Vol. 5. – P. 183-191
- 48 Sartor R.W. Microbial inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 577-594
- 49 Gupta P., Andrew H., Kirchner B.C. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? // *J. Pediatr. Gastroenter. Nutr.* – 2000. – Vol. 31. – P. 453-457
- 50 Gosselink M.P., Schouten W.R., van Lieshout L.M. et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus GG* // *Dis Colon Rectum.* – 2004. – Vol. 47. – P. 876-884
- 51 Friedman G. Treatment of refractory «pouchitis» with prebiotic and probiotic therapy // *Gastroenter.* – 2000. – Vol. 4167
- 52 Zocco M.A., dal Verme L.S., Cremonini F. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1567-1574

REFERENCES

- 1 Lilly DM, Stilwell RH. probiotics growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965;147:747-8
- 2 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. P. 1-34
- 3 World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab. J. Gastroenterology.* 2009;10(1):33-42
- 4 Holzapfel WH, 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
- 5 Salminen S, Benno Y, Vos W. Intestinal colonization, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin. Nutr.* 2006;15(4):558-562
- 6 Karsybekova LM. The modern methods of microbiocenosis correction in gastrointestinal tract of children (lecture). *Medicine (Almaty).* 2016;8(170):32-8 (In Russ.)
- 7 Silva M, Jacobus NV, Deneke C. et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1987;31(8):1231-3
- 8 Gorbach SL, Goldin BR. *Lactobacillus* strains and methods of selection. US Patent. N 4839281, 1991
- 9 Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J. Dairy. Sci.* 1987;70(1):1-12
- 10 Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M. et al. Survival of *Lactobacillus* Species in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci.* 1992;37(1):121-8
- 11 Albers R, Antone JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M, Lesourd B. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr.* 2005;94:452-81
- 12 Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Micolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.* 2001;138:361-5

- 13 Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN. et al. A placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J. Pediatr.* 1999;134:15-20
- 14 Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA. 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
- 15 Canani RB, Cirillo P, Terrin G. et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007;335:340-5
- 16 Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P. et al. Prevention of travelers diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med.* 1990;22:53-6
- 17 Hilton E, Kolakowski P, Smith M. Efficacy of Lactobacillus GG as diarrheal preventive in travelers. *J. Travel Me.* 1997;4:41-3
- 18 Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H. et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics.* 2010;125(5):1171-7
- 19 McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1993;22:563-77
- 20 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
- 21 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361
- 22 Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ.* 2006;175(4):377-83
- 23 Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr.* 2006;149(3):367-72
- 24 Johnston BC, Supina AL, Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2:CD004827
- 25 Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 1999;135(5):564-8
- 26 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):64
- 27 Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial. *BMJ.* 2001;322:1327-9
- 28 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.* 2009. doi: 10.1016/j.clnu. 2009.09.008
- 29 Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T. et al. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2007;17:352-63
- 30 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
- 31 Schmidt WP. Model of the epidemic of childhood atopy. *Med. Sci. Monit.* 2004;10(2):HY5
- 32 Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003;3(1):15-20
- 33 Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr.* 2004;145(5):612-6
- 34 Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997;99(2):179-85
- 35 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):119-121
- 36 Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC. 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
- 37 Gorelova EA. Rotavirusnaya infekciya u detei s atopicheskim dermatitom: techenie, iskhody, osobennosti vedeniya v ostryi i vosstanovitelny periody. Avtorefer. Diss. na soiskanie uchenoi stepeni k.m.n. [Rotavirus infection in children with atopic dermatitis: for, outcomes, especially in the conduct of acute and recovery periods. Avtorefer. Diss. for the degree of Ph.D]. Moscow; 2016. P. 23
- 38 Kekkonen RA, Kajasto E, Miettinen M. et al. Probiotic Leuconostoc mesenteroides ssp. Cremoris and Streptococcus thermophilus induce IL-12 and IFN-gamma production. *World Gastroenterol.* 2008;14:1192-203
- 39 Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:11-7
- 40 Gupta P, Andrew H, Kirshner BC, Guandalini S. Is LGG helpful in children with Crohn's disease? Results of preliminary, open-label study. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2000;31:453-7
- 41 Braat H, van den Brande J, van Tol E. et al. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cell function. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1618-25
- 42 Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 1999;135:564-8
- 43 Armuzzi A, Gremonini F, Ojetti V. et al. Effect of Lactobacillus antibiotic-associated gastrointestinal side effects during HP eradication therapy: a pilot study. *Digestion.* 2000;63:1-7
- 44 Cremoni F, Di Caro S, Covino M. Effect of different probiotic preparations on anti-HP therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *American Journal of Gastroenterology.* 2002;97:2744-9
- 45 Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A.

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of Lactobacillus GG supplementation of HP eradication rates and side effects during treatment in children. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:431-6

46 Hosoda M, He F, Hashimoto H. Effect of fermented milk with Lactobacillus GG strain administration on defecation, putrefactive metabolites and fecal microflora of healthy volunteers. *J. Nutr. Food.* 1998;1:1-9

47 Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H. The efficacy and safety of probiotic Lactobacillus GG on prolonged, noninfection diarrhea. *HIV Clin Trials.* 2004;5:183-91

48 Sartor RW. Microbial inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134:577-94

49 Gupta P, Andrew H, Kirchner BC. Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:453-7

50 Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM. et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus GG. *Dis ColonRectum.* 2004;47:876-84

51 Friedman G. Treatment of refractory «pouchitis» with prebiotic and probiotic therapy. *Gastroenter.* 2000;4167

52 Zocco MA, dal Verme LS, Cremonini F. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacolog Ther.* 2006;23:1567-74

ТҰЖЫРЫМ

Ж.А. АЛДАШЕВА

Қазақ үздіксіз білім беру медицина университеті,
Алматы қ.

КЛИНИКАЛЫҚ ПРАКТИКАДА LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG ПРОБИОТИКАСТЫ ҚОЛДАНУ

Бұл шолуда анағұрлым терең зерттелген Lactobacillus rhamnosus GG пробиотикалық микроорганизмді тиімді пайдаланудың мәліметтері келтірілген. Этиологиясы әр түрлі балалар мен ересек адамдарда жіті диареяны емдеу мен оның алдын-алу үшін L.rhamnosus GG қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін растаушы көптеген рандомизирленген, плацебтық-бақылау зерттеулері мен мета-анализдердің нәтижелері көрсетілген. Тыныс алу жолдарын, асқазан-ішек жолдары инфекцияларын емдеу мен оның алдын-алуда L. rhamnosus GG орны анықталған; аллергиялық жағдайлар мен басқа да нозологиялық формаларды емдеудегі профилактикалық әсері қаралған.

Негізгі сөздер: диарея, дисбиоз, нозокомиальды инфекциялар, асқазан-ішек жолдары, атопикалық дерматит, пробиотиктер, L. rhamnosus GG, Нормобакт L.

SUMMARY

Zh.A. ALDASHEVA

Kazakh medical university of continuing education,
Almaty c.

APPLICATION OF PROBIOTICS WITH LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG IN CLINICAL PRACTICE

This review provides the data about the efficient use of the most thoroughly known type of probiotic bacteria Lactobacillus rhamnosus GG. It is presented the results of numerous, randomized placebo-controlled trials and metaanalysis, confirming the efficiency and safety of using L.rhamnosus GG for the treatment and prophylaxis of acute diarrhea of diverse etiology among the children and adults. It is defined the place of L. rhamnosus GG in the treatment and prophylaxis of respiratory tract infections, gastro-intestinal tract; it is considered its treatment-and-prophylactic effect in allergic state and other clinical entities.

Key words: diarrhea, dysbiosis, nosocomial infections, gastro-intestinal tract, atopic dermatitis, probiotics, L. rhamnosus GG, Normobact L.

Для ссылки: Алдашева Ж.А. Применение пробиотика Lactobacillus rhamnosus GG в клинической практике // *Medicine (Almaty).* – 2016. – No 11 (173). – P. 73-80

Статья поступила в редакцию 08.11.2016 г.

Статья принята в печать 21.11.2016 г.