



¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Дисбиоз, индуцированный приемом антибиотиков: от теории к клинической практике

Ю.П. Успенский¹, Ю.А. Фоминых¹, С.М. Захаренко²

Адрес для переписки: Юлия Александровна Фоминых, jaf@mail.ru

Как известно, на фоне антибактериальной терапии развивается дисбиоз и повышается риск возникновения антибиотик-ассоциированной диареи. Результаты проведенного исследования подтвердили целесообразность одновременного применения препарата РиоФлора Баланс и антибактериальной терапии. Отмечались максимальное ингибирование роста *Clostridium difficile* и оптимизация микробиологического статуса пациентов.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, дисбиоз, индуцированный приемом антибиотиков, РиоФлора Баланс

Введение

Применение антибактериальных препаратов способствует развитию дисбиотических нарушений, нередко протекающих бессимптомно, а также формированию антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Под данной патологией понимают наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне антибактериальной терапии (АБТ) или в течение двух месяцев после ее окончания. В популяции частота развития ААД варьирует от 5 до 30% у лиц, получающих антибиотики [1–3].

Причинами диареи, развивающейся на фоне АБТ, являются [1]:

- ✓ собственно побочные эффекты антибиотиков;
- ✓ нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- ✓ развитие дисбиоза, индуцированного приемом антибиотиков, избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры.

Важно, что антибактериальные средства характеризуются разной частотой развития ААД [2, 3] (табл. 1).

ААД бывает двух типов – неинфекционной природы, или идиопатическая, и инфекционной природы, или обусловленная микроорганизмом *Clostridium difficile*.

Идиопатическая ААД имеет место почти в 80% клинических случаев. Термин «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии обычно не удается выявить возбудителя, вызывающего развитие диареи. В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются *C. perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, стафилококк, протей, энтерококк, дрожжевые грибы. Код диагноза согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – K52.9 – неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный.

ААД инфекционной природы (10–20% случаев) принципиально отличается от идиопатической ААД и связана с колонизацией кишечника условно патогенными штаммами различных бактерий. Наиболее тяжелое острое воспалительное заболевание кишечника с осложнениями, высокой летальностью до 15–30% случаев, вызванное микроорганизмом *C. difficile* и, как правило, обусловленное применением антибиотиков, называется псевдомембранозным колитом. По МКБ-10 код диагноза A04.7 – энтероколит, вызванный *C. difficile*.

Терапия идиопатической ААД требует полной отмены проводимой АБТ, применения препаратов с минимальным риском развития ААД (табл. 1) или изменения способа



введения «виновного» антибиотика (замена перорального применения парентеральным) и назначения препаратов для коррекции микробиоты.

Лечение псевдомембранозного колита предполагает [4–7]:

- назначение этиотропной терапии, направленной на борьбу с *C. difficile* в кишечнике (метронидазол, ванкомицин);
- сорбцию и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов (энтеросорбенты, препараты цитопротективного действия, уменьшающие адгезию микроорганизмов на колонocyтах (диосмектит));
- дезинтоксикационную терапию, устранение дегидратации и нарушений водно-электролитного баланса (парентеральные растворы, пероральные препараты);
- коррекцию микробиоценоза кишечника.

Эффективное восстановление кишечной микробиоты достигается на фоне приема [8–20]:

- ✓ препаратов микроорганизмов или непатогенных грибов зубиотиков, проходящих транзитом по желудочно-кишечному тракту и ликвидирующих метаболические ниши для энтеропатогенных микроорганизмов (*Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*) [21];
- ✓ препаратов микроорганизмов, относящихся к пробиотикам, нормальным обитателям кишечника, создающим благоприятные условия для восстановления резидентной микрофлоры (некоторые штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* и т.д.) [22].

Классификация пробиотиков основана на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики), по составу – на бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромыцет (самоэлиминирующиеся антагонисты).

В последнее время особое значение придается не только мультивидовому характеру (сочетание бифидобактерий и лактобацилл), но и мультиштаммовости пробиотиков, относящихся к одному виду. Однако не следует забывать, что разные виды дисбаланса кишечной микрофлоры имеют различный фон, предшествующий развитию клинических симптомов, или могут быть вызваны разными патофизиологическими процессами. Кроме того, многие болезни являются мультифакториальными. В такой ситуации необходим дифференцированный подход к коррекции дисбиотических нарушений. Вот почему выбору пробиотического комплекса должно уделяться достаточно внимания.

Большинство пробиотических препаратов имеют обширный спектр показаний и согласно зарегистрированным инструкциям могут применяться практически при всех заболеваниях. Но существуют и пробиотики для коррекции дисбаланса микрофлоры, при разработке которых учитывалась роль патофизиологического процесса.

Инновационные пробиотические комплексы РиоФлора специально разработаны для таргетного решения проблем, связанных с дисбалансом кишечной микрофлоры. РиоФлора Баланс Нео имеет специально подобранный состав из восьми штаммов пробиотических микроорганизмов для профилактики и лечения ААД: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*. Эти штаммы подобраны в лаборатории опытным путем так, что основную функцию пробиотические микроорганизмы выполняют в просвете кишечника, вытесняя патогены и конкурируя с ними за питательную среду. Штаммы, входящие в состав РиоФлора Баланс Нео, устойчивы к агрессивным факторам (кислота, желчь) и способны достигать толстого кишечника почти без потерь. Поэтому пробиотик РиоФлора можно применять в капсулах либо раство-

Таблица 1. Взаимосвязь между применением антибактериальных препаратов и развитием ААД

| Антибактериальный препарат | Частота развития ААД, % |
|----------------------------|-------------------------|
| Клиндамицин, линкомицин | 20–30 |
| Амоксилав | 10–25 |
| Цефиксим | 15–20 |
| Ампициллин | 5–10 |
| Другие цефалоспорины | 2–5 |
| Макролиды | 2–5 |
| Фторхинолоны | 2 |

рять содержимое капсулы в воде, что важно в случае использования РиоФлоры у детей или ослабленных пациентов, испытывающих трудности с глотанием. Каждая капсула содержит не менее 2,5 млрд (5×10^9) КОЕ/капс пробиотических микроорганизмов. Доказательная база РиоФлора Баланс свидетельствует, что препарат эффективен в снижении риска частых и водянистых дефекаций (диарея) при использовании антибиотиков. Как показали результаты исследований, ААД реже развивалась в группе здоровых добровольцев, принимавших антибиотик и пробиотик, по сравнению с группой пациентов, получавших антибиотик и плацебо. Кроме того, кишечный микробный пейзаж в группе, принимавшей пробиотик, оставался более стабильным. Результаты зарубежных плацебо-контролируемых сравнительных клинических исследований, а также их метаанализ продемонстрировали устранение патогена *C. difficile* на фоне терапии пробиотиком, снижение частоты и сокращение длительности диареи. В доказательную базу клинической эффективности препарата РиоФлора Баланс внесла свой вклад и группа исследователей под руководством профессора Ю.П. Успенского (Санкт-Петербург). Ими было проведено открытое исследование эффективности и безопасности препарата РиоФлора Баланс, назначаемого с целью профилактики развития ААД. Клиническими базами для первичной работы послужили Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова и Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

Таблица 2. Распределение пациентов всех групп по возрасту и полу

| Показатель | Первая группа (n = 40) | Вторая группа (n = 40) | Третья группа (n = 40) |
|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Средний возраст, лет | 32,6 ± 11,3 | 34,5 ± 9,8 | 34,1 ± 7,1 |
| Мужчины, абс. | 15 | 12 | 20 |
| Женщины, абс. | 25 | 28 | 20 |

Таблица 3. Дизайн исследования

| Визит | 1 (скрининг) | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|--------------|---|---|----|----|
| Дни | -2-3 | 1 | 7 | 14 | 49 |
| Интервал (дни) | ± | 0 | 0 | ± | ± |
| Исследование микробиологического статуса тонкой кишки, анализ кала на дисбиоз | X | | | X | |
| Оценка нежелательных явлений | | X | X | X | X |
| Оценка дневников пациента | | | X | X | X |
| Оценка приверженности лечению | | | X | X | |
| Выдача исследуемого препарата | | X | X | | |

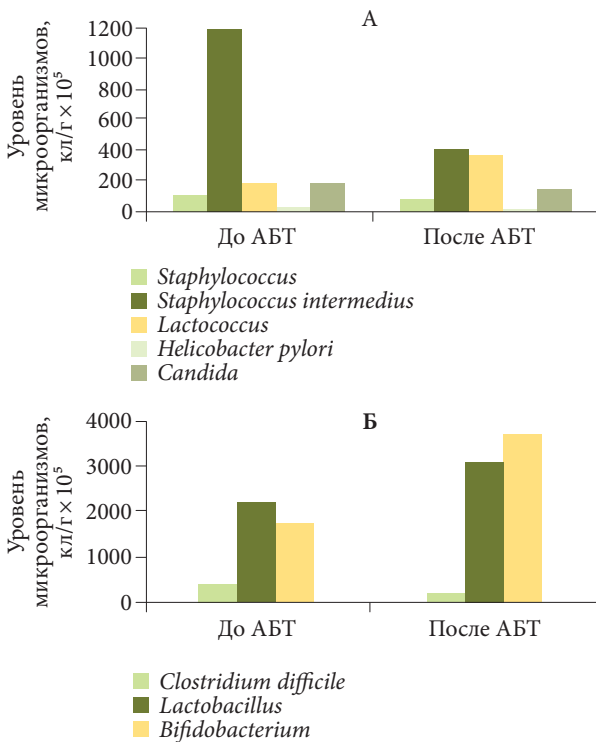


Рис. 1. Динамика микробиологического статуса тонкой кишки у пациентов первой группы

Материал и методы исследования

В исследовании участвовало 120 пациентов, получавших АБТ по поводу бронхопневмонии (амоксциллин/клавулановая кислота 500/125 мг три раза в день, семь-восемь дней). Все пациенты были разделены поровну на три группы. Первую группу составили пациенты, получавшие пре-

парат РиоФлора Баланс в течение 14 дней одновременно с АБТ. Пациентам второй группы был назначен исследуемый препарат в течение 14 дней после АБТ. Пациенты третьей группы (группы сравнения) не получали пробиотик на фоне лечения антибиотиками.

Средний возраст всех пациентов составил 33,7 ± 9,4 года, мужчин было 47, женщин 73, соотношение 1:1,55 (табл. 2).

Общая длительность наблюдения за всеми пациентами составила два месяца. В начале и конце исследования среди пациентов проводили опрос для выявления и оценки жалоб, исследование микробиологического статуса тонкой кишки, количественное определение микробиоты толстой кишки. Исследование микробиологического статуса тонкой кишки выполнялось в Центре дисбиозов (Санкт-Петербург) по анализам крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии. По результатам исследования оценивали 56 представителей микробиоценозов тонкой кишки из следующих групп: кокки, бациллы, коринебактерии; анаэробы, аэробные актинобактерии; энтеробактерии и энтерококки; грамотрицательные палочки; грибы; вирусы; хламидии. Кроме того, оценивали общую микробную нагрузку. Определение микробиоты толстой кишки выполнялось в научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» Инсти-

тута экспериментальной медицины РАН (Санкт-Петербург) и позволило провести количественную оценку микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции. По результатам исследований определяли динамику девяти показателей: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii* (основной представитель группы *C. leptum*), *Enterococcus* spp. и соотношение *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii*. Дизайн проведенного исследования представлен в табл. 3.

Эффективность исследуемого препарата оценивали по динамике субъективных клинических симптомов, объективных данных, результатов исследования микробиологического статуса тонкой кишки, количественного определения микробиоты толстой кишки. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010, затем проводили их сравнительный анализ. Все исследуемые признаки для более точной обработки выражались в баллах: 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – признак выражен слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – значительно.

Результаты и их обсуждение

Динамика клинических проявлений заболевания. У всех пациентов до начала АБТ отсутствовали жалобы, связанные с органами желудочно-кишечного тракта. В конце исследования после двух месяцев наблюдения ни у одного пациента не была зарегистрирована ААД.

Исследование микробиологического статуса тонкой кишки. На фоне проводимой терапии (одновременное применение пробиотика с антибиотиками) у пациентов первой группы выявлены следующие изменения (рис. 1):

- ✓ увеличение уровня общей микробной нагрузки, но не выше верхней границы нормы с 18748,9 до 20510,7 ед (норма 24021,4 ед). Полученные данные значимы, поскольку на фоне назначения исследуемого препа-



- рата не наблюдалось развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке;
- ✓ понижение уровней *Staphylococcus* с 101,4 до 76,1 кл/г × 10⁵ (норма 85,0 кл/г × 10⁵), *Staphylococcus intermedius* с 1185,3 до 391,7 кл/г × 10⁵ (норма 521,0 кл/г × 10⁵);
 - ✓ повышение без достижения целевого уровня грамположительных анаэробных бактерий *Lactococcus* с 175,5 до 354,4 кл/г × 10⁵ (норма 506,4 кл/г × 10⁵) и *Bifidobacterium* с 1681,1 до 3698,6 кл/г × 10⁵ (норма 5067,1 кл/г × 10⁵), *Lactobacillus* с 2135,2 до 3010,6 кл/г × 10⁵ (норма 6612,6 кл/г × 10⁵);
 - ✓ антихеликобактерное действие проводимой терапии – уменьшение *Helicobacter pylori* с 24,1 до 3,3 кл/г × 10⁵ (норма 5,3 кл/г × 10⁵) и антифунгальный эффект лечения – снижение уровня грибов рода *Candida* с 197,4 до 141,5 кл/г × 10⁵ (норма 194,0 кл/г × 10⁵);
 - ✓ значимый эффект препарата – ингибирование грамположительной спорообразующей строго анаэробной бактерии *C. difficile* с 383,9 до 172,4 кл/г × 10⁵ (норма 190,0 кл/г × 10⁵). Это важно для профилактики развития наиболее тяжелой формы инфекционной ААД – псевдомембранозного колита, поскольку инфекция *C. difficile* является доказанным этиологическим фактором для данной патологии.

Проводимая терапия у пациентов первой группы оказала положительный эффект на различные составляющие микробиологического статуса больных, способствовала ингибированию роста инфекции *C. difficile*, продемонстрировала антихеликобактерное действие и противогрибковый эффект. Обратите внимание: терапия исследуемым препаратом должна быть более продолжительной, поскольку 14-дневная терапия привела к повышению уровней лактобацилл, бифидобактерий и лактококков, но нижние пороговые значения указанных микроорганизмов не были достигнуты. Кроме того, на фоне терапии исследуемым препаратом, который по составу являет-

ся мультивидовым пробиотиком, не развивался синдром избыточного роста в тонкой кишке.

В результате назначения пробиотика с антибиотиками у пациентов второй группы отмечались такие изменения, как:

- ✓ увеличение уровня общей микробной нагрузки с 20785,9 до 23351,2 ед (норма 24021,4 ед), но не выше верхней границы нормы, то есть на фоне применения исследуемого препарата развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке не наблюдалось;
- ✓ повышение без достижения целевого уровня микроорганизмов *Lactococcus* с 222,4 до 279,8 кл/г × 10⁵ (норма 506,4 кл/г × 10⁵), *Lactobacillus* с 1623,6 до 1762,3 кл/г × 10⁵ (норма 6612,6 кл/г × 10⁵) и *Bifidobacterium* с 2017,1 до 2117,8 кл/г × 10⁵ (норма 5067,1 кл/г × 10⁵). В отличие от пациентов первой группы у пациентов второй группы прирост названных микроорганизмов был менее выраженным;
- ✓ рост микроскопических грибов, ситостерол – повышение с 106,0 до 175,6 кл/г × 10⁵ (норма 138,0 кл/г × 10⁵) (рис. 2);
- ✓ увеличение уровня микроорганизмов *Propionibacterium freundenreihii/C. subterminale* с 1671,5 до 1261,3 кл/г × 10⁵ (норма 1240 кл/г × 10⁵), *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 с 63,3 до 70,3 кл/г × 10⁵ (норма 67,3 кл/г × 10⁵);
- ✓ рост *Pseudomonas aeruginosa* с 0 до 1,1 кл/г × 10⁵ (норма 0 кл/г × 10⁵), что является возможным этио-

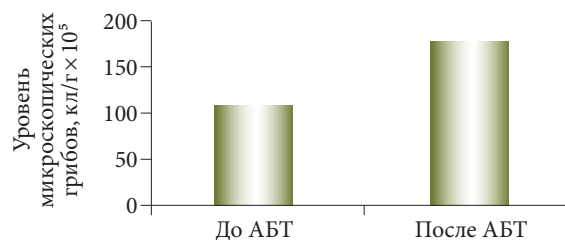


Рис. 2. Динамика роста микроскопических грибов (ситостерол) у пациентов второй группы

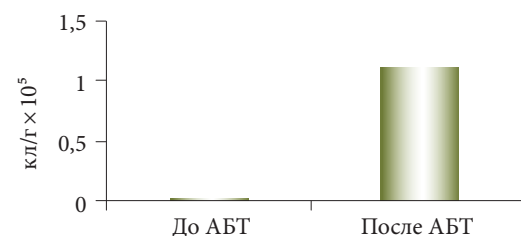


Рис. 3. Динамика уровня *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов второй группы

логическим фактором развития неинфекционной ААД (рис. 3);

- ✓ антихеликобактерное действие проводимой терапии – уменьшение *Helicobacter pylori* с 6,7 до 4,3 кл/г × 10⁵ (норма 5,3 кл/г × 10⁵);
- ✓ отсутствие значимого влияния на инфекцию *C. difficile* – изменение уровня с 165,7 до 152,1 кл/г × 10⁵ (норма 190 кл/г × 10⁵).

Таким образом, результаты микробиологического статуса тонкой кишки пациентов второй группы характеризовались увеличением уровней лактобацилл, лактококков и бифидобактерий в тонкой кишке, не достигали нижних границ нормы, что говорит о необходимости пролонгации терапии данным

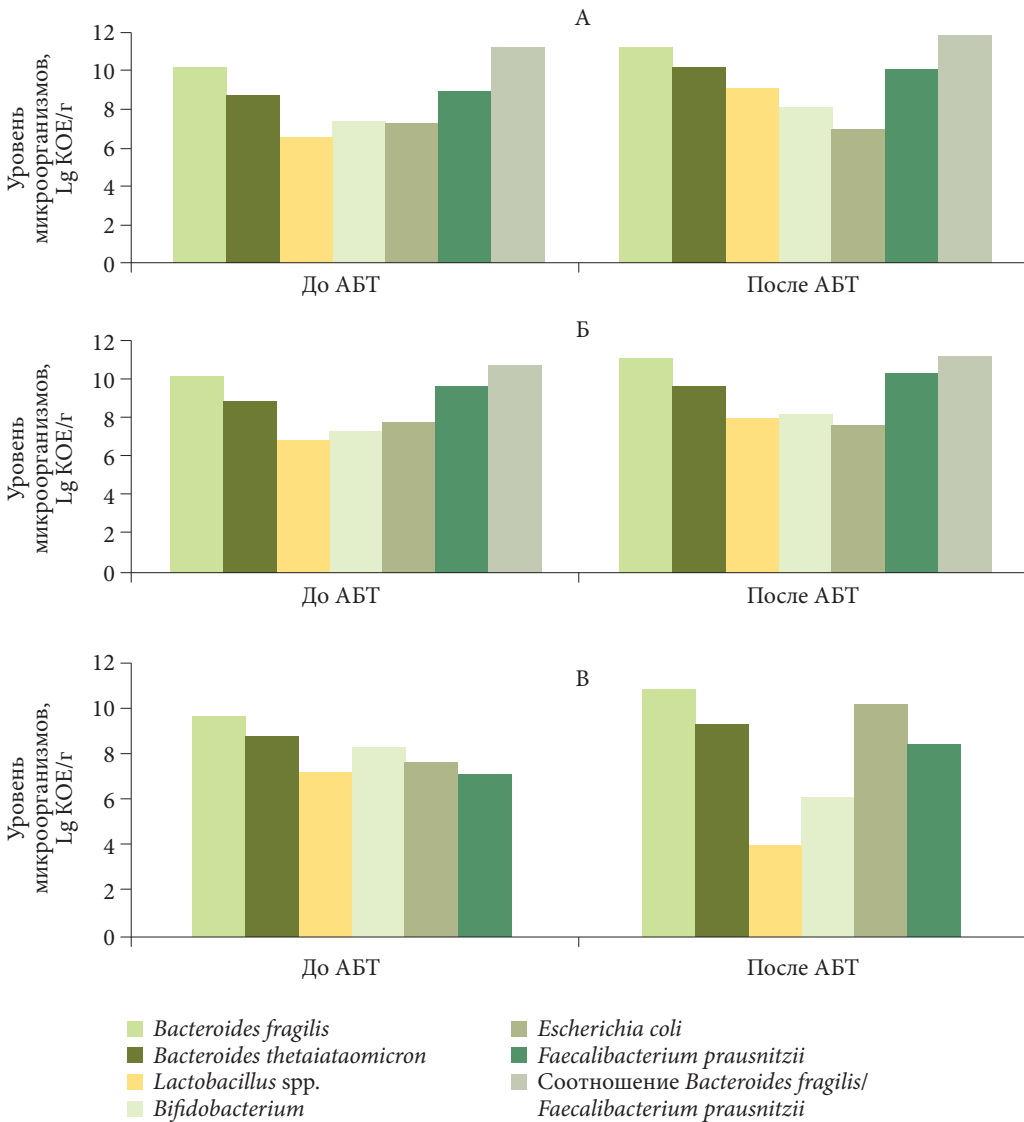
Таблица 4. Динамика показателей микробиологического статуса у пациентов группы сравнения на фоне проводимой АБТ

| Микроорганизм | До терапии, кл/г × 10 ⁵ | После терапии, кл/г × 10 ⁵ | Норма, кл/г × 10 ⁵ |
|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Streptococcus</i> spp. | 0 | 23,9 | 0 |
| <i>Lactococcus</i> | 342,7 | 165,2 | 506,4 |
| <i>Clostridium difficile</i> | 182,3 | 299,8 | 190 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1,7 | 11,7 | 0,07 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 14,6 | 11,3 | 5,3 |
| <i>Candida</i> | 193,9 | 275,2 | 194 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 2364,9 | 1238,9 | 5067,1 |
| Общая микробная нагрузка | 26663,3 | 20861,5 | 24021,4 |



Таблица 5. Динамика показателей микробиоты у пациентов первой группы на фоне проводимой терапии (параллельное назначение пробиотика с АБТ)

| Микроорганизм | До терапии, Lg КОЕ/г фекалий | После терапии, Lg КОЕ/г фекалий | Норма, Lg КОЕ/г фекалий |
|--|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 10,1 | 11,2 | 10,5 |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 8,7 | 10,1 | 9 |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | 6,5 | 9,1 | 7,8 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 7,3 | 8,1 | 8,3 |
| <i>Clostridium difficile</i> | Не обнаружено | Не обнаружено | Не обнаружено |
| <i>Escherichia coli</i> | 7,2 | 6,9 | 8,8 |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | 8,9 | 10,0 | 9,6 |
| Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | 11,2 | 11,8 | Не более 100 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | Не обнаружено | Не обнаружено | Не обнаружено |



пробиотическим препаратом. Такая терапия характеризуется антихеликобактерным действием. Важно, что на фоне данного лечения произошел рост микроскопических грибов, синегнойной палочки, *Propionibacterium freundenreihii*/*C. subterminale*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642. В то же время значимого эффекта на инфекцию *C. difficile* не отмечалось. Проведенная терапия не способствовала развитию синдрома избыточного бактериального роста. Динамика микробиоты третьей группы (группа сравнения) (АБТ без пробиотика) представлена в табл. 4. Полученные результаты микробиологического статуса тонкой кишки у пациентов группы сравнения свидетельствовали о негативном влиянии АБТ на микробиоту: угнетение лактококков, бифидобактерий на фоне роста грибов рода *Candida*, стрептококков и бактероидов. Кроме того, необходимо отметить, что увеличение уровня *C. difficile* повышает риск развития ААД у пациентов данной группы. На фоне АБТ отмечалась тенденция к уменьшению уровня инфицированности *Helicobacter pylori*, в то время как на фоне терапии «антибиотик + пробиотик» наблюдалось угнетение хеликобактерной инфекции (достижение нормальных значений по данным оценки микробиологического статуса тонкой кишки).

Рис. 4. Динамика микробиоты толстой кишки на фоне проводимой терапии у пациентов первой (А), второй (Б) групп и группы сравнения (В)



Анализ кала на дисбиоз. На фоне терапии у пациентов первой группы возросли уровни *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, значительно превысил норму уровень *Lactobacillus*. В то же время уменьшился уровень *Escherichia coli*. В анализах пациентов данной группы в динамике не обнаружены *C. difficile* и *Enterococcus* spp. Уровень *Bifidobacterium* на фоне проводимой терапии хотя и возрос, но не достиг нормы (8,3 Lg КОЕ/г фекалий), что коррелирует с описанными ранее данными по исследованию микроэкологического статуса тонкой кишки пациентов (табл. 5, рис. 4А).

На фоне проводимой терапии у пациентов второй группы возросли уровни *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, незначительно уменьшился уровень *Escherichia coli*. В анализах пациентов данной группы в динамике не выявлены *C. difficile* и *Enterococcus* spp. Важный момент: уровень *Bifidobacterium* хотя и увеличился на фоне проводимой терапии, но не достиг нормальных значений, что коррелирует с описанными ранее данными по исследованию микроэкологического статуса тонкой кишки пациентов. У пациентов второй группы уровень прироста указанных микроорганизмов был менее выраженным, чем у пациентов первой группы (табл. 6, рис. 4Б).

У пациентов третьей группы отмечались анаэробный дисбаланс (количество бактериоидов значительно превысило количество *Faecalibacterium prausnitzii*), рост бактериоидов, резкое снижение лактобацилл, снижение бифидобактерий, что коррелирует с описанными ранее данными по исследованию микроэкологического статуса пациентов. В анализах пациентов группы сравнения в динамике не обнаружены *C. difficile* и *Enterococcus* spp. (табл. 7, рис. 4В и 5).

Переносимость препарата и нежелательные явления. В ходе исследования пациенты первой и второй групп отмечали хорошую переносимость исследуемого препарата РиоФлора Баланс. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таблица 6. Динамика показателей микробиоты у пациентов второй группы на фоне проводимой терапии (последовательное назначение пробиотика с АБТ)

| Микроорганизм | До терапии, Lg КОЕ/г фекалий | После терапии, Lg КОЕ/г фекалий | Норма, Lg КОЕ/г фекалий |
|--|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 10,1 | 11,0 | 10,5 |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 8,8 | 9,6 | 9 |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | 6,8 | 7,9 | 7,8 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 7,2 | 8,1 | 8,3 |
| <i>Clostridium difficile</i> | Не обнаружено | Не обнаружено | Не обнаружено |
| <i>Escherichia coli</i> | 7,7 | 7,6 | 8,8 |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | 9,5 | 10,2 | 9,6 |
| Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | 10,7 | 11,1 | Не более 100 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | Не обнаружено | Не обнаружено | Не обнаружено |

Таблица 7. Динамика показателей микробиоты у пациентов группы сравнения на фоне АБТ

| Микроорганизм | До терапии, Lg КОЕ/г фекалий | После терапии, Lg КОЕ/г фекалий | Норма, Lg КОЕ/г фекалий |
|--|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 9,5 | 10,7 | 10,5 |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 8,7 | 9,2 | 9 |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | 7,1 | 3,9 | 7,8 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 8,2 | 6,0 | 8,3 |
| <i>Clostridium difficile</i> | Не обнаружено | Не обнаружено | Не обнаружено |
| <i>Escherichia coli</i> | 7,5 | 10,1 | 8,8 |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | 7,0 | 8,3 | 9,6 |
| Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | 180 | 250 | Не более 100 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | Не обнаружено | Не обнаружено | Не обнаружено |

Заключение

Антибактериальная терапия способствует развитию дисбиоза, индуцированного антибиотиками, повышает риск развития ААД. Одновременное применение препарата РиоФлора Баланс и антибактериальной терапии считается наиболее обоснованным, поскольку наблюдаются максимальное ингибирование роста *C. difficile* и оптимизация микроэкологического статуса пациентов.

По нашему мнению, препарат РиоФлора Баланс следует применять во время курса антибиотикотерапии с временным интервалом два часа до или после перорального приема антибиотика. Если антибиотик назначен в инъекционной форме, капсулы применяются перорально два раза в сутки независимо от времени введения антибактериального

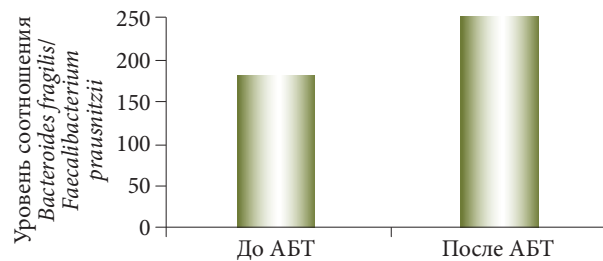


Рис. 5. Динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов третьей группы

препарата. Способ применения: взрослым и детям старше трех лет – по две капсулы два раза в день, оптимально натощак (утром и перед сном). Содержимое капсулы можно растворять в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема – минимально 10–14 дней. При необходимости курс можно повторить. ●



Литература

1. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 10. С. 26–29.
2. De Lalla F., Privitera G., Ortisi G. et al. Third generation cephalosporins as a risk factor for Clostridium difficile-associated disease: a four-year survey in a general hospital // J. Antimicrob. Chemother. 1989. Vol. 23. № 4. P. 623–631.
3. Jaimes E.C. Lincocinamides and the incidence of antibiotic-associated colitis // Clin. Ther. 1991. Vol. 13. № 2. P. 270–280.
4. Van Ness M.M., Cattau E.L. Jr. Fulminant colitis complicating antibiotic-associated pseudomembranous colitis: case report and review of the clinical manifestations and treatment // Am. J. Gastroenterol. 1987. Vol. 82. № 4. P. 374–377.
5. Жухарева Н.С., Хавкин А.И. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 19. С. 45–56.
6. Bergogne-Bérézin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. Vol. 16. № 4. P. 521–526.
7. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M. et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis // Lancet. 1983. Vol. 2. № 8358. P. 1043–1046.
8. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 65–71.
9. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7350. P. 1361.
10. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 1. P. 178–189.
11. De Vrese M., Marteau P.R. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea // J. Nutr. 2007. Vol. 137. № 3. Suppl. 2. P. 803S–811S.
12. McFarland L.V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections // Anaerobe. 2009. Vol. 15. № 6. P. 274–280.
13. Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits // Adv. Exp. Med. Biol. 2008. Vol. 606. P. 423–454.
14. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Пробиотики в лечении диарейного синдрома // Фарматека. 2008. № 13. С. 36–41.
15. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. № 8. P. 1461–1467.
16. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. 2007. № 6. С. 16–23.
17. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 11. P. 2625–2634.
18. Koning C.J., Jonkers D., Smidt H. et al. The effect of a multispecies probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics // Br. J. Nutr. 2010. Vol. 103. № 10. P. 1452–1460.
19. Li D., Wang H., Tan M., Shao Y. Use of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea in elderly patients // Can. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 15. № 3. P. 154–156.
20. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 4. P. 812–822.
21. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1997. Т. 156. № 2. С. 108–111.
22. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: ГрантЪ, 2001.

Antibiotic-Induced Dysbiosis: from Theory to Clinical Practice

Yu.P. Uspensky¹, Yu.A. Fominykh¹, S.M. Zakharenko²

¹ First Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Contact person: Yuliya Aleksandrovna Fominykh, jaf@mail.ru

It is known that antibiotic therapy accompanied by dysbiosis and increases a risk of antibiotic-associated diarrhea. Results of conducted study proved viability of simultaneous administration of RioFlora Balance and antibacterial therapy. Growth of Clostridium difficile was noted to be significantly inhibited, and macroecological status of patients was optimized.

Key words: antibacterial therapy, antibiotic-induced dysbiosis, RioFlora Balance