



ГБОУ ВПО  
«Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова»  
МЗ и СР РФ, Москва

# Физиологические функции лактобактерий в организме и эффективность их применения в составе пробиотиков в педиатрической практике

К.м.н., проф. А.А. НОВОКШОНОВ, к.м.н. Н.В. СОКОЛОВА

*Описаны физиологические функции лактобактерий в организме человека, дана краткая характеристика лактосодержащих пробиотиков и продуктов функционального питания, приведены данные, подтверждающие эффективность их использования в клинической педиатрической практике при различных патологических состояниях.*

Лактобактерии (*Lactobacillus*) – это род молочнокислых бактерий, который в настоящее время насчитывает 130 различных видов. Бактерии семейства *Lactobacillus* – непатогенные грамположительные облигатные или факультативные анаэробы с высокой ферментативной активностью. Многие виды лактобактерий являются нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе полости рта и толстой кишки. Наибольшее количество лактобактерий находится в толстом отделе кишечника ( $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г фекалий). Главным образом, они представлены

*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. reuteri* и *L. rhamnosus*. Количество лактобактерий в испражнениях во многом зависит от характера питания. У здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, лактобактерии обнаруживаются в кале в количестве  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г, в то время как у детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень лактобактерий часто бывает более высоким, достигая  $10^8$  КОЕ/г фекалий [1].

Лактобактерии представляют собой меньшую часть микрофлоры кишечника, однако они выполняют не менее важные метабо-

лические функции, чем основной представитель нормофлоры толстого кишечника – бифидобактерии. Лактобактерии угнетают рост гнилостных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) за счет способности выделять целый ряд веществ: молочную кислоту, лизоцим, бактериоцины (лактоцины В, F, J, M, лактобревин, плантарицин и др.). Эти продукты жизнедеятельности лактобактерий обладают выраженным антибактериальным эффектом, а также влияют на мембраны эпителиоцитов, синтез ДНК и протеинов. В клинических и экспериментальных исследованиях установлено, что лактобактерии подавляют размножение патогенной и условно-патогенной микрофлоры – *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. typhosa*, *S. schottmuelleri*, *Sarcina lutea*, *S. dysenteriae*, *S. paradysenteriae*, *S. marcescens*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *S. lactis*, *V. comma* и др. [2–4]. Лактобактерии обладают способностью активировать клеточный



иммунитет и подавлять продукцию иммуноглобулина (Ig) E. Иммуномодулирующее действие лактобактерий связывают с присутствием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот, которые, как известно, являются поликлональными индукторами и иммуномодуляторами. Кроме того, установлено, что введение лактобактерий мышам сопровождалось увеличением количества плазматических клеток, усилением синтеза антител к вирусу гриппа и ротавирусу, а также увеличением синтеза IgA и IgM на слизистых оболочках бронхов. Защитные свойства IgA связаны с его способностью предупреждать адгезию и инвазию патогенных бактерий, а также проникать в энтероциты кишечника и воздействовать на репликационный цикл вирусов, находящихся внутри клеток. Секреторные IgA, в отличие от остальных иммуноглобулинов, выполняют функции специфического иммунологического барьера, связывая антигены на поверхности эпителия и препятствуя их проникновению внутрь организма и тем самым уменьшая вероятность развития как воспалительного, так и аллергического процессов [5–9].

К настоящему времени в клинических исследованиях установлено, что виды лактобактерий различаются по степени выраженности оказываемого ими иммуномодулирующего эффекта. Например, *L. casei* служат мощным стимулятором продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и экспрессируют маркеры созревания. *L. reuteri* являются слабым индуктором ИЛ-12 и подавляют секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими видами лактобактерий. Пероральная бактериотерапия *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) у детей с атопическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока приводила к увеличению выработки противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10)

и ослаблению клинических проявлений заболевания. Одновременно снижался и характерный для этих больных высокий уровень провоспалительного цитокина ФНО-альфа [10]. В работах других исследователей было установлено, что ингибирование этих бактерий с лимфоцитами периферической крови приводит к снижению выброса провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкина-2 (ИЛ-2) и др.) и повышению уровня регулирующих цитокинов (трансформирующего фактора роста бета (ТФР-бета) и ИЛ-10) [11, 12].

Лактобактерии активно участвуют в процессах пищеварения, превращая протеин в легкоусвояемые компоненты. По результатам доклинических и клинических исследований установлено, что *L. acidophilus* могут расщеплять холестерин в липидах сыворотки. Они также способствуют снижению холестеринемии за счет блокировки фермента гидроксиметил-глутарат-СоА-редуктазы, ограничивающего скорость синтеза холестерина. Лактобактерии принимают активное участие в метаболизме лактозы [13, 14], вырабатывая ферменты: В-галактозидазы, гликолазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Это имеет большое клиническое значение у детей как с врожденной лактазной недостаточностью, так и с развившейся после перенесенных кишечных инфекций или курсов антибиотикотерапии. Исходя из вышесказанного, патогенетически обоснованным является включение в состав комплексной терапии вирусных диарей биопрепаратов или лечебно-профилактических детских смесей, обогащенных лактобактериями, так как основным пусковым механизмом диареи и инфекционного процесса при вирусных диареях (ротавирусной инфекции и др.) является дисахаридазная недостаточность.

В настоящее время лактобактерии нашли широкое применение в клинической практике в составе различных пробиотиков, биологически активных добавок

к пище (БАД) и пробиотических продуктов функционального питания. Пробиотики – это препараты из живых микроорганизмов, которые оказывают при введении в организм человека благотворный эффект за счет восстановления кишечной микрофлоры [15]. Лактобактерии – международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства. По фармакологическому указателю лактобактерии относятся к группе средств, нормализующих микрофлору кишечника. По анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации они относятся к группе «Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту», код А07FA01, а также к группе «Лактоациллы», код G01AX14.

В клинической практике в качестве пробиотиков используются различные виды и штаммы лактобактерий. Лактосодержащие пробиотики можно условно разделить на две группы: основным действующим веществом представителей 1-й группы является один или несколько видов (штаммов) лактобактерий, в состав пробиотиков 2-й группы входят и другие представители нормальной микрофлоры кишечника. К лактосодержащим пробиотикам 1-й группы относятся Лактобактерин, в состав которого входят *L. plantarum* (штаммы 38, 8Р-А3) или *L. fermentum* (штамм 90Т-С4); Ацилакт – *L. acidophilus* (штаммы NK1, 100АШ и КЗШ24); Биобактон – *L. acidophilus* (штамм 126); Наринэ – *L. acidophilus* (штамм Er 317/402); Аципол – *L. acidophilus* (штаммы NK1, NK2, NK5 и NK12); Нутролин В – *L. sporogenses*; Гастрофарм – *L. bulgaricus* (штамм 51); БАД Нормофлорин-Л – *L. acidophilus*; БАД Витанар – *L. acidophilus* (штамм КА R-08); БАД Эуфлорин-Л – *L. acidophilus* и *L. plantarum*. Вторая группа на отечественном рынке представлена главным образом БАД, которые широко используются в клинической практике для профилактики и коррекции дисбактериозов различной этиологии. Среди них заслуживают внимания Полибактерин (в состав которого

инфекции



входят *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* и *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. breve*), Нормофлорин-Д (*L. casei*, *L. rhamnosus* и *B. bifidum*, *B. longum*), Биовестин-лакто (*L. plantarum* и *B. bifidum*, *B. adolescentis*), Нормоспектрум (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* и *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. longum*), Бифиформ Малыш (*Lactobacillus GG* и *B. lactis BB-12*), Бифиформ Комплекс (*Lactobacillus GG*, *L. acidophilus*, *B. lactis*, инулин), Примадофилус Детский (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. infantis*, *B. longum*), Примадофилус Джуниор (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*).

Лактобактерин и Ацилакт – пробиотики первого поколения, применяющиеся для коррекции дисбактериоза кишечника с заместительной и лечебной целью. Установлена клиническая эффективность этих препаратов при стафилококковой и клебсиеллезной инфекциях, энтеритах и гастроэнтеритах, протекающих с явлениями бройдильной диспепсии, и при ротавирусной инфекции. В исследованиях А.И. Грудяновой и соавт. [16] была изучена способность этих пробиотиков изменять клиническое состояние тканей пародонта и микрофлору полости рта при различных стадиях поражения. Выявлено, что Ацилакт и Лактобактерин оказывают выраженное коррекционное воздействие на микрофлору полости рта при пародонтите, восстанавливая ее до показателей физиологической нормы на более длительный период времени, чем при использовании антисептических средств. Лечебно-профилактическая эффективность этих препаратов подтверждена во многих клинических исследованиях. Так, по данным Н.М. Грачевой и соавт. [17, 18], при включении Ацилакта и Лактобактерина в комплексную терапию у 1189 больных шигеллезом, сальмонеллезом, ротавирусным гастроэнтеритом, эшерихиозами, а также у пациентов с пищевой токсикоинфекцией (ПТИ) неуста-

новленной этиологии отмечен выраженный клинический эффект и отчетливая нормализация микробиоценоза кишечника.

Штаммы *L. acidophilus*, входящие в состав пробиотиков Биобактон, Наринэ и Аципол, имеют высокую антагонистическую активность в отношении широкого круга патогенных и УПМ (шигелл, сальмонелл, эшерихий, стрептококков, стафилококков, протей и др.), повышают устойчивость к инфекционным и другим неблагоприятным факторам, нормализуют микрофлору кишечника. Пробиотик Наринэ используется также при аллергических поражениях кожи и слизистых (диатез, дерматит и др.), воспалительных заболеваниях органов дыхания (бронхит, пневмония и др.), гинекологических заболеваниях (аднексит, оофорит, сальпингит), маститах, лучевой болезни, кишечных инфекциях и дисбактериозах различной этиологии.

Преимущества лактосодержащих пробиотиков по сравнению с бифидосодержащими обусловлены тем, что лактобактерии устойчивы к разрушающему действию желудочного сока, желчных кислот и панкреатических ферментов. Наиболее резистентны *L. acidophilus*, *L. plantarum* и *L. casei*. Они сохраняют жизнеспособность в кислой среде желудка в течение 3 часов, в то время как *L. bulgaricus*, присутствующие в йогурте, очень чувствительны к кислотности желудочного сока и к желчи, погибая при инкубации в желудочном соке уже через час [19–22]. В отличие от бифидобактерий, лактобактерии обладают большей резистентностью к антибиотикам и могут применяться на фоне антибиотикотерапии [23, 24]. Так, в исследованиях Е.В. Олейниченко и соавт. [25] было показано, что включение лактосодержащего пробиотика в терапию 120 детей, больных острой пневмонией, снижает частоту развития дисбиотических изменений, уменьшает степень дисбактериоза на фоне антибиотикотерапии и предупреждает антибиотико-ассоциированную

диарею. При изучении динамики микрофлоры ротоглотки и кишечника у больных с различной респираторной патологией (микоплазменная и хламидийная инфекция, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), осложненная ангиной или отитом), получавших антибиотики (макролиды, цефалоспорины), степень снижения общего количества лактобактерий была больше, чем бифидобактерий. Нередко имела место ассоциация грибов рода *Candida* с грамположительной и грамотрицательной флорой (*S. aureus*, *E. coli* и др.) как на слизистой ротоглотки, так и в кишечнике. Дополнительное включение в терапию Аципола предотвращало отрицательное действие антибиотиков на микробиоценоз кишечника и клинические проявления дисбактериоза [26]. При лечении острой кишечной инфекции (ОКИ) бактериальной этиологии инвазивного типа Невиграмоном в комбинации с Ациполом установлено более быстрое исчезновение симптомов интоксикации (анорексия, лихорадка) и гастроинтестинальных нарушений (диарея и патологические примеси в стуле) [27].

Положительное воздействие лактосодержащих пробиотиков Линекс и Флорин форте на динамику клинических симптомов и микробиоценоз кишечника было установлено при их включении в состав базисной терапии ротавирусной инфекции у детей [28–30]. Эти пробиотики способствовали более быстрому, чем в группе сравнения, купированию симптомов интоксикации и диареи. Во всех группах у больных снижалось содержание грибов рода *Candida*, *S. aureus* и лактозонегативной *E. coli* в испражнениях. Изучение элиминации ротавирусов в зависимости от лечения показало, что у детей, получавших Флорин форте, элиминация и снижение титра антител в копрофильтрах отмечались в 1,4 раза чаще, чем у больных группы сравнения, получавших Линекс.

Эффективным оказалось использование в комплексной терапии



Лактосодержащие пробиотики, БАД и продукты функционального питания могут быть использованы в педиатрической практике не только для профилактики дисбактериозов различной этиологии, но и с лечебной целью в составе комплексной терапии различных заболеваний, в первую очередь при острой и хронической гастроэнтерологической патологии.

ротавирусной инфекции у детей и пробиотика Бифилактрин, в состав которого входят *L. plantarum* и *B. bifidum*. В исследованиях Е.Ю. Серединой и соавт. [31–32] пробиотик Бифилактрин был применен в составе комплексной терапии ротавирусной инфекции, а также в качестве этиотропной монотерапии среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии. Авторами установлено, что Бифилактрин способствует нормализации жизнедеятельности нормофлоры кишечника, а также ферментовыделительной функции кишечника и всасывания, оказывает быстрое (в отличие от антибиотиков) выраженное положительное воздействие по купированию основных симптомов заболевания.

Лактосодержащие пробиотики второй группы, в состав которых входят и различные виды бифидобактерий, оказались высокоэффективными в составе комплексной терапии как средства альтернативной антибиотиками этиотропной монотерапии среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии, а также при ротавирусной инфекции. Из них заслуживает внимания БАД Полибактерин. В наших исследованиях [33] было проведено изучение клинической эффективности и воздействия на микробиоценоз кишечника Полибактерина у 50 больных среднетяжелыми формами ОКИ вирусной и бактериальной этиологии в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Установлено, что дополнительное включение пробиотика в ба-

зисную терапию ОКИ вирусной этиологии достоверно сокращает продолжительность острого периода заболевания (с  $4,1 \pm 0,18$  до  $2,7 \pm 0,12$  дня). Клиническая и saniрующая эффективность Полибактерина в качестве средства альтернативной этиотропной терапии ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии существенно выше, чем фуразолидона (или гентамицина перорально). Полибактерин, в отличие от антибактериальных препаратов, оказывает выраженное нормализующее воздействие на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника и способствует сокращению средней продолжительности острого периода заболевания при ОКИ бактериальной этиологии с  $6,3 \pm 0,22$  до  $3,6 \pm 0,12$  дня. Клиническое выздоровление наступает у всех больных по окончании пятидневного курса лечения, независимо от типа диареи, в то время как в группах сравнения оно имеет место лишь в 50–60% случаев.

В клинической практике при дисбактериозах различной этиологии хорошо зарекомендовали себя поликомпонентные пробиотики Линекс, Бифиформ Малыш, Нормофлорин-Л и Нормофлорин-Д, Нормоспектрум. Линекс – комплексный препарат, в состав которого входят *L. acidophilus*, *B. infantis* v. *liberatorum* и *S. faecium*. Штаммы микроорганизмов, входящие в состав препарата, специально выведены и являются антибиотикоустойчивыми, то есть Линекс можно назначать

и на фоне проводимой антибиотикотерапии. Входящие в состав Линекса живые бифидобактерии, лактобациллы и нетоксигенный кисломолочный стрептококк группы D, выделенные из кишечника здорового человека, поддерживают и регулируют физиологическое равновесие микрофлоры во всех отделах кишечника. При приеме Линекса создаются неблагоприятные условия для развития патогенной и УПМ, тем самым улучшаются условия для жизнедеятельности нормофлоры кишечника.

Бифиформ Малыш в форме жевательных таблеток содержит бактерии двух видов – *B. lactis* BB-12 и *Lactobacillus* GG, – а также витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>. Лактобациллы GG поддерживают естественную защиту человека, стимулируют специфический и неспецифический иммунный ответ, поддерживают барьерную функцию кишечника, снижают риск проникновения антигенов во внутреннюю среду организма, стимулируют выработку секреторных и сывороточных IgA-антител. Включение пробиотика Бифиформ Малыш в комплексную терапию ОКИ вирусной этиологии способствует сокращению продолжительности острого периода, оказывает положительное влияние на показатели клеточного звена иммунитета – повышение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и уровня IgA в крови. Назначение пробиотиков на основе *L. rhamnosus* (LGG) приводит также к переключению дифференцировки с Th2- на Th1-иммунный ответ, что вызывает усиление противоинфекционного иммунитета и способствует профилактике атопии, поэтому их следует назначать больным не только для коррекции дисбактериоза кишечника различной этиологии, но и для лечения гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии [34–35].

Жидкие концентраты лактосодержащих пробиотиков Нормофлорин-Л и Нормофлорин-Д содержат *L. acidophilus* (-Л), *L. casei*, *B. longum*, *B. bifidum* (-Д) и их метаболиты, незаменимые ами-

инфекции





Результаты клинических исследований свидетельствуют, что лактосодержащие пробиотики могут применяться как средства этиопатогенетической терапии не только вирусной инфекции, но и легких и среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии вместо антибиотиков.

нокислоты, органические кислоты, витамины С, Е, РР, Н и группы В. В состав Нормоспектрума входят также микроэлементы *L. plantarum* 8-PA-3, *L. acidophilus* NK-1, *L. casei* KHM-12, *B. bifidum* 1, *B. bifidum* 791, *B. longum* B379M, *B. breve* 79-88, *B. infantis* 79-43, а также витамины и минералы: С, Е, В<sub>1</sub>, рибофлавин, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевая и пантотеновая кислоты, ниацинамид, биотин, цинк, селен; пищевые волокна: инулин, микрокристаллическая целлюлоза. Эти препараты при пероральном приеме подавляют активность патогенной и УПМ в ЖКТ, препятствуют проникновению в организм эндотоксинов, восстанавливают моторику кишечника, снижают уровень холестерина и оксалатов, расщепляют лактозу, стимулируют выработку интерферонов и поддержание общего пула иммуноглобулинов, улучшают метаболические процессы в организме. Положительное действие этих препаратов при нарушенном микробиоценозе и наблюдаемое при их приеме улучшение клинической симптоматики было подтверждено клиническими исследованиями при различных патологических состояниях [36–37], в том числе при острой (шигеллез, сальмонеллез, ротавирусная инфекция и др.) и хронической гастроэнтерологической патологии (гастродуоденит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, панкреатит, холецистит, язвенная болезнь же-

лудка и 12-перстной кишки и др.). Лактобактерии содержатся в грудном молоке, вызывают молочнокислое брожение и благодаря этому своему качеству широко используются при изготовлении кисломолочных продуктов питания. В последние годы пробиотикотерапия получила новое развитие в плане создания современных продуктов питания, обогащенных пробиотиками, – продуктов функционального питания. На отечественном рынке широко представлены использующиеся как с профилактической, так и с лечебной целью лактосодержащие молочнокислые продукты: Актимель, в состав которого входят *L. bulgaricus* и *L. casei* DN114-001; Имунеле, содержащие *L. casei* (Россия) или *L. rhamnosus* (США); Биомакс, содержащий *L. acidophilus*, а также детские смеси Агуша кисломолочная, в состав которых входят *L. acidophilus* и *B. bifidum*, для детей в возрасте 0–5 и 6–12 месяцев, сухие молочные смеси Нестле, содержащие *L. rhamnosus* и *B. longum*, в том числе смеси NAN 2 и NAN 3. В исследованиях Д.В. Усенко и соавт. [38] была проведена оценка эффективности кисломолочного продукта Актимель для коррекции микробиологических нарушений у 50 детей, больных ОКИ вирусной и бактериальной этиологии. Установлено, что включение в питание детей этого продукта 1 раз в день по 100 мл курсом 14 дней способствует нормализации уровня лактобактерий и энтерококков в 30% случаев, бифидобактерий – у 13,3% больных, а также снижению степени колонизации/контаминации (lg) *S. aureus* и грибов рода *Candida*. Авторами также установлено, что в остром периоде ОКИ значительно изменяется профиль короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале. Методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) выявлено повышение абсолютно и относительного содержания в кале больных пропионовой и масляной кислот при одновременном снижении содержания уксусной кислоты по сравнению

с группой здоровых лиц. Эти изменения свидетельствовали о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами, а также о повышении численности и активности анаэробного звена микрофлоры кишечника. После проведенного курса лечения с использованием пробиотического продукта Актимель отмечалась тенденция к нормализации абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот, а также достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной кислоты. Эти изменения свидетельствовали о восстановлении функциональной активности и численности толстокишечной микрофлоры и утилизации КЖК на фоне купирования диарейного синдрома. Таким образом, лактосодержащие пробиотики, БАД и продукты функционального питания могут быть использованы в педиатрической практике не только для профилактики дисбактериозов различной этиологии, но и с лечебной целью в составе комплексной терапии различных заболеваний, в первую очередь при острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Клиническая эффективность и нормализующее действие лактобактерий на микробиоценоз кишечника обусловлены их многочисленными физиологическими функциями, полезными для организма человека. Различные виды и штаммы лактобактерий, входящие в состав пробиотиков, обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, активно участвуют в пищеварении, выполняют важную иммуномодулирующую функцию. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что лактосодержащие пробиотики могут применяться как средства этиопатогенетической терапии не только вирусной инфекции, но и легких и среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии вместо антибиотиков. ©