

МОНОГРАФИЯ О ПРЕПАРАТЕ

LACTANZA *hereditum*®

LACTANZA®  
*hereditum*®

«АНДЖЕЛИНИ»

## Содержание

01 Грудное вскармливание .....	3
02 Проблемы во время грудного вскармливания: мастит .....	6
03 Микробиота молочной железы .....	12
04 Пробиотики .....	14
4.1. Пробиотики .....	14
4.2. Благоприятное воздействие пробиотиков на грудное молоко .....	14
05 <i>Lactobacillus fermentum</i> .....	16
5.1. Доклинические исследования <i>Lactobacillus fermentum</i> .....	17
5.2. Доклинические исследования <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 для лечения мастита.....	18
5.2.1 Лечение инфекционного мастита во время грудного вскармливания <sup>32</sup> .....	18
5.2.2 Лечение первых признаков мастита <sup>58</sup> .....	22
5.2.3 Клинические исследования для предупреждения мастита .....	26
5.3 Безопасность <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ 5716.....	27
06 LACTANZA <i>hereditum</i> ® .....	29
07 Библиография.....	31

## 01 Грудное вскармливание

Кормление малыша во время первых месяцев его жизни является очень важным, причем настолько, что, в том числе, может оказать долгосрочное<sup>1</sup> влияние на развитие человека. В течение долгого времени детское питание было направлено на то, чтобы обеспечить кормление детей питательными веществами, необходимыми для правильного роста и развития ребенка.

В развитых странах растет количество случаев нарушений иммунного характера. Данный рост связан с гигиеной и питанием ввиду того, что стимулирование иммунной системы является необходимым для ее полного созревания и возможности формирования надлежащего ответа при будущем контакте, как с микроорганизмами, так и с аллергенами<sup>2</sup>. Кроме того, в настоящее время возникла концепция функционального питания, которое помимо того, что обеспечивает рекомендуемые питательные вещества, оказывает благоприятное воздействие на одну или более функций организма, тем самым способствуя укреплению здоровья и/или снижению риска заболеваемости.<sup>3</sup> Обе концепции: гипотеза гигиены/питания и концепция функционального питания, — привели к пересмотру взгляда на детское питание.

Грудное молоко содержит уникальное сочетание протеинов, углеводов, липидов, минералов и витаминов, обеспечивающее правильный рост и развитие ребенка. Помимо этого, оно также содержит биологически активные компоненты, ответственные за широкую гамму преимуществ, таких как стимулирование созревания иммунной системы и защита<sup>4</sup> от инфекций.

Грудное вскармливание является важным источником молочных бактерий для младенца<sup>5</sup>, поэтому не стоит удивляться разнице, существующей между кишечной микробиотой у детей, получающих материнское молоко, и кишечной микробиотой у детей, которые находятся на искусственном вскармливании<sup>2</sup>.

Развитие различных формул детского питания, вместе с удобством в их использовании, привело в течение длительного времени к снижению объемов грудного вскармливания. Несмотря на это, после демонстрации множества преимуществ грудного вскармливания для развития и роста ребенка интерес к нему возрос.

ВОЗ рекомендует обеспечивать ребенка исключительно грудным вскармливанием до 6-месячного возраста, а по достижении этого возраста отучать ребенка от груди постепенно таким образом, чтобы обеспечить кормление ребенка грудным молоком в течение не менее 2 лет<sup>6</sup>. Ввиду всего вышеуказанного грудное вскармливание представляет собой основное право ребенка<sup>6</sup>.

---

**Грудное молоко содержит уникальное сочетание питательных веществ, обеспечивающее правильный рост и развитие ребенка.**

---

---

## Грудное вскармливание представляет собой основное право ребенка<sup>6</sup>.

---

Преимущества грудного вскармливания также распространяются на здоровье кормящих матерей:

- Помогает восстановить физическое состояние матери, способствуя снижению веса<sup>7</sup>.
- Способствует инволюции матки, так как сосание малыша стимулирует сокращение матки<sup>8</sup>.
- Снижение риска возникновения рака яичников и рака молочной железы<sup>9,10</sup>.
- Снижение риска перелома бедра по время менопаузы<sup>11</sup>.
- Обеспечивает психологические преимущества: успокаивает младенца, дает ощущение безопасности матери и способствует поддержанию связи между матерью и ребенком<sup>12</sup>.

В настоящее время признается, что материнское молоко является наилучшим питанием для новорожденного. Несмотря на это, когда во время грудного вскармливания возникают какие-либо проблемы, часто происходит отказ от него. Эти проблемы приносят серьезные неудобства и снижают степень уверенности матерей в их способности выкормить ребенка<sup>12</sup>.

Грудное вскармливание — это естественный процесс, но одновременно и поведение, которому мать учится. Множество исследований показало, что матери и другие лица, осуществляющие уход за ребенком, нуждаются в активной поддержке для того, чтобы наладить надлежащую практику грудного вскармливания и поддерживать ее<sup>6</sup>. Для того чтобы грудное вскармливание было эффективным, необходимо принять правильное положение, как матери, так и кормящему лицу, и обеспечить эффективный захват груди.

Многие проблемы, которые зачастую приводят к отказу от грудного вскармливания, связаны с **неправильным положением и ненадлежащим прикладыванием к груди**<sup>12</sup>. Большинство этих проблем можно избежать, если искоренить практику расставания матери и ребенка после родов до первого прикладывания к груди. Ненадлежащая техника вскармливания в большинстве случаев может стать основной причиной **трещин**, образующихся в период грудного вскармливания. Неправильная техника также может привести к развитию **синдрома Рейно** соска, возникновению эпизодов вазоспазма, после которых следует вазодилатация в районе соска после начала кормления и по его окончании<sup>12</sup>.

Когда молоко не выкачивается эффективным образом из груди, может возникнуть другая проблема, а именно застой **молока**. Причинами могут быть, среди прочего, неправильный захват ребенком груди, неэффективное сосание, ограничение частоты или длительности кормления, блокировка молочных протоков, излишняя выработка молока и/или вскармливание более одного ребенка<sup>13</sup>.

В период **физиологической гиперволемии** грудь может быть чересчур наполнена. Это физиологический эффект, который быстро разрешается путем эффективного сосания и высасывания молока ребенком, несмотря на то, что эта ситуация может привести к вздутию<sup>13</sup>.

Когда происходит **вздутие**, грудь переполняется не только молоком, но и тканевой жидкостью. При этом происходит нарушение не только венозного дренажа, но и лимфатического, поток молока затрудняется, и одновременно увеличивается альвеолярное давление и давление в молочных протоках.

---

## **Развитие мастита является основной причиной отказа от грудного вскармливания<sup>14</sup>.**

---

Как во время физиологической гиперволемии, так и при вздутии груди, страдают обычно обе груди и, несмотря на то, что зачастую эти инфекции путают, имеются существенные различия между обеими ситуациями<sup>13</sup>.

- **Наполненная грудь** ощущается горячей, твердой и крепкой, при этом она не блестит, не имеет отечности и покраснений. Обычно молоко течет хорошо, в том числе может внезапно подкапывать, в связи с чем ребенку легко сосать и освободить грудь от молока.
- **Вздутая грудь** увеличивается в размерах, припухает и болит. При этом она может блестеть и иметь некоторую отечность, а также могут наблюдаться покраснения в разных местах. Кроме того, сосок может быть вытянутым или плоским.

Исчезновение защитной секреции из желез Монтгомери у матерей, страдающих дерматитом, или после чрезмерного мытья данного участка, может способствовать раздражению кожи соска и ареолы, что приводит к **экземе соска**<sup>12</sup>.

Развитие мастита, который является основной медицинской причиной отказа от грудного вскармливания<sup>14</sup>, вместе с ранее упомянутыми проблемами и современной социально-экономической жизнью, приводят к тому, что лишь 18% женщин в период грудного вскармливания выполняют рекомендации ВОЗ по обеспечению исключительно грудного вскармливания до исполнения ребенку шести месяцев.

## 02 Проблемы во время грудного вскармливания: мастит

---

**Мастит представляет собой воспаление одной или нескольких долей молочной железы, которое сопровождается инфекцией или протекает без нее.**

---

Мастит представляет собой воспаление одной или нескольких долей молочной железы, которое сопровождается инфекцией или протекает без нее<sup>13</sup>.

Лактационный мастит у людей определяется как острое воспаление соединительной междолевой ткани молочной железы<sup>15</sup>, в то время как нелактационный мастит представляет собой реакцию раздражения, которая локализуется в секреторных или несекреторных отделах груди<sup>16</sup>.

Лактационный мастит представляет собой заболевание, которое имеет серьезные экономические, социальные последствия и последствия для общественного здравоохранения, так как представляет собой наиболее частое медицинское показание для раннего отказа от грудного вскармливания<sup>17</sup>.

Мастит наиболее часто возникает на второй и на третьей неделях после родов, и большинство исследований указывают на то, что от 74% до 95% случаев имеют место в первые 12 недель. Несмотря на это, мастит может возникнуть в любой момент в период грудного вскармливания, в том числе и на второй год<sup>13</sup>.

Считается, что инфекционный мастит является результатом дисбиоза физиологической микрофлоры молочной железы<sup>18–20</sup>.

Превалентность мастита недооценивается ввиду различных факторов: отсутствие протоколов по сбору материнского молока, отсутствие традиции проведения микробиологических анализов человеческого молока, а также сомнения при толковании результатов<sup>21</sup>.

Определенные авторы предлагают классификацию мастита в зависимости от симптоматики и подразделяют заболевания на следующие разновидности: **острый мастит, подострый мастит и субклинический мастит**<sup>14</sup>.

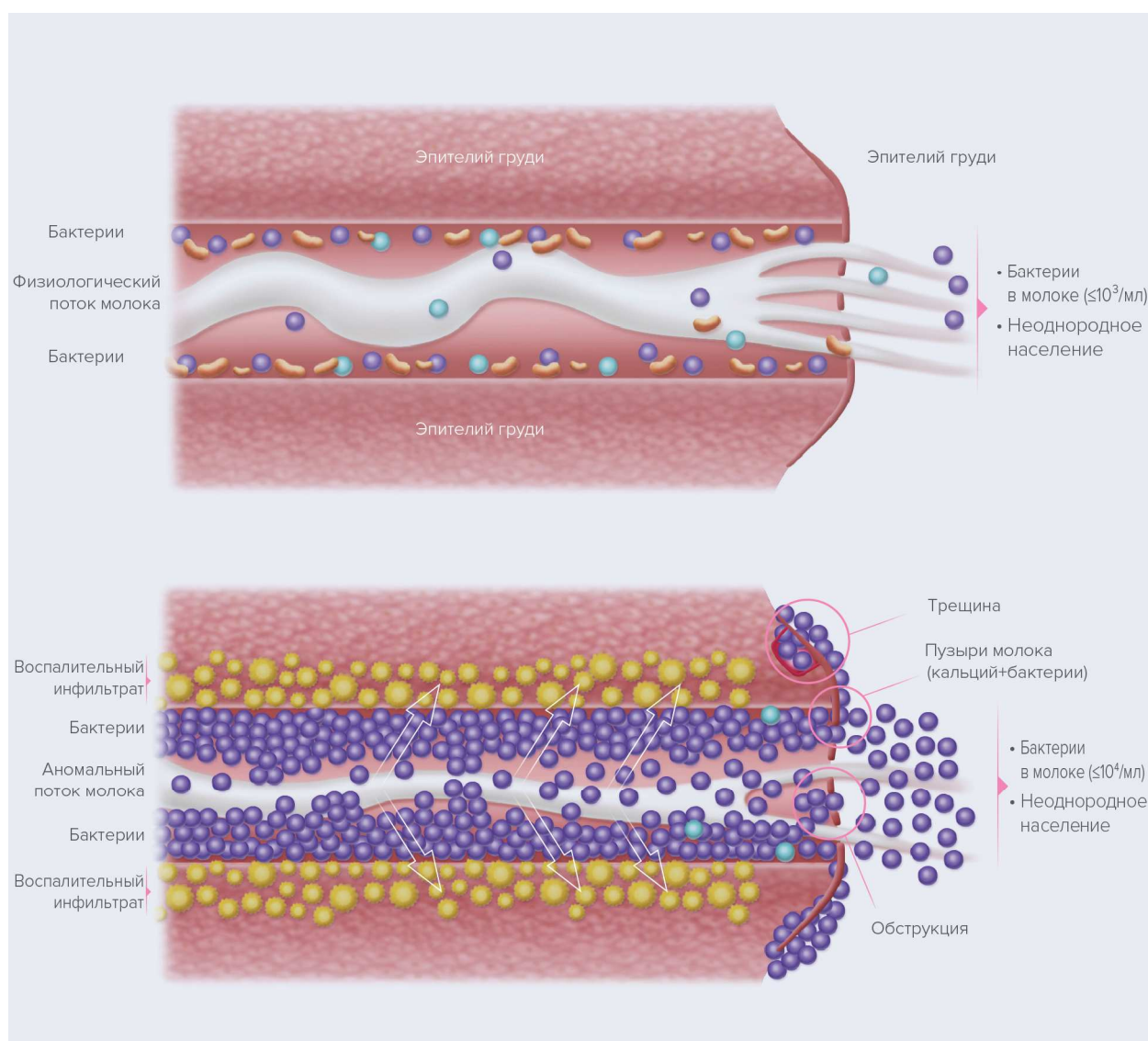
Если мы обратимся к текущей диагностике маститов, данная диагностическая картина относится к случаям острого мастита. Малая симптоматика, которая приводит к этой новой классификации (подострые маститы или субклинические маститы), нуждается в правильной диагностике симптоматического типа. Для лечения различных видов мастита желательно иметь результаты посева и антибиограммы. Речь идет о тех исследованиях, которые обычно не проводятся<sup>14</sup>.

Превалентность мастита колебалась от 3 до 33%. Это связано с тем, что подострые маститы и субклинические маститы, представляющие собой порядка 90% от всех случаев мастита, очень трудно диагностировать<sup>13,22</sup>.

Последнее исследование, которое было проведено «Кокрейн», показывает, что превалентность мастита может достичь 33%<sup>23</sup>.

**Если мы обратимся к текущей диагностике маститов, данная диагностическая картина относится к случаям острого мастита. Малая симптоматика, которая приводит к этой новой классификации (подострые маститы или субклинические маститы), нуждается в правильной диагностике симптоматического типа.**

В подавляющем большинстве случаев **мастит** является результатом дисбактериоза молочной железы. В этих случаях некоторые виды бактерий, которые обычно присутствуют в человеческом молоке, начинают размножаться, превышая обычные пределы (стафилококки), в то время как другие снижают свой рост и даже исчезают (лактобациллы) <sup>14</sup>.



**Рисунок 1.** Схематический рисунок эпителия и грудных протоков в физиологических условиях (A) и при наличии мастита (B). Розовые стрелки указывают на рост давления молока при прохождении через сузившийся проток. Данное давление на воспаленный участок несет ответственность за так называемые «покалывания».

**Существует два фактора, которые могут способствовать маститу. Первым является ответ иммунной системы и ее взаимодействие со штаммом бактерии, которая является причиной инфекции <sup>20</sup>. Второй связан с бесконтрольным использованием**

Симптомы **острых маститов** связаны с тем, что *Staphylococcus aureus* — *основной возбудитель* — *синтезирует токсины, что приводит к большим изменениям в тканях груди*. Ввиду того, что молочная железа имеет большую васкуляризацию в период грудного вскармливания, значительная часть токсинов поглощается, начинает систематическую циркуляцию и провоцирует картину, очень похожую на грипп<sup>14</sup>.

Процент маститов с абсцессами составляет 0,4-0,5% от общего числа кормящих женщин, в основном в связи с воздействием *Staphylococcus aureus*, резистентным к метициллину, ввиду того, что ткань груди реагирует, стараясь изолировать бактерии, приводящие к маститу<sup>24,25</sup>.

Предполагается, что существуют различные факторы, которые могут способствовать развитию инфекционного мастита<sup>8</sup>. Несмотря на это, в настоящее время мы знаем, что существует два наиболее важных. Первым является ответ иммунной системы и ее взаимодействие со штаммом бактерии, которая является причиной инфекции<sup>15</sup>. Вторым связан с бесконтрольным использованием антибиотиков матерью в последней трети беременности, во время родов и/или во время грудного вскармливания<sup>18–20</sup>.

Обычно когда наблюдаются симптомы острого мастита, назначаются антибиотики. При этом следует принимать во внимание, что концентрация антибиотиков в молоке не является прямо пропорциональной назначенной дозировке<sup>14</sup>. Лечение антибиотиками может не решить проблему и привести к возникновению резистентности к препаратам.

В настоящее время процент маститов, которые излечиваются с помощью антибиотиков, является низким<sup>26</sup>. Данный факт связан с тремя основополагающими причинами<sup>14</sup>: первая — увеличение количества штаммов, резистентных к антибиотикам<sup>27</sup>. Вторая — формирование биопленки, внутри которой происходит адгезия и агрегация бактерий<sup>28</sup>. Третья — сосуществование штаммов, имеющих различную чувствительность к антибиотикам.

Обозначенные в рамках данной новой классификации **подострые маститы** характеризуются местной болью в форме покалываний, судорог или ощущения жжения, однако без появления покраснений на данном участке (или с легким покраснением), без системной аффектации. Ввиду того, что данные симптомы не так легко диагностировать в качестве симптомов острого мастита, данная разновидность мастита<sup>19,20</sup> недооценена и недостаточно хорошо диагностируется.

Маститы такого типа обычно являются хроническими и/или рецидивными ввиду того, что основной организм, который приводит к данному заболеванию, *Staphylococcus epidermis*, имеет тенденцию вызывать данный вид инфекций<sup>29</sup>. Такие маститы также могут быть вызваны стрептококками группы *viridans/mitis* (*S.mitis* или *S.salivarius*) и некоторыми разновидностями рода *Corynebacterium*<sup>30,31</sup>. В некоторых случаях *S. epidermis* и другие коагулаза-отрицательные стафилококки также могут привести к абсцессам<sup>24,25</sup>.

Как при **острых**, так и **подострых маститах**, обычно формируются участки затвердевания внутри груди, а в некоторых случаях образуются и трещины<sup>19,20</sup>.



Наконец специалисты говорят о **субклинических маститах**, которые не вызывают боль, но вызывают при этом проблемы в секреции молока<sup>20</sup>. Такие маститы обычно вызываются теми же видами бактерий, которые вызывают подострый мастит, но они не достигают концентраций, способных вызвать боль, несмотря на то, что остальные симптомы действительно такие же, как и в случае с подострыми маститами.

<b>Таблица 1. Виды маститов, этиологические агенты, характерные симптомы и предложенное эмпирическое лечение</b>			
<b>Вид</b>	<b>Основные этиологические агенты</b>	<b>Симптомы<sup>1</sup></b>	<b>Лечение<sup>2</sup></b>
<b>Острые<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Покраснение, увеличение размера груди</li> <li>▪ Участки с затвердеванием</li> <li>▪ Снижение секреции молока</li> <li>▪ Симптомы, похожие на грипп (температура, мышечная боль, суставная боль, судороги...)</li> <li>▪ Абсцессы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Антибиотик:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Амоксициллин / клавулановая кислота (1000/62,5 мг, каждые 8-12 часов в течение 7-10 дней)</li> <li>- Клоксациллин</li> <li>- Цефалоспорины</li> </ul> </li> <li>▪ Противовоспалительные средства:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Попеременно парацетамол и ибупрофен, 600 мг, 2-4 раза в день</li> </ul> </li> </ul>
<b>Подострые<sup>4</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Staphylococcus epidermis</i></li> <li>▪ <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>▪ <i>Streptococcus salivarius</i></li> <li>▪ <i>Rothia</i> spp.</li> <li>▪ <i>Corynebacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Боль в груди (покалывания, судороги, ощущение жжения)</li> <li>▪ Участки с затвердеванием внутри груди</li> <li>▪ Снижение секреции молока</li> <li>▪ Молоко выходит из 1-2 отверстий и стекает/капает</li> <li>▪ Дети: длительное и/или частое кормление</li> <li>▪ Сменяют друг</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пробиотики (1x10<sup>9</sup> КОЕ, 3 раза в день)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus salivarius</i></li> <li>- <i>Lactobacillus fermentum</i></li> <li>- <i>Lactobacillus reuteri</i></li> <li>- <i>Другие разновидности Lactobacillus</i> (имеющиеся в продаже в аптеке)</li> </ul> </li> <li>▪ Антибиотики (в случае неэффективности лечения с помощью пробиотиков):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ципрофлоксацин (750 мг, каждые 12 часов, в течение 7-10 дней).</li> <li>- Котримоксазол</li> </ul> </li> <li>▪ Противовоспалительные средства:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ибупрофен, 600 мг, 2-4 раза в день</li> </ul> </li> </ul>

		друга моменты, когда дети расслаблены и когда дети сосут грудь агрессивно (дергают за сосок, делают характерные движения головой)	
<b>Субклинические</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Staphylococcus epidermis</i></li> <li>▪ <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>▪ <i>Streptococcus salivarius</i></li> <li>▪ <i>Rothia</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Отсутствие боли</li> <li>▪ Остальные симптомы такие же, как и у подострых маститов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пробиотики (<math>1 \times 10^9</math> КОЕ, 3 раза в день) <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus salivarius</i></li> <li>- <i>Lactobacillus fermentum</i></li> <li>- <i>Lactobacillus reuteri</i></li> <li>- <i>Другие разновидности - Lactobacillus</i> (имеющиеся в продаже в аптеке)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>1.</b> Все виды маститов могут сопровождаться образованием трещин или протекать без них. <b>2.</b> Во всех случаях является целесообразным проводить посев и антибиограмму на случай, если штаммы, провоцирующие мастит, являются резистентными к предложенным антибиотикам. <b>3.</b> Лечение острого мастита антибиотиками может привести к подострому маститу. <b>4.</b> Подострые маститы могут развиваться в хронические или рецидивные маститы.</p>			

---

**Доказано, что некоторые лактобациллы, выделенные из человеческого молока, представляют собой альтернативу, подобную антибиотикам или более эффективную, чем антибиотики, для лечения маститов и не имеют побочных эффектов (таких как кандидоз, нарушение пищеварения...) <sup>32,33</sup>**

---

Для лечения клинической картины, совместимой с **подострыми и субклиническими маститами**, предложено использовать пробиотики.

В настоящее время существует два клинических исследования, которые доказывают, что некоторые лактобациллы, выделенные из человеческого молока, представляют собой альтернативу, подобную антибиотикам или более эффективную, чем антибиотики, для лечения маститов и не имеют побочных эффектов (таких как кандидоз, нарушение пищеварения...) <sup>32,33</sup> .

Отдельно следует упомянуть об убеждении, что *Candida albicans* представляет собой одну из основных причин мастита или боли в сосках, однако выделение дрожжей в случае мастита встречается очень редко. Помимо этого, опубликованные случаи кандидоза груди не фиксируют каких-либо микробиологических проявлений <sup>34,35</sup> .

Возможно, превышение *Candida albicans* в полости рта ребенка может передавать дрожжи в кожу материнской груди, что объясняет тот факт, что в молоке таких женщин может быть обнаружена небольшая концентрация дрожжей <sup>19</sup> .

### 03 Микробиота молочной железы

Еще всего лишь несколько лет назад считалось, что грудное молоко стерильно, но в настоящее время известно, что материнское молоко здоровой женщины содержит микроорганизмы. Фактически, микробиота молочной железы, в отличие от имеющейся в других местах, изменяется, так как молочная железа в физиологических состояниях выделяет биологическую жидкость, начиная с последней трети беременности (молозиво) и до отлучения ребенка от груди<sup>36</sup>.

Грудной ребенок, потребляющий около 800 мл молока в день, получает от  $10^5$  до  $10^7$  бактерий. При этом бактериями, которые наиболее часто выделяются в молоке, являются бактерии рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Weisella* и *Leuconostoc*<sup>5,37</sup>. Данные бактерии с легкостью выделяются из молока, полученного в самых разных странах, что указывает на то, что они действительно составляют естественную микробиоту данной биологической жидкости<sup>18</sup>.

---

**Грудной ребенок, потребляющий около 800 мл молока в день, получает от  $10^5$  до  $10^7$  бактерий. При этом бактериями, которые наиболее часто выделяются в молоке, являются бактерии рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Weisella* и *Leuconostoc*<sup>5,32</sup>.**

---

До сих пор еще неизвестны с точностью механизмы, с помощью которых некоторые непатогенные бактерии могут проникнуть через кишечный эпителий здоровых людей, в связи с чем не существует единого мнения относительно источника бактерий в грудном молоке. Недавние исследования указывают на то, что по меньшей мере значительная часть условно патогенных бактерий, существующих в грудном молоке, может происходить из кишечной микробиоты матери<sup>18</sup>.

У беременных женщин, плацента которых в норме, было зафиксировано, что происходит транслокация лактобацилл из пищеварительного аппарата в амниотическую жидкость. Данный факт связан с меньшим процентом преждевременных родов, в связи с чем бактериальная транслокация является полезной<sup>38</sup>.

Первым обнаруженным механизмом для прохождения бактерий через кишечник является осуществляемый через клетки М (*invA*-dependent). В настоящее время известно, что бактерии могут проникать через дендритные клетки, существующие в собственной пластине. Они проникают через неповрежденный кишечный эпителий и захватывают бактерии непосредственно из полости кишечника (*invA*-dependent, CD18-dependent)<sup>39</sup>.

Бактерии могут распространяться таким образом через лимфоидную ткань слизистых оболочек<sup>40</sup>. Лактогенные гормоны, которые производятся в последние месяцы гестации и грудного вскармливания, прокладывают себе путь внутри груди, при этом в молочной железе накапливаются клетки иммунной системы,

происходящие из кишечника<sup>41</sup>. Данные процессы внутри груди подразумевают взаимодействие между клетками кишечного эпителия, кишечными бактериями и клетками иммунной системы лимфоидной ткани слизистой кишечника<sup>40</sup>.

Помимо данной способности перемещаться, бактерии кишечника матери должны иметь дополнительно еще две характеристики для достижения, во-первых, эпителия молочной железы, а затем и кишечника ребенка: способность к выживанию во время транслокации в рамках системной циркуляции и способность к выживанию во время транслокации в пищеварительном тракте<sup>18</sup>.

## 04 Пробиотики

### 4.1. Пробиотики

---

Ввиду проблем, возникающих при лечении мастита антибиотиками, начинается внедрение пробиотиков для лечения маститов.

Бактериотерапия использует условно патогенные бактерии или пробиотики для предупреждения или лечения колонизации патогенных бактерий в хозяине. Она основывается на принципе конкурентной эксклюзии, согласно которой некоторые непатогенные бактерии побеждают патогенные, если они конкурируют в пределах одной экологической ниши<sup>19,20,42</sup>.

Целесообразно различать пробиотики и пребиотики:

**Пробиотики** — продукты, содержащие характерные микроорганизмы, жизнеспособные в достаточной степени для того, чтобы изменять микрофлору компартмента хозяина, оказывая благотворное влияние на здоровье последнего<sup>43</sup>.

**Пребиотики** — компоненты пищи, которые не перевариваются и которые избирательно способствуют развитию определенной группы микроорганизмов, уже существующих в организме индивидуума<sup>43</sup>.

Грудное молоко удовлетворяет все пищевые потребности новорожденных, и дополнительно различные исследования доказывают, что грудное вскармливание защищает младенцев<sup>44,45</sup>. По этой причине выделение пробиотических бактерий из грудного молока представляет большой интерес. Кроме того, данные бактерии имеют человеческое происхождение, их длительный прием внутрь не имеет побочных эффектов, и они адаптированы к слизистым и молочным субстратам<sup>18</sup>.

---

**Ввиду проблем, возникающих при лечении мастита антибиотиками, начинается внедрение пробиотиков для лечения маститов.**

---

### 4.2. Благоприятное воздействие пробиотиков на грудное молоко

---

Защитное воздействие грудного молока на новорожденных возможно связано с комбинированным действием серии компонентов, присутствующих в молозиве и/или в грудном молоке (иммуноглобулинов, иммунокомпетентных клеток, противомикробных жирных кислот, полиаминов, фукозилированных олигосахаридов, лизоцима, лактоферрина, и других глюкопротеинов и противомикробных пептидов), которые могут индивидуально деактивировать бактерии и/или патогенные вирусы, аддитивно или, в том числе, действуя в синергической форме<sup>46</sup>. Помимо этого, грудное молоко также является превосходным и постоянным источником условно патогенных бактерий для кишечника новорожденного ребенка<sup>5,37</sup>.

---

**Молочные бактерии, выделенные из грудного молока, играют очень важную роль в создании первичных микробиологических барьеров, образующихся в слизистых с целью предотвращения инфекций<sup>42,47,48</sup>. Данное противомикробное действие грудного молока утрачивается в результате пастеризации<sup>44</sup>.**

---

Молочные бактерии, выделенные из грудного молока, играют очень важную роль в создании первичных микробиологических барьеров, образующихся в слизистых с целью предотвращения инфекций<sup>42,47,48</sup>. Данное противомикробное действие грудного молока утрачивается в результате пастеризации<sup>49</sup>.

В действительности, одной из основных причин смертности в детском возрасте являются инфекционные заболевания, среди которых респираторные и желудочно-кишечные заболевания встречаются наиболее часто<sup>46</sup>. Вероятность госпитализации с пневмонией детей, находящихся на грудном вскармливании, в 17 раз ниже, чем детей, которые были лишены грудного молока<sup>50</sup>. Кроме того, некоторые исследования указывают на то, что риск смерти из-за диареи увеличивается в 14,2 раз у детей, не получающих грудное молоко<sup>51</sup>. Кроме того, грудное вскармливание оказывает влияние на снижение процента заболеваемости воспалением среднего уха, мочеполовыми инфекциями и менингитом, вызываемыми *Haemophilus influenzae*<sup>52</sup>.

Кишечные инфекции являются самым важным стимулом для развития лимфоидной ткани слизистой кишечника. С другой стороны, гомеостаз иммунной системы зависит также от колонизации микробов в кишечнике. В этом смысле описано, что назначение определенных пробиотиков грудным детям приводит к сокращению случаев аллергических проявлений<sup>53</sup>, в том числе к сокращению случаев возникновения воспалений, таких как некротизирующий энтероколит<sup>46</sup>. Различные исследования доказали, что у детей, вакцинированных против полиомиелита, столбняка и дифтерии и находящихся на грудном вскармливании, антитела вырабатываются в большем объеме<sup>54</sup>.

Исключительно грудное вскармливание в течение первых месяцев жизни детей связывается специалистами со значительно более низким процентом случаев возникновения астмы и атопического дерматита у детей<sup>18</sup>. Условно патогенные бактерии грудного молока возможно могут играть роль в этом защитном эффекте ввиду того, что некоторые лактобациллы человеческого происхождения могут предупредить возникновение атопии с помощью различных механизмов<sup>53,55</sup>.

Лактобациллы, выделенные из грудного молока, имеют пробиотический потенциал, схожий или превышающий потенциал некоторых штаммов коммерческих лактобацилл, таких как *L. rhamnosus GG*, *L. casei immunitas* или *L. johnsonii*<sup>47,48</sup>. Кроме того, следует принимать во внимание, что среди бактерий, обычно выделяемых из молока, существуют некоторые разновидности, такие как *Lactobacillus fermentum*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* или *E. faecium*, которые обычно включаются в перечень потенциально пробиотических<sup>18</sup>.

---

**Лактобациллы, выделенные из грудного молока, имеют пробиотический потенциал, схожий или превышающий потенциал некоторых штаммов коммерческих лактобацилл, таких как *L. rhamnosus GG*, *L. casei immunitas* или *L. johnsonii*<sup>47,48</sup>.**

---

## 05 *Lactobacillus fermentum*

В соответствии с тем, что указывалось ранее, проблемы, связанные с распространением бактерий, устойчивых к антибиотикам, увеличивают интерес к бактериотерапии, в связи с чем грудное молоко предоставляет прекрасную возможность для поиска новых штаммов пробиотиков.

Из всех бактерий, присутствующих в здоровом грудном молоке, были отобраны штаммы с наибольшей пробиотической активностью с помощью скрининга, для проведения которого учитывалось свыше 40 различных критериев, связанных с безопасностью, функциональностью и технологическими аспектами<sup>56</sup>.

---

**Одним из штаммов, который выделяется из грудного молока в связи с его огромным пробиотическим потенциалом, является *Lactobacillus fermentum*<sup>47,48</sup>.**

---

### **А. Безопасность**

- Таксономия: биохимия (API CH50, протеин додецилсульфат натрия) и генетика (16S, RAPD, AFLP, TGGE).
  - Производство биогенных аминов: тирамид, гистамин, кадаверин, путресцин.
  - Ферментная деятельность: разложение муцинов, протеолитная деятельность, глюкуронидазная активность.
  - Резистентность к антибиотикам: значение минимальной ингибирующей концентрации.
  - Прочие: инфекционность, вирулентность.
- 

### **В. Функциональность**

- Резистентность к желудочно-кишечному тракту: кислоты, билиарные соли, модель общего пищеварения.
  - Ферментная активность: простые сахара, олигосахариды, сложные сахара и волокна.
  - Колонизация кишечника: адгезия к кишечным клеткам (раковые клетки толстой кишки, HT-29), исследования компетенции.
  - Производство метаболитов: короткоцепочечные жирные кислоты, кобаламин, глутатион, олигосахариды, полиненасыщенная жирная кислота.
  - Производство противомикробных веществ: бактерицидное действие, реутерин, бактерицины, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
  - Иммунологические параметры: производство цитокинов, активация лимфоцитов, фагоцитоз.
  - Прочие: стимуляция муцинов.
- 

### **С. Технологические аспекты**

- Рост в минимальной питательной среде, скорость, общее производство биомассы.
  - Стабильность: тепло, соли, уровень pH, осмотическое давление.
- 

В зависимости от ответа каждого штамма на различные анализы им были присвоены баллы. Сумма всех баллов послужила для проведения сравнения между различными штаммами и определения их пробиотической способности.

Результатом стал отбор трех штаммов, выделенных из грудного молока, в связи с их огромным пробиотическим потенциалом<sup>47,48</sup>:

- *Lactobacillus fermentum* CECT5716
- *Lactobacillus gasseri* CECT5714
- *Lactobacillus salivarius* CECT5713



Данные 3 штамма пробиотиков были зарегистрированы под именем *hereditum*®.

Штаммы пробиотиков *hereditum*® имеют статус QPS («квалифицированной презумпции безопасности») Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA). Данная сертификация присваивается тем штаммам, которые согласно их истории использования и потребления у населения располагают всеми гарантиями безопасности, не нуждаясь в проведении дополнительных исследований для подтверждения этой безопасности.

Различные доклинические и клинические исследования, а также исследования в отношении лекарственного типа и стабильности позволили реализовывать *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5176 под названием LACTANZA *hereditum*®.

### 5.1. Доклинические исследования *Lactobacillus fermentum*

---

Из трех ранее упомянутых штаммов отобран *Lactobacillus fermentum*, имеющий пробиотический потенциал для лечения мастита.

В первую очередь, необходимо было доказать, что *Lactobacillus fermentum* имеет способность выживать во время транслокации по желудочно-кишечному тракту. Проведено исследование *in vitro*, в рамках которого симулировались условия, присутствующие в желудке и кишечнике человека. Таким образом, была доказана резистентность *Lactobacillus fermentum* к условиям желудочно-кишечного тракта и ее способность к адгезии к кишечным клеткам. Кроме того, проанализирована противомикробная способность штамма в отношении различных патогенных микроорганизмов.

В данном исследовании доказано, что *Lactobacillus fermentum* демонстрирует превосходные пробиотические качества, как это показывает ее резистентность к условиям, присутствующим в желудочно-кишечном тракте, ее повышенный процент адгезии к клеткам кишечника и противомикробная способность против различных патогенов<sup>47</sup>.

До проведения клинических исследований у человека с применением *Lactobacillus fermentum* было проведено доклиническое исследование на предмет ее безопасности. Целью исследования была оценка чувствительности к антибиотикам, потенциальная токсичность и способность транслокации *Lactobacillus fermentum* после ее ввода перорально мышам<sup>57</sup>.

Результаты данного исследования показали, что ввод перорально *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5176 не имел побочных эффектов у мышей, не зафиксировано значительных изменений в массе их тела или в потреблении питания между проверками при условии получения мышами пробиотиков. Не наблюдалось бактериемии и бактериальной транслокации вследствие лечения в печени или селезенке. Кроме того, маркеры окислительного стресса не различались у контрольных мышей и мышей, получавших пробиотики.

---

**В данном исследовании доказано, что *Lactobacillus fermentum* демонстрирует превосходные пробиотические качества, как это показывает ее резистентность к условиям, присутствующим в желудочно-кишечном тракте, ее повышенный процент адгезии к клеткам кишечника и противомикробная активность против различных патогенов<sup>47</sup>.**

---

Данные исследования указывают на то, что штамм *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 не является патогенным для мышей, в том числе, при дозировке, которая в 10 000 раз превышает ту, которая обычно потребляется человеком (выражается в кг на массу тела)<sup>57</sup>.

## 5.2. Доклинические исследования *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 для лечения мастита

Ввиду пробиотического потенциала *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 проведено три клинических исследования для того, чтобы определить использование *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 при мастите, а также установить осложнения, которые проявляются в период грудного вскармливания.

В настоящее время существует три клинических исследования в отношении *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 при мастите. Два из них уже завершены, третье все еще на этапе проведения.

### 5.2.1 Лечение инфекционного мастита во время грудного вскармливания<sup>32</sup>

Провести оценку и сравнение эффективности ввода перорально *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 или *Lactobacillus salivarius* СЕСТ5713 – двух штаммов лактобацилл, которые выделены из материнского молока, при условии эффективности лечения мастита антибиотиками во время грудного вскармливания.

#### Методы

В исследовании приняли участие всего 352 женщины с симптомами мастита. Все они отвечали следующим критериям:

Критерии включения в исследование	Критерии исключения из исследования
Воспаление груди	Абсцесс молочной железы
Болезненное кормление грудью	Синдром Рейно
Бактерии в молоке $>4 \log_{10}$ КОЕ/мл	Любые другие патологии молочной железы
Лейкоциты в молоке $>6 \log_{10}$ клеток/мл	

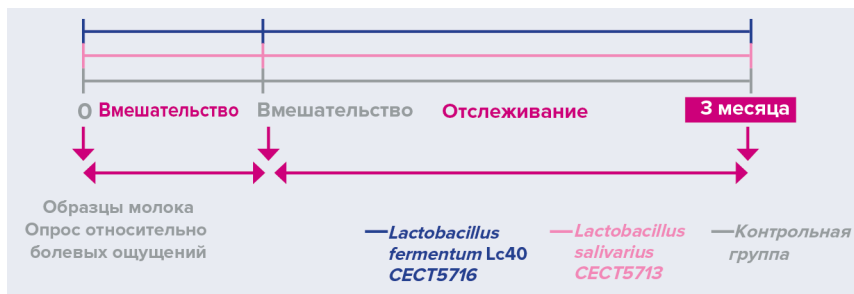
#### В исследовании приняли участие всего 352 женщины с симптомами мастита.

У многих из этих женщин ( $n=74$ ) имелись трещины на ареоле груди или на соске. При этом ни одна из них не потребляла коммерческие пробиотики или пищевые добавки во время исследования.

Добровольцы были случайно разделены на три группы:

Группы	Лечение	<i>n</i>
Группа А	<i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 $9 \times 10^9$ КОЕ	124
Группа В	<i>Lactobacillus salivarius</i> СЕСТ5713 $9 \times 10^9$ КОЕ	127
Группа С	Контроль (лечение антибиотиками: амоксициллин, котримоксазол, клоксациллин, эритромицин).	101

Исследование длилось 21 день, и в течение этого срока группы, потреблявшие пробиотики (А и В), ежедневно принимали по одной капсуле с лиофилизированным пробиотиком ( $9 \log_{10}$  КОЕ): *Lactobacillus fermentum* CECT5716 в группе А и *salivarius* CECT5713 в группе В. Группа, использовавшая антибиотики, группа С, получала лечение, назначенное центром первичной помощи.



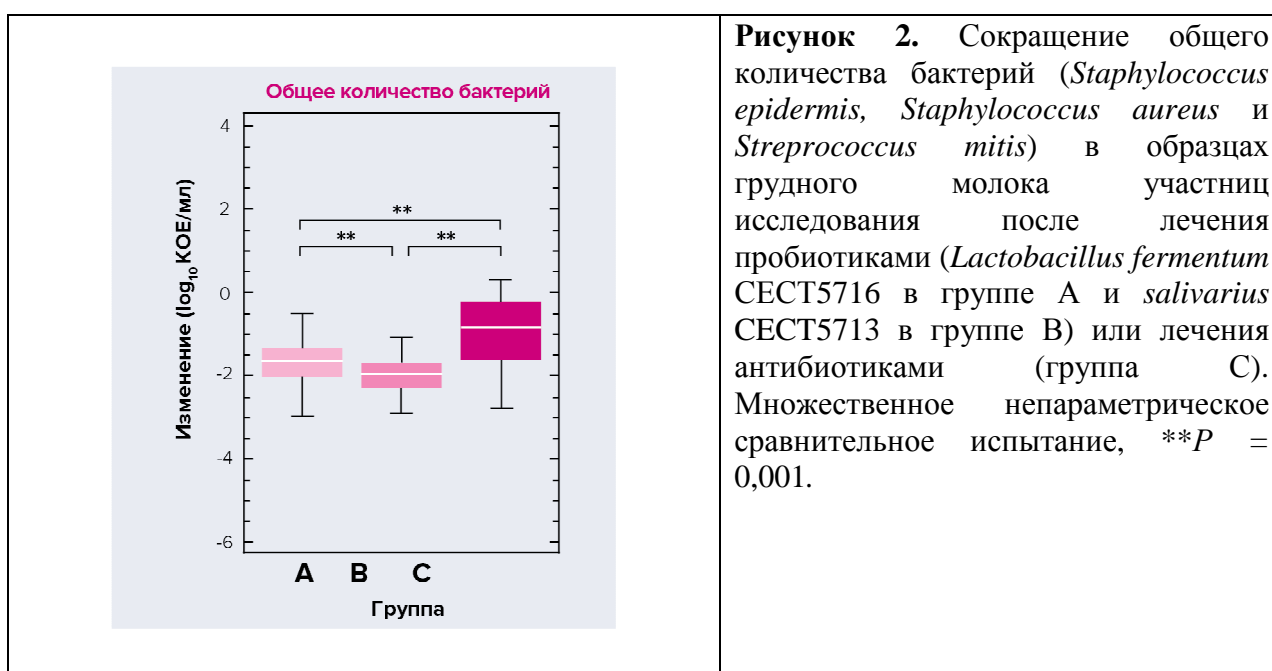
Как в начале исследования (день 0), так и в конце исследования (день 21-й), собраны данные по следующим переменным:

<b>Основная переменная</b>	Бактериальная нагрузка грудного молока
<b>Вторичные переменные</b>	Боль, связанная с грудным вскармливанием Отказ от грудного вскармливания Процент возникновения мастита Вагинальный кандидоз Газообразование в кишечнике

## Результаты

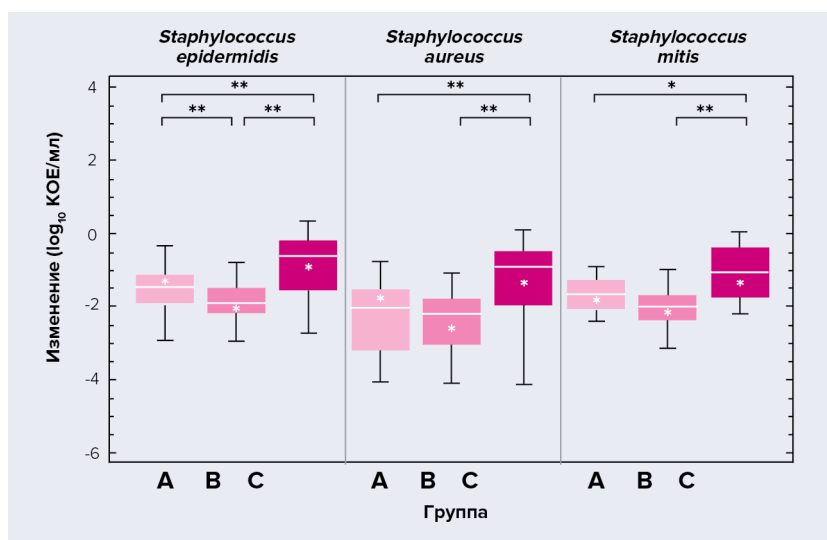
### Количество бактерий в образцах молока

Средние значения общего количества бактерий в молоке были очень похожими во всех 3 группах в начале исследования. При этом в конце исследования зафиксированы различные показатели в трех группах. Наблюдается в среднем снижение общего количества бактерий в группах А и В, соответственно, в то время как в группе, применявшей антибиотики, снижение было значительно меньше.



**Все женщины, решившие отказаться от грудного вскармливания во время исследования, входили в состав группы, получавшей антибиотики.**

Зафиксированы статистически значимые исследования при подсчете количества бактерий каждой доминирующей разновидности (*S. Epidermidis*, *S. aureus* и *S. mitis*) во всех 3 группах в конце исследования. При этом данные показатели были всегда ниже в группах, получавших пробиотики, чем в группе, получавшей антибиотики.



**Рисунок 3.** Сокращение общего количества бактерий *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus mitis* в образцах грудного молока участниц исследования после лечения пробиотиками (*Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 в группе А и *salivarius* СЕСТ5713 в группе В) или лечения антибиотиками (группа С). Множественное непараметрическое сравнительное испытание, \* $P = 0,01$ , \*\* $P = 0,001$ .

Наиболее значительные показатели сокращения количества бактерий зафиксированы в группе В. Несмотря на то, что наблюдается статистически значительная разница в сокращении *S. epidermidis* в двух группах пробиотиков, женщины из обеих групп фиксировали одинаковые изменения в баллах, которыми они обозначали боли в груди. Наиболее значительное сокращение количества бактерий зафиксировано в группе *S. aureus*.

Женщинам из группы С были назначены следующие антибиотики:

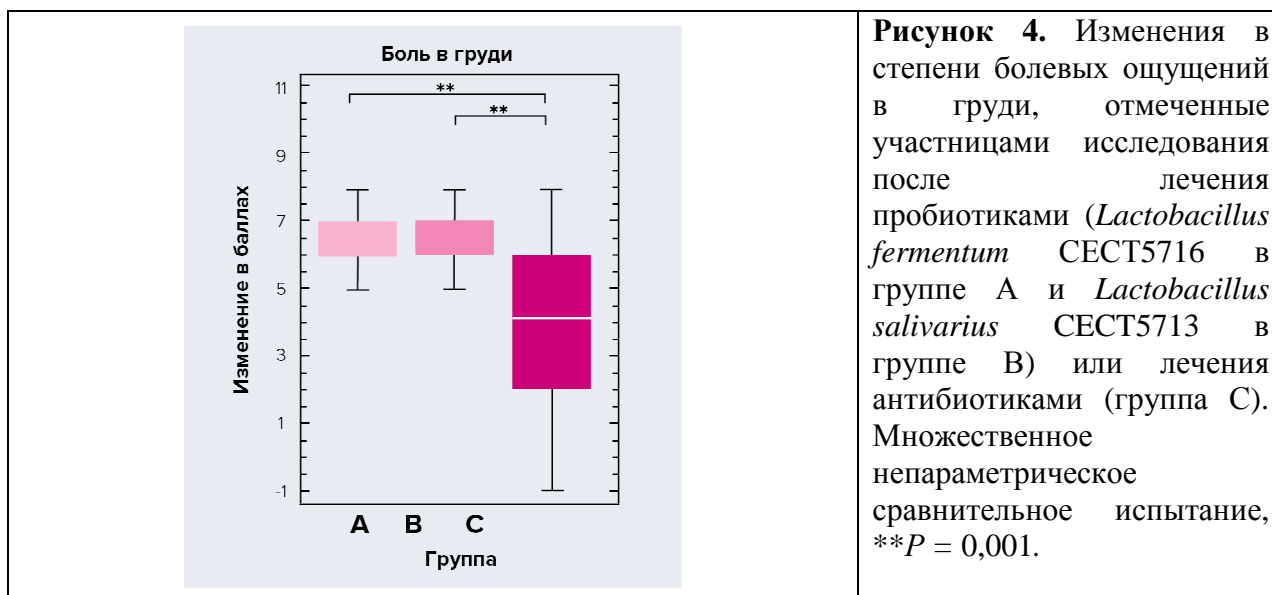
Антибиотик	%
Амоксициллин / клавулановая кислота	38,6
Амоксициллин	22,8
Котримоксазол	18,8
Клоксациллин	17,8
Эритромицин	2

В конце исследования не найдено лактобацилл в образцах молока группы антибиотиков, в то время как они были выделены более чем в половине образцов группы пробиотиков.

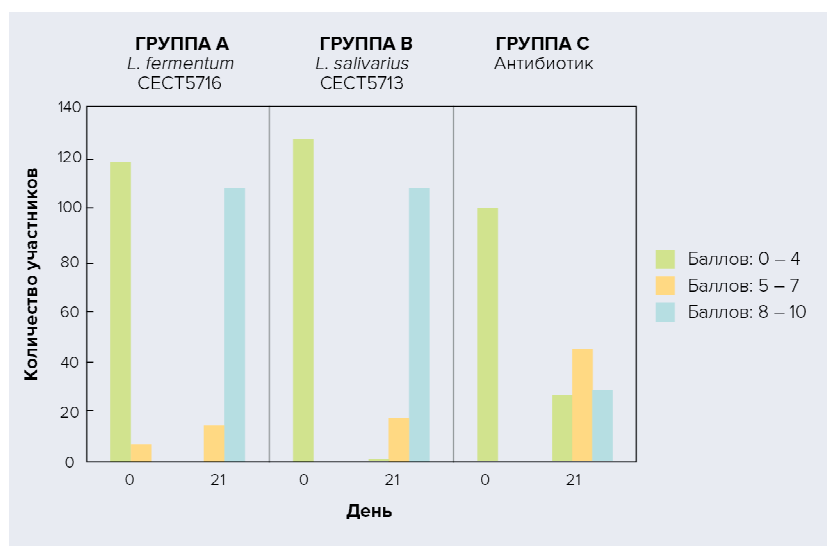
#### Развитие клинических симптомов

Средний балл для оценки боли в груди, зафиксированный тремя группами в начале исследования, был схожим. При этом он улучшился во всех трех группах в конце

исследования, когда наблюдалась статистически значительная разница в обозначении в виде баллов болевых ощущений в груди в группах пробиотика и группе антибиотика, которые зависели от назначенного антибиотика. В отличие от них, большинство женщин из



группы пробиотиков (88% из группы А и 85% из группы В) полностью восстановились в конце исследования, в то время как остальные сообщили о легких недомоганиях. 11% женщин из группы, принимавшей антибиотика, не сообщили об изменениях или даже почувствовали себя хуже.



**Рисунок 5.** Распределение баллов по болевым ощущениям в груди, о которых сообщали участницы в начале исследования (день 0) и в конце исследования (21-й день). Группа А, *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716; группа В, *Lactobacillus salivarius* СЕСТ5713 и группа С, антибиотик. Категории боли в груди: 0-4 – крайне сильная боль; 5-7 – беспокойство, 8-10 – отсутствие болевых ощущений.

Баллы, которые женщины присваивали болевым ощущениям в груди, напрямую были связаны с общей бактериальной нагрузкой в грудном молоке, как в начале, так и в конце исследования.

Клинические проявления исчезли, или последовало значительное улучшение у большинства женщин из групп пробиотиков, в то время как у женщин из группы антибиотиков развитие клинической картины было различным:

---

**Процент повторного возникновения мастита в группе женщин, принимавших антибиотики (30,7%), был значительно выше, чем соответствующий показатель в группах пробиотиков. При этом не наблюдалось различий в данном параметре у женщин из групп пробиотиков.**

---

- Все женщины, принявшие решение отказаться от грудного вскармливания во время исследования, входили в состав группы антибиотиков.
- Процент повторного возникновения мастита в группе женщин, принимавших антибиотики (30,7%), был значительно выше, чем соответствующий показатель в группах пробиотиков. При этом не наблюдалось различий в данном параметре у женщин из групп пробиотиков.
- У 8,9% женщин, принимавших антибиотики, развился вагинальный кандидоз, в то время как подобный эффект у женщин из групп пробиотиков не наблюдался. Большая часть случаев вагинального кандидоза была связана с применением амоксициллина. Оставшаяся часть с применением клотримазола или амоксициллина-клавулановой кислоты.
- 5,6% женщин из группы А сообщили об образовании газов в кишечнике в связи с употреблением пробиотика *Lactobacillus fermentum* штамма СЕСТ5716. Несмотря на это, все эти женщины дошли до конца исследования.

---

**У 8,9% женщин, принимавших антибиотики, развился вагинальный кандидоз, в то время как подобный эффект у женщин из групп пробиотиков не наблюдался. Большая часть случаев вагинального кандидоза была связана с применением амоксициллина. Оставшаяся часть с применением клотримазола или амоксициллина-клавулановой кислоты.**

---

#### **Вывод**

Применение *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 или *Lactobacillus salivarius* СЕСТ5713, похоже, является эффективной альтернативой использованию антибиотиков, которые обычно назначаются для лечения инфекционного мастита в период грудного вскармливания.

#### **5.2.2 Лечение первых признаков мастита<sup>58</sup>**

---

##### **Цель**

Провести оценку эффективности *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 для снижения нагрузки *Staphylococcus* в грудном молоке кормящих женщин, страдающих от боли в груди.

##### **Методы**

В исследовании приняли участие всего 97 женщин. Все они отвечали следующим критериям:

<b>Критерии включения в исследование</b>
Женщины, кормящие грудью
Боль/дискомфорт в груди
Отсутствие температуры
Общая бактериальная нагрузка в молоке $>10^3$ КОЕ/мл

Без абсцессов молочной железы

Женщины-добровольцы произвольно были распределены на четыре группы:

Группы	Лечение	n
Группа А	Контроль (мальтодекстрин)	26
Группа В	<i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 $3 \times 10^9$ КОЕ	23
Группа С	<i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 $6 \times 10^9$ КОЕ	24
Группа D	<i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 $9 \times 10^9$ КОЕ	24

Исследование продлилось 21 день, в течение которых каждые семь дней отбирались образцы молока и заполнялись вопросники о болевых ощущениях, с самого начала исследования и до его завершения.



Переменными исследования стали следующие параметры:

Основная переменная	Нагрузка <i>Staphylococcus</i> в грудном молоке
Вторичные переменные	Общая бактериальная нагрузка Нагрузка <i>Streptococcus</i> Оценка боли с помощью визуальной шкалы Вопросник на испанском языке относительно болевых ощущений IL-8 IgA Информация о питании

**Лечение с применением *Lactobacillus fermentum* значительно снизило нагрузку *Staphylococcus* в течение всего исследования.**

## Результаты

Количество бактерий в образцах молока.

Лечение с применением *Lactobacillus fermentum* значительно снизило нагрузку *Staphylococcus* в течение всего исследования. В случае с группой D эффект наблюдался позднее, 2 недели спустя после начала лечения, однако он достиг уровней, схожих с показателями групп В и С в конце исследования. При этом показатели были значительно ниже, чем у контрольной группы.

Не зафиксировано значительной разницы в нагрузке *Staphylococcus* в группах, получавших *Lactobacillus fermentum* с разной бактериальной нагрузкой.

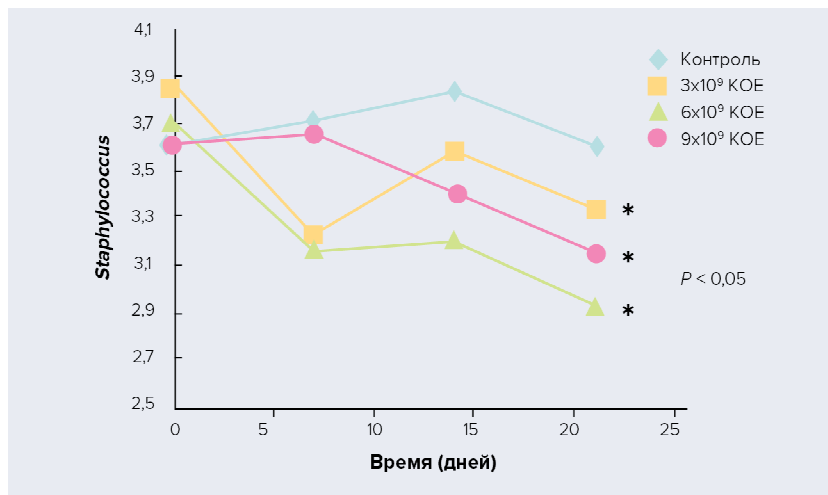


Рисунок 6. Количество *Staphylococcus* в грудном молоке ( $\log_{10}$  КОЕ/мл)

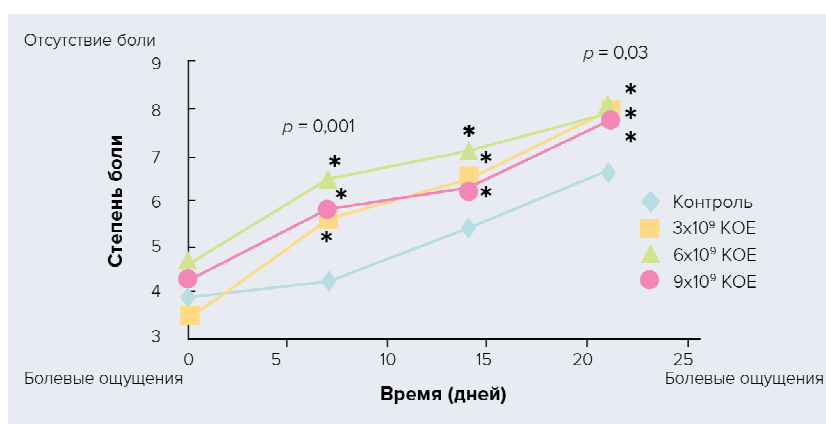


Различия в эффективности более высокой дозировки (группа D) могли быть связаны с тем, что мастит у женщин из группы D возник до проявления мастита у женщин групп В и С. Более длительное присутствие мастита у женщин из группы D означает более длительное присутствие *Staphylococcus* в молочной железе, в связи с чем сложнее удалить патоген из микробиоты.

### Оценка боли

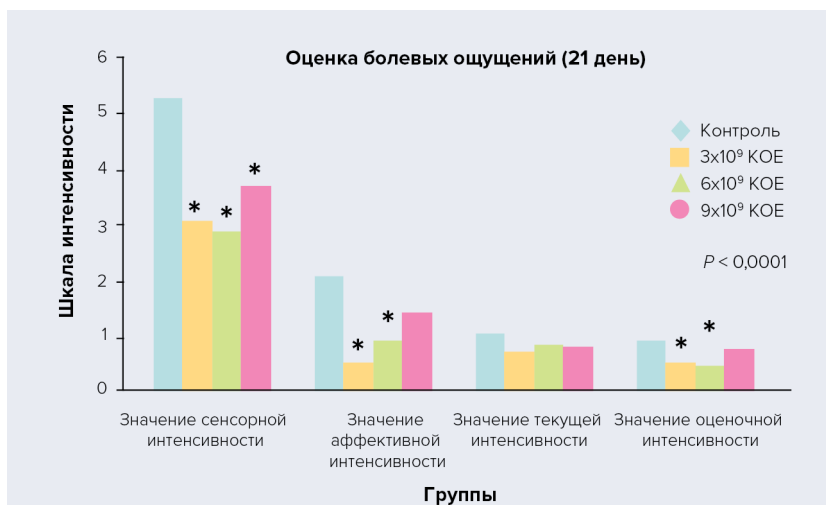
У женщин, принимавших *Lactobacillus fermentum*, значительно улучшилась симптоматика болевых ощущений по сравнению с контрольной группой уже с первой недели лечения. При этом не зафиксировано значительной разницы у женщин из групп с различной нагрузкой *Lactobacillus fermentum*.

**У женщин, принимавших *Lactobacillus fermentum*, значительно улучшилась симптоматика болевых ощущений по сравнению с контрольной группой уже с первой недели лечения.**



**Рисунок 7.** Оценка развития болевых ощущений в течение времени в период исследования. Визуальная шкала, составляющая от 1 (сильная боль) до 10 (отсутствие боли).

Что касается результатов, полученных в вопроснике на испанском языке относительно болевых ощущений, у женщин из групп, где были назначены пробиотики, значительно снизилась интенсивность сенсорной боли, как аффективной, так и оценочной.



**Рисунок 8.** Оценка развития болевых ощущений в течение времени в период исследования на основе вопросника относительно болевых ощущений на испанском языке.

## Результаты

Потребление *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5176 снижает нагрузку *Staphylococcus* в грудном молоке женщин, испытывающих боли в груди, в период грудного вскармливания, при этом облегчая симптомы.

Не зафиксировано значительных различий между различными дозировками *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5176.

Нагрузка *Staphylococcus* связана со степенью болевых ощущений ввиду того, что как только снижается нагрузка, болевые ощущения также уменьшаются.

**Потребление *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5176 снижает нагрузку *Staphylococcus* в грудном молоке женщин, испытывающих боль в груди в период грудного вскармливания, при этом облегчая симптомы.**

### 5.2.3 Клинические исследования для предупреждения мастита

#### Цель

Произвести оценку влияния *Lactobacillus fermentum* на вероятность возникновения мастита.

#### Методы

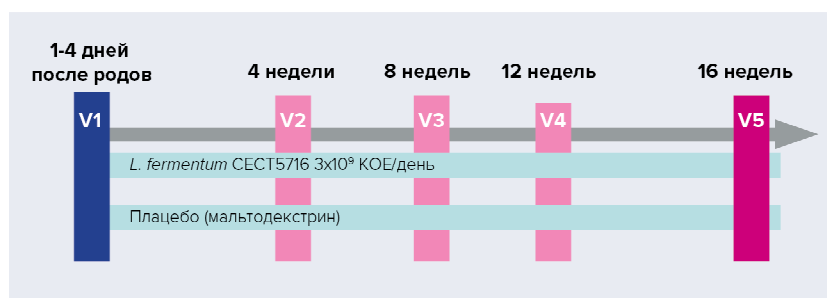
В исследовании примут участие всего 600 женщин. Все они должны отвечать следующим критериям:

Критерии включения в исследование	Критерии исключения из исследования
Здоровые женщины, беременность которых протекала нормально	Патологии молочной железы, затрудняющие или препятствующие грудному вскармливанию
Роды имели место на 37-42 неделях гестации	Серьезные патологии у ребенка, затрудняющие или препятствующие грудному вскармливанию
Здоровые женщины, получавшие антибиотики во время родов	Абсцесс молочной железы
Роды имели место за 1-4 дня до включения в исследование	Низкая вероятность выполнения протокола исследования
Стойкое желание кормить грудью своих детей в течение, по меньшей мере, 16 недель	

Женщины-участницы произвольно распределяются на следующие группы:

Группы	Лечение	n
Группа А	Контроль (мальтодекстрин)	300
Группа В	<i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5176 3x10 <sup>9</sup> КОЕ	300

Исследование продлится 16 недель, в течение которых каждые четыре недели предполагается отбирать образцы молока с самого начала исследования и до его завершения.



Переменными исследования станут следующие параметры:

<b>Основная переменная</b>	Возникновение маститов
<b>Вторичные переменные</b>	Количество бактерий в грудном молоке
	Количество бактерий в образцах кала детей
	Рост детей
	Возникновение инфекций у детей
	Маркеры воспалений у детей

### Результаты

Данное исследование в настоящее время все еще на стадии выполнения. Его завершение предусматривается в последнем квартале 2014 года или в первом квартале 2015 года.

### 5.3 Безопасность *Lactobacillus fermentum* CECT 5716

Существует несколько исследований в отношении *Lactobacillus fermentum*, которые указывают на то, что их употребление предоставляет ряд пробиотических преимуществ.

**Существует несколько исследований в отношении *Lactobacillus fermentum*, которые указывают на то, что их употребление предоставляет ряд пробиотических преимуществ.**

В рамках одного исследования, которое проводилось на здоровых взрослых с применением *Lactobacillus fermentum* CECT5716, доказано, что ежедневное употребление данного штамма в течение 28 дней безопасно и отлично переносится при дозировке  $1 \times 10^{10}$  КОЕ/день. При этом не наблюдалось каких-либо побочных явлений, связанных с приемом пробиотика. В том же исследовании указывается, что прием *Lactobacillus fermentum* CECT5716 усиливает ответ на вакцину против гриппа<sup>59</sup>.

Также проведены исследования ввода пробиотика новорожденным. Первое исследование проводилось с помощью питания для новорожденных с добавлением штамма *Lactobacillus fermentum* CECT5716, которое вводилось детям в возрасте 6 месяцев до достижения ими годовалого возраста<sup>60</sup>. Второе исследование проводилось с помощью детского питания для первых месяцев жизни

с добавлением того же штамма. Питание давали детям в возрасте от одного месяца до достижения ими 6-месячного возраста<sup>61</sup>. Оба исследования показывают, что употребление штамма *Lactobacillus fermentum* CECT5716 является безопасным, и он хорошо переносится детьми в возрасте до одного года. Кроме того, прием данного пробиотического штамма значительно снизил процент заболеваемости респираторными и желудочно-кишечными инфекциями у этих детей. Кроме того, необходимо учесть, что на рынке существуют разновидности детского питания, содержащие указанный штамм пробиотика.

Штамм *Lactobacillus fermentum* CECT5716 содержится в продукции LACTANZA *hereditum*® и представляет собой единственный пробиотик, реализуемый на рынке и предназначенный для флоры молочной железы и лечения маститов.

## 06 LACTANZA *hereditum*®

**LACTANZA *hereditum*®** представляют собой пищевую добавку на основе *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716) — штамм, который естественным образом присутствует в грудном молоке. Это первый пробиотик, способствующий балансу флоры молочной железы.



**LACTANZA®**  
*hereditum*®

При первых симптомах боли во время грудного вскармливания *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716) **снижает болевые ощущения с первой недели лечения.**

Кроме того, было доказано, что у женщин с острым маститом *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716) **более эффективен, чем лечение антибиотиками**, которое обычно применяется в данном случае. В тех случаях, когда уже применяются антибиотики, *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716) может использоваться как препарат, способствующий **восстановлению флоры молочной железы, предотвращая повторное возникновение заболевания.**

Применение *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716) снижает бактериальную концентрацию *Staphylococcus* во флоре молочной железы и способствует восстановлению баланса, делая грудное вскармливание более удобным и здоровым, а также снижая процент возникновения маститов. Это способствует поддержанию грудного вскармливания, так как мастит представляет собой основную медицинскую причину **преждевременного и нежелательного отказа от грудного вскармливания.**

**Ингредиенты:** мальтодекстрин; состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза; *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716)  $3 \times 10^9$  КОЕ/день; стабилизатор: стеарат магния; краситель: диоксид титана. **Форма выпуска:** 28 капсул (x282 мг).

**Предупреждение:** не превышать рекомендуемую ежедневную дозировку. Пищевые добавки не должны использоваться в качестве заменителей разнообразного сбалансированного питания и здорового образа жизни.  
Хранить при комнатной температуре.

---

**Оба исследования показывают, что употребление штамма *Lactobacillus fermentum* CECT5716 является безопасным, и он хорошо переносится детьми в возрасте до одного года. Кроме того, прием данного пробиотического штамма значительно снизил процент заболеваемости респираторными и желудочно-кишечными инфекциями у этих детей.**

---

<b>Таблица 1. Способ применения</b>	
<b>Патология</b>	<b>Способ применения</b>
<b>Острый мастит</b>	<p><b>Лечение антибиотиками/пробиотиками:</b> за три дня до завершения лечения с применением антибиотиков по 1 капсуле <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 через каждые 8 часов.</p> <p><i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 должен приниматься через 4 часа после приема антибиотика.</p> <p>По завершении периода лечения антибиотиками по 1 капсуле в день до ремиссии мастита.</p> <p><b>После лечения антибиотиками:</b> по 1 капсуле <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 в день до ремиссии мастита.</p>
<b>Подострый или субклинический мастит (при первых симптомах)</b>	<p><b>Ударная дозировка:</b> по 1 капсуле <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 через каждые 12 часов.</p> <p><b>Лечение:</b> по 1 капсуле <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 в день до ремиссии мастита.</p>
<b>Профилактика</b>	По 1 капсуле <i>Lactobacillus fermentum</i> СЕСТ5716 в день в течение всего периода грудного вскармливания.

## 07 Библиография

- 1 (69). Picó C, Sánchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Palou A. Role of leptin present in maternal milk in the control of energy balance during the post-natal period. *Genes Nutr.* 2007 Oct;2(1):139-41. doi: 10.1007/s12263-007-0038-1.
- 2 (34). Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (I). *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65(9): 452-457.
- 3 (38). Ferrer B, Dalmau J. Alimentos funcionales: probióticos. *Acta Pediatr Esp.*: 2001; 59: 150-155.
- 4 (14). Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S96-100.
- 5 (45). Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754-8.
- 6 (70). OMS. The optimal duration of exclusive breastfeeding. Results of a WHO systematic review. WHO/NHD/01.08 WHO/FCH/CAH/01.23.
- 7 (106). Sámano R, Martínez-Rojano H, Godínez Martínez E, Sánchez Jiménez B, Villeda Rodríguez GP, Pérez Zamora J, Casanueva E. Effects of breastfeeding on weight loss and recovery of pregestational weight in adolescent and adult mothers. *Food Nutr Bull.* 2013 Jun;34(2):123-30.
- 8 (107). Chua S, Aralkuraran S, Lim L. Influence of Breastfeeding and Nipple Stimulation in Postpartum Uterine Activity. *Brit J Obstet Gynaec.* 1994; 101: 804-805.
- 9 (108). Rosenblatt K, Thomas D. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 192-197.
- 10 (109). Newcomb P, Storer B, Longnecker M. Lactation and a Reduced Risk of Premenopausal Breast Cancer. *New Engl J Med.* 1994; 330: 81-87.
- 11 (110). Cumming R, Klineberg R. Breastfeeding and Other Reproductive Factors and the Risk of Hip Fractures in Elderly Women. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 684-691.
- 12 (37). Hernández MT, Lasarte JJ, Lozano MJ, Aguayo J, Díaz NM. Lactancia materna dolorosa: estrategias de tratamiento para el pediatra. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66(10): 504-509. 31

- 13 (32). OMS. Mastitis. Causas y manejo. Número de referencia OMS: WHO/FCH/CAH/00.13. 2000
- 14 (16). Carrera M, Arroyo R, Mediano P, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM. Lactancia materna y mastitis. Tratamiento empírico basado en la sintomatología y los agentes etiológicos. *Acta Pediatr Esp.* 2012; 70(6): 255-261.
- 15 (91). Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B. Lactation mastitis. *JAMA.* 2003 Apr 2;289(13):1609-12.
- 16 (96). Dixon JM1, Ravisekar O, Chetty U, Anderson TJ. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies. *Br J Surg.* 1996 Jun;83(6):820-2.
- 17 (15). Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011;16(4):339-56.
- 18 (35). Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, Martín R. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66(2): 77-82.
- 19 (39). Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(2): 77-84.
- 20 (40). Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (y II). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(3): 125-132.
- 21 (100). Arroyo R, Mediano P, Jimenez E, Delgado S, Fernandez L, Marin M, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69: 276-281.
- 22 (55). Foxman B. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women: in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(2):103-14.
- 23 (56). Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3.
- 24 (58). Berens P, Swaim L, Peterson B. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in postpartum breast abscesses. *Breastfeed Med.* 2010; 5 (3):113-5.
- 25 (72). Moazzez A, Kelso RL, Towfigh S, Sohn H, Berne TV, Mason RJ. Breast abscess bacteriologic features in the era of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemics. *Arch Surg.* 2007; 142: 881-884.32



- 26 (75). Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Menard C, Roy PH, Ouellette M, et al. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 231-238.
- 27 (71). Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001; 32 Supl 2: 114-132.
- 28 (81). Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284: 1.318-1.322.
- 29 (22). Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín ML, del Campo R, Fernández L, Rodríguez JM. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol*. 2009;9:82.
- 30 (73). Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 1.434-1.440.
- 31 (74). Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, Grandchamp B, Sanson-le Pors MJ, et al. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 3.034-3.037.
- 32 (1). Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1551-8.
- 33 (3). Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(15):4650-5.
- 34 (101). Carmichael AR, Dixon JM. Is lactation mastitis and shooting breast pain experienced by women during lactation caused by *Candida albicans*? *Breast*. 2002; 11: 88-90.
- 35 (102). Francis-Morrill J, Heinig MJ, Pappagianis D, Dewey KG. Diagnostic value of signs and symptoms of mammary candidosis among lactating women. *J Hum Lact*. 2004; 20: 288-295.33

- 36 (77). Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013 Mar;69(1):1-10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001. Epub 2012 Sep 10.
- 37 (2). Heikkilä MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003;95(3):471-8.
- 38 (79). Dasayanake AP, Li Y, Wiener H, Ruby JD, Lee MJ. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* leves predict pregnancy outcomes. *J Periodontol.* 2005; 76: 171-177.
- 39 (78). Vázquez-Torres A, Jones-Carson J, Baumler AJ, Falkow S, Valdivia R, Brown W, et al. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD18-expressing phagocytes. *Nature.* 1999; 401: 804-808.
- 40 (93). Pérez PF, Dore J, Leclerc M, Lévesque F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics.* 2007; 119: 724-732.
- 41 (94). Bertotto A, Gerli R, Castellucci G, Scalise F, Vaccaro R. Human milk lymphocytes bearing the gamma/delta T-cell receptor are mostly delta TCS1-positive cells. *Immunology.* 1991; 74: 360-361.
- 42 (84). Beasley SS, Saris, PEJ. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70: 5.051- 5.053.
- 43 (43). Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Probióticos: criterios de calidad y orientaciones para el consumo. *Acta Pediatr Esp.* 2003;61(9): 476-482.
- 44 (92). López-Alarcón M, Villalpando S, Fajardo A. Breastfeeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six month of age. *J Nutr.* 1997; 127: 436- 443.
- 45 (95). Wright AL, Bauer M, Naylor A, Sutcliffe E, Clark L. Increasing breastfeeding rates to reduce infant illness at the community level. *Pediatrics.* 1998; 101: 837-844.
- 46 (36). Olivares M, Lara-Villoslada F, Sierra S, Boza J, Xaus J. Efectos beneficiosos de los probióticos de la leche materna. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66(4): 183-188.
- 47 (68). Martín R1, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *J Hum Lact.* 2005 Feb;21(1):8-17; quiz 18-21, 41.34

- 48 (49). R. Martín, E. Jiménez, M. Olivares, M.L. Marín, L. Fernández, J. Xaus, J.M. Rodríguez. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother–child pair. *International Journal of Food Microbiology* 112 (2006) 35–43.
- 49 (83). Ford JE, Law BA, Marshall VME, Reiter B. Influence of the heat treatment of human milk on some of its protective constituents. *J Pediatr.* 1977; 91: 29-35.
- 50 (88). Cesar JA, Victoria CG, Barros FC, et al. Impact of breast feeding on admission for pneumonia in postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *J Nutr.* 2005; 51: 1.286-1.288.
- 51 (98). Victoria CG, Smiyh PG, Vaughan JP, et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet.* 1987; 2: 319-322.
- 52 (87). Nascimento MBR. Breastfeeding: making the difference in the development, health and nutrition of term and preterm newborns. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2003; 58: 49-60.
- 53 (52). Kalliomäki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001 Apr 7;357(9262):1076-9.
- 54 (99). Hahn-Zoric M, Fulconis F, Minoli L, et al. Antibody response to parenteral and oral vaccines are impaired by conventional and low protein formulas as compared to breast-feeding. *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79: 1.137-1.142.
- 55 (86). Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, Salminen SJ, Gibson GR, Isolauri E. Breastfeeding: making the difference in the development, health and nutrition of term and preterm newborns. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2003; 58: 49-60.
- 56 (4). Puleva Biotech. Hereditum, una nueva generación de bacterias probióticas aisladas de leche materna.
- 57 (18). Lara-Villoslada F, Sierra S, Díaz-Roperó MP, Rodríguez JM, Xaus J, Olivares M. Safety assessment of *Lactobacillus fermentum* CECT5716, a probiotic strain isolated from human milk. *J Dairy Res.* 2009;76(2):216-21.
- 58 (51). Fonollá Joya J, Maldonado Lobón JA, Díaz López MA, Bañuelos Hortigüela O, Olivares Martín M. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduce la carga de *Staphylococcus* en la leche materna y mejora la sintomatología en mujeres con dolor en el pecho durante la lactancia. SAMEM, 2014.35

- 59 (12). Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonollá J, Navas M, Rodríguez JM, Xaus J. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition*. 2007 Mar;23(3):254-60.
- 60 (6). Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, López-Huertas E, Geerlings A, Valero AD, Olivares M, Lara- Villoslada F. The Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):55-61.
- 61 (59). Gil-Camposa, M. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacological Research* 65 (2012) 231– 238.

МОНОГРАФИЯ О ПРЕПАРАТЕ

LACTANZA *hereditum*®

331492, разработано в сентябре 2014 года

**«АНДЖЕЛИНИ»**