

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ LACTOBACILLUS REUTERI В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

EFFICACY OF LACTOBACILLUS REUTERI IN CLINICAL PRACTICE

L. Turkina

Summary. Modern ideas about immunity, confirmed by modern molecular genetic studies, completely change our understanding of the effect of intestinal bacteria on somatic health. *Lactobacillus reuteri*, being an important representative of the Lactobacillaceae family, has a pronounced strain-specificity, which opens up prospects for its application in clinical practice. This article discusses aspects of the clinical use of drugs containing *Lactobacillus reuteri* in children's patients.

Keywords: *Lactobacillus reuteri*, pediatric dysbiosis, treatment tactics, microbiota, intestinal permeability, commensal flora, postantibiotic dysbiosis.

Туркина Лариса Викторовна

Врач-гастроэнтеролог высшей категории, клиника
«Феникс-Мед» (Санкт-Петербург)
irnaperez@icloud.com

Аннотация. Современные представления об иммунитете, подтвержденные современными молекулярно-генетическими исследованиями, полностью меняют наше понимание о влиянии кишечных бактерий на соматическое здоровье. *Lactobacillus reuteri*, являясь важным представителем семейства Lactobacillaceae, обладает выраженной штаммо-специфичностью, что открывает перспективы его применения в клинической практике. В данной статье рассматриваются аспекты клинического применения препаратов, содержащих *Lactobacillus reuteri*, на пациентах детского возраста.

Ключевые слова: *Lactobacillus reuteri*, детский дисбактериоз, тактика лечения, микробиота, проницаемость кишечника, комменсальная флора, постантибиотический дисбиоз.

Непатогенная способность пробиотиков способствовать восстановлению кишечной микрофлоры является основной причиной их назначения при лечении дисбиозов и кишечных расстройств.

Вариативное разнообразие штаммов даже лактобактерий одного вида достаточно велико и по степени полезного воздействия, и по терапевтическому эффекту. Особенно отличается указанным разнообразием *Lactobacillus reuteri*, первый штамм которого ATCC 55730 был выделен впервые из грудного молока перуанских женщин в 1990 г. В 2007 г. Из указанного штамма искусственным путем удалены плазмиды, отвечающие за антибиотикорезистентность. Таким образом получен штамм *L. reuteri* DSM 17938 (*Lactobacillus reuteri* *Protectis*) [1].

С младенчества ЖКТ человека заселен *Lactobacillus reuteri* [12].

Побочными продуктами жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* являются уксусная и молочная жирные короткоцепочечные кислоты в результате процесса ферментации, сопровождающегося выделением CO₂ и C₂H₅OH, что снижает уровень кислотности в просвете кишечника. Противомикробное действие обеспечива-

ется подавлением уксусной кислотой дрожжевой активности, а также действием углекислого газа в сочетании с перекисью водорода. Присутствие в толстой кишке глицерина обеспечивает синтез раутерина, который обеспечивает окислительный стресс для групп патогенной микрофлоры, блокируя их активность. Есть мнение, что именно синтез раутерина обеспечивает защитную функцию кишечника от патогенной микрофлоры, чем в конечном итоге и обусловлена полезность *Lactobacillus reuteri* для кишечной микробиоты в целом [1].

Многообразие штаммов *Lactobacillus reuteri* достаточно велико. Однако не все они исследованы должным образом.

Так, известно, что штамм *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 снижает диспептические явления и побочные эффекты при тройной терапии 2-й линии (эзомепразол, левофлоксацин и амоксициллин) при эрадикации *H. Pylori*, а также повышает скорость самой эрадикации бактерии.

Монотерапия *L. reuteri* DSMZ17648 у лиц с *H. pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикации, дозозависимо снижает обсемененность слизистой оболочки желудка.

Общеизвестной в клинической практике и протоколах лечения является также профилактика ААД у госпитализированных пациентов штаммом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, а также небезызвестная роль данного штамма в уменьшении побочных эффектов при терапии второй линии с применением левофлоксацина [1,6,7,8].

Интерес к исследованию штаммов *Lactobacillus reuteri* представляет особый интерес для пациентов детского возраста. Это обусловлено тем, что такие заболевания, как некротизирующий энтероколит, острые кишечные инфекции связаны с высоким уровнем осложнений вплоть до летального исхода. Диарейные заболевания остаются основной причиной детской смертности в мире. Из осложнений, которые развиваются у детей с ОКИ и которые реально угрожают жизни ребенка, следует, в первую очередь, упомянуть токсикоз с эксикозом, нейротоксикоз, гемолитико-уремический синдром.

Так, еще в 2010 г. в педиатрических отделениях Италии возник интерес к исследованию штамма *L. reuteri* DSM 17938. Результатом исследования 460 детей гестационного возраста от 37 до 41 недель явилось снижение проявления функциональных желудочно-кишечных расстройств в первые 3-х месяца жизни.

В 2013 году в турецком госпитале «Altindag» М. Онсел, Ф.Н. Сари, С. Арайичи исследовали *Lactobacillus Reuteri* в качестве профилактики некротизирующего энтероколита у недоношенных детей [9]. В результате исследования 424 детей с некротизирующим энтероколитом с завершением протокола исследования у 400 младенцев (200 — в группе пробиотиков, 200 — в группе плацебо) при отсутствии разницы между группами в смертности частота сепсиса, подтвержденного культурой, была значительно ниже в группе пробиотиков по сравнению с группой плацебо. При этом клиническое применение лиофилизированного *L. reuteri* DSM 17938, смешанного с грудным молоком или смесью для детского питания, у недоношенных детей с септическим заболеванием снижало в разы уровень грамположительных (группа пробиотиков (n=6, 46,1%) против группы плацебо (n=14, 56%)), грамотрицательных патогенов (группа пробиотиков (n=6, 46,1%) против группы плацебо (n=8, 32%)), а также грибов (группа пробиотиков (n=1, 7,7%) против группы плацебо (n=3, 12%)). Также существенно более низкой была непереносимость кормления у получавших пробиотик (28% против 39,5%) [9].

Показательно, что применение пробиотиков в педиатрической практике, за исключением лактазной недостаточности, допускается при широком спектре гастроэнтерологических расстройств: от лечения

дисбактериоза при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки до синдрома мальадсорбции. Важно также помнить, что у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями пробиотические штаммы лактобацилл могут вызвать бактериемию [2]. Лактобациллы, подавляя в педиатрической клинической практике развитие гнилостных и гноеродных бактерий, обладая выраженной антибактериальной активностью, могут активировать процессы иммунной памяти путем активации рецепторов доменов олигомеризации нуклеотидов на эпителиальных клетках кишечника [10], что объясняет выраженный антагонистический эффект по отношению к лактосодержащим пробиотикам.

Особый интерес представляет возможность клинического применения терапевтического эффекта *Lactobacillus reuteri* при лечении дисбиотических расстройств и оптимизации антимикробной терапии в детском возрасте. Дисбиоз в детском возрасте может спровоцировать ранний прием всевозможных антибиотиков. Антибиотики, спасая жизнь, истощают комменсальную флору, вызывая долгосрочные изменения в составе кишечной микробиоты. Часто назначение детям антибиотиков широкого спектра (ампициллин, неомицин) сопровождается постантибиотическим дисбиозом. Истощение полезных комменсальных бактерий обеспечивает среду, благоприятную для репопуляции дисбиотических бактерий.

В 2019 году группа исследователей во главе с Jonathan D Schepper, проводя опыты на мышах, показали, что постантибиотический дисбиоз заметно снижает плотность костной ткани. Исследователи доказали, что дисбиоз, вызванный антибиотикотерапией, повышает проницаемость кишечника и оказывает пагубное влияние на здоровье трабекулярной кости. При этом вызванную дисбактериозом потерю костной массы можно предотвратить с помощью лечения *Lactobacillus reuteri* и улучшения барьерной функции кишечника [11]. Кишечная проницаемость, индуцированная постантибиотическим дисбиозом *in vivo*, ингибировалась применением *Lactobacillus reuteri*, но не *Lactobacillus rhamnosus* и не *Escherichia coli*. В частности, пероральная добавка с пробиотиком *L. reuteri* 6475 или прямое ингибирование утечки кишечного барьера значительно предотвращает потерю трабекулярной кости и усиливает роль кишечника как терапевтической мишени для здоровья костей. Это служит безусловным доказательством полезности *Lactobacillus reuteri* при дисбиозе, особенно в долгосрочном плане, так как сильные пероральные антибиотики истощают микробиом и меняют микробиоту в течение длительного времени после прекращения лечения.

Состав кишечной микробиоты, содержащей ~100 триллионов бактерий, а также грибки и вирусы, может меняться под воздействием окружающей среды, диеты, лекарств. Дисбиоз, помимо качественного изменения состава микробиоты и роста патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteritidis*, всевозможные виды *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Staphylococcus*, сопровождается снижением иммунного ответа организма. Пробиотические средства, восстанавливая качественный состав микробиоты, способствуют восстановлению иммунного статуса.

Исследование проводилось на пациентах детского возраста детского медицинского центра Феникс-Мед г. Санкт-Петербург, имеющих дисбиоз, сопровождающийся ростом кишечной палочки с измененными свойствами, дрожжеподобных грибов *Candida*, при повторном курсом антибактериальной терапии.

Применяемыми в детском возрасте монокомпонентными препаратами пробиотиков, содержащими *Lactobacillus reuteri*, являются «БиоГая» (Швеция), «Примадофилус детский реутери» (Канада/США), «Рела Лайф» (Швеция), «Хеликотер» (Италия), «БиоАмикс Рутери Д 3» (Канада).

Сдвинуть условно-патогенную цепь «микрофлора — барьер — эпителий — слизь — иммунитет» в значительной степени позволяет клинически проверенный препарат «БиоГая» и БАД «Примадофилус детский реутери».

Целью исследования было определение эффективности биологически активной добавки «Примадофилус детский реутери» и препарата «БиоГая» в плане восстановления микрофлоры после антибиотикотерапии на фоне постантибиотического дисбиоза.

Исследованию подверглись 60 пациентов детского возраста в возрасте от 7 до 11 лет с постантибиотическим дисбиозом на фоне перенесенной антибиотикотерапии (30 — в группе препарата «БиоГая», 30 — в группе БАД «Примадофилус детский реутери»).

Исследование кишечной микрофлоры пациентов включало посев на селективные питательные среды и выделение чистых культур микроорганизмов с определением микробиологических свойств.

Сравнительный анализ качественно-количественной микрофлоры кишечника у детей двух групп препаратами «БиоГая» и «Примадофилус детский реутери» показал некоторые отличия. У детей, получавших «БиоГая», частота бифидобактерий была ниже на 8,8%, чем у детей, получавших «Примадофилус детский реутери»,

что было достоверно ниже ($p < 0,05$). В качественном отношении достоверных отличий не наблюдалось.

У детей, получавших «БиоГая», частота лактодобактерий была ниже на 5,1%, чем у детей, получавших «Примадофилус детский реутери» при том же уровне достоверности ($p < 0,05$). Наблюдалось и некоторое качественное различие: уровень *L. Acidophilus* был на 6,1% выше при отсутствии статистической достоверности ($p = 0,051$).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием «STATISTICA».

На фоне проводимой терапии у двух групп наблюдалось значительное снижение количественного уровня дрожжеподобных грибов *Candida*, а также кишечной палочки. Также произошло существенное уменьшение доли триглицеридов, что может свидетельствовать о повышении интрадуоденального давления вследствие нормализации липолитической способности поджелудочной железы. При этом наблюдалась динамика снижения и постепенного исчезновения симптомов постантибиотического дисбиоза: сниженного аппетита, диарейного синдрома, газообразования и болей в животе.

Таким образом, применение препаратов «БиоГая» и «Примадофилус детский реутери» показало существенный рост бифидо- и лактобактерий у детей в возрасте 7–11 лет после перенесенной антибиотикотерапии. При этом сохраняющаяся тенденция к осеменению *Candida* также претерпевала изменения в сторону уменьшения.

Можно сделать выводы, что применение в практике лечения пациентов детского возраста с постантибиотическим дисбиозом на фоне перенесенной антибиотикотерапии пробиотических препаратов «БиоГая» и «Примадофилус детский реутери» существенно улучшает показатели кишечной микрофлоры с постепенным исчезновением симптоматики постантибиотического дисбиоза. Данные результаты указывают на безусловную полезность применения препаратов, содержащих *Lactobacillus reuteri*, при лечении симптомов постантибиотического дисбиоза у детей 7–11 лет. Применение *Lactobacillus reuteri* оказывает безусловно положительное воздействие на улучшение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у детей после перенесенной антибиотикотерапии. При этом препарат «Примадофилус детский реутери» показывает более высокую динамику улучшений по сравнению с препаратом «БиоГая». Приведенные результаты позволяют сделать вывод о допустимости применения указанных препаратов для коррекции и качественного улучшения состояния детской микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Санникова Т.Н., Кучина А.Е., Сазанова Ю.О. Что мы знаем сегодня о *Lactobacillus reuteri*? // Медицинский совет. 2018. № 2. — С. 163–169.
2. Конев Ю.В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 432–437.
3. Комарова О.Н. Эффективность применения *Lactobacillus reuteri* в клинической практике // РМЖ. Мать и дитя. 2021. № 3 — С. 277–283.
4. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. — 2019. Т.8, № 3. — С. 45–54.
5. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Бегишвили Л.В. Возможности использования лактосодержащих пробиотиков в детской практике // Вопросы современной педиатрии. 2007. № 4. — С. 88–90.
6. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. — М., 2020. — 29 с.
7. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C. & Sanders M.E. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2014; 11: 506–514.
8. Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants // Eur. J. Clin. Invest. 2011; 41 (4):417–422.
9. Onel M.Y., Sari F.N., Arayici S., Guzoglu N., Erdevi O., Uras N., Oguz S.S., Dilmen U. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial // Child Fetal Neonatal. 2014; 99:110–115.
10. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study // Pediatrics. 2007; 119 (1): 124–130.
11. Schepper J.D., Collins F., Rios-Arce N.D., Raehz S., Schaefer L., Gardiner J.D., Britton R., Parameswaran N., McCabe L.R. Probiotic *Lactobacillus reuteri* prevents post-antibiotic bone loss by reducing intestinal dysbiosis and preventing barrier disruption // Journal of Bone and Mineral Research. 2019; 34(4):681–698.
12. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession. Current Issues Intest Microbiol. 2001; 2: 43–53.

© Туркина Лариса Викторовна (irnaperez@icloud.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Санкт-Петербург