



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИВИДОВЫХ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Успенский Ю. П.¹, Захаренко С. М.², Фоминых Ю. А.¹

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.П. Павлова»,

² ГОУ ВПО «Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова»,

Юлия Александровна Фоминых
E-mail: jaf@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проблема антибиотик-ассоциированных состояний является одной из самых актуальных проблем клинической практики. Антибиотик-ассоциированная диарея является мультидисциплинарной проблемой. Исследование микрoэкологического статуса тонкой кишки и оценка микрофлоры толстой кишки у больных, получающих антибиотики, свидетельствует о наличии дисбиоза. В статье представлены результаты открытого исследования мультивидового пробиотика РиоФлора Баланс Нео в терапии пациентов, получающих антибактериальную терапию, с целью профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, побочные эффекты, антибиотик-ассоциированная диарея, дисбиоз, микрoэкологический статус тонкой кишки, профилактика, лечение, мультивидовые пробиотики, РиоФлора Баланс Нео.

SUMMARY

The problem of antibiotic-associated conditions is one of the most actual problems of clinical practice. The antibiotic-associated diarrhea is a multidisciplinary problem. Investigations of the small intestine microecological status and assessment of microflora at the patients receiving antibiotics testifies to dysbiosis existence. In article results of open-label investigation of a multispecies probiotic RioFlora Balance using for antibiotic-associated diarrhea prophylaxis in patients used antibacterial therapy are presented.

Keywords: antibacterial therapy, side effects, antibiotic-associated diarrhea, dysbiosis, microecological status of small intestine, prophylaxis, therapy, multispecies probiotics, RioFlora Balance.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диареи может возникать при различных патологических состояниях и заболеваниях, имеет множество механизмов развития [1,2]. Одной из причин диарейного синдрома является негативное воздействие антибактериальных препаратов. Большая частота назначения антибиотиков для терапии многих заболеваний, разработка новых мощных антибактериальных препаратов широкого спектра действия способствует «актуализации» проблемы антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

Под антибиотик-ассоциированной диареей понимают наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 месяцев после применения антибактериальных препаратов. В общей популяции населения появление симптомов антибиотик-ассоциированной диареи варьирует от 5 до 30% лиц, получающих антибиотики [3–5].

Причинами диареи, развивающейся после применения антибиотиков, могут быть [3]:

- фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков;
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры.

Кроме того, необходимо отметить различную сопряженность между разными антибактериальными препаратами и риском развития антибиотик-ассоциированной диареи [4,5] (табл. 1).

Антибиотик-ассоциированная диарея подразделяется на 2 варианта: идиопатическую ААД и диарею, обусловленную микроорганизмом *Clostridium difficile*.

Таблица 1.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ	
Антибактериальный препарат	Частота возникновения, %
Клиндамицин, линкомицин	20-30
Амоксицилин	10-25
Цефалоспорины	15-20
Ампициллин	5-10
Другие цефалоспорины	2-5
Макролиды	2-5
Фторхинолоны	2

Антибиотик-ассоциированная диарея неинфекционной природы или идиопатическая ААД вызывает до 80% всех случаев антибиотик-ассоциированных состояний. Согласно МКБ-10 вариант диагноза: K52.9 — неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный. Термин «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего развитие диареи. В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются *Clostridium perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, стафилококк, протей, энтерококк, а также дрожжевые грибы.

Антибиотик-ассоциированная диарея инфекционной природы (10–20% случаев) принципиально отличается от идиопатической ААД, обусловлена колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами различных бактерий. Наиболее тяжелое острое воспалительное заболевание кишечника с высокой летальностью до 15–30% случаев, вызванное микроорганизмом *Clostridium difficile* и, как правило, связанное с применением антибиотиков, носит название «псевдомембранозный

колит» (ПМК). Причиной развития данного заболевания почти в 100% случаев является инфекция *C. difficile*. По МКБ-10 диагноз: A04.7- энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*.

Терапия идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи требует полной отмены проводимой антибактериальной терапии, применения препаратов с минимальным риском развития ААД (табл. 1) или изменения пути введения «виновного» антибиотика (например, отмена перорального назначения и перевод на парентеральное введение препарата), а также диктует необходимость назначения препаратов для восстановления микробиоты кишки.

Лечение псевдомембранозного колита включает следующие основные направления [6–8]:

- назначение этиотропной терапии, направленной на борьбу с *Clostridium difficile* в кишечнике;
- сорбция и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов;
- дезинтоксикационная терапия, устранение дегидратации и нарушений водно-электролитного баланса;
- коррекция микробиоценоза кишечника.

Первое направление терапии обеспечивается назначением одного из двух ниже перечисленных препаратов. При среднетяжелой и тяжелой формах заболевания данные средства назначаются в комбинации [9,10]:

- метронидазол назначается перорально по 500 мг 3 раза в сутки или по 250 мг 4 раза в сутки, длительность терапии до 14 дней, максимально до 21 дня.
- ванкомицин во флаконах по 125–500 мг 4 раза в сутки, курс проводимого лечения до 10 суток.

Второе терапевтическое направление реализуется назначением различных энтеросорбентов (активированный уголь, лигнин гидролизный, диоксид кремния) и препаратов цитопротективного действия, уменьшающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах (диосмектит). Энтеросорбция проводится в течение 7–10 дней и, как правило, прекращается после нормализации стула.

С целью адекватной регидратационной терапии, восстановления нарушенного водно-электролитного баланса назначают парентеральные препараты — раствор Рингера, раствор Хартмана, лактосоль, ацесоль, мафусол, поляризующая смесь, пероральные — регидрон, глюкосолан, оралит. Длительность терапии до 10–14 дней в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома и степени нарушений водно-электролитного баланса.

Восстановление микробной экологии кишки может осуществляться следующими группами препаратов [10–22]:

- препараты микроорганизмов или непатогенных грибов «эубиотиков», проходящих транзитом по желудочно-кишечному тракту и при этом ликвидирующих метаболические ниши для энтеропатогенных микроорганизмов (*B. subtilis*, *S. boulardii*) [23];
- препараты микроорганизмов, относящихся к «пробиотикам», нормальным обитателям кишки, создающим благоприятные условия для восстановления резидентной микрофлоры (некоторые штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* и т.д.).

Важно отметить, что для лечения ААД должны использоваться пробиотики, отвечающие таким требованиям как [24]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенным и нетоксичным, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

Классификации пробиотиков основываются на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопобиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики); по составу — на бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из спорных бактерий и сахаромицет (самоэлиминирующие антагонисты).

В последнее время особое значение стало придаваться не только мультивидовому характеру (например, сочетание бифидобактерий и лактобацилл), но и мультиштаммовости пробиотиков,

принадлежащих к одному виду. Эти работы появились на рубеже миллениума, однако еще в 1992 г. группа экспертов по пробиотикам заключила «Различные штаммы могут быть направлены на различные мишени, тогда как один штамм может быть ограничен одной точкой приложения и оказаться «слепым»».

Преимущества мультиштаммовых полипробиотиков заключаются в том, что:

- Различные штаммы с разнообразными отличительными особенностями имеют больше шансов на колонизацию.
- Большое расхождение сильных свойств, больше шансов на выживание хотя бы одного или нескольких штаммов.
- Создание пробиотической ниши, повышение шансов на успешную колонизацию других штаммов за счет:
 - ▷ снижения антагонистической активности эндогенной микрофлоры против других чувствительных пробиотических штаммов;
 - ▷ создания оптимального диапазона pH;
 - ▷ создания анаэробной ниши;
 - ▷ повышенной адгезии бактерий.
- ▷ Пробиотический эффект усилен вследствие сочетания специфических свойств штаммов:
 - ▷ аддитивный эффект специфических свойств штамма, таких как колонизация различных ниш;
 - ▷ синергетические эффекты различных штаммов, обладающих специфическими свойствами;
 - ▷ общий пробиотический эффект может быть более выражен, чем сумма отдельных стимулирующих эффектов.
 - ▷ Положительные взаимоотношения между штаммами, повышающие их биологическую активность.
 - ▷ Симбиоз между разными штаммами, благодаря обмену различными метаболитами.

С конца 2010 г. в России появились полипробиотики РиоФлора, разработанные на основе препаратов компании Winlove Bio Industries B. V. (Нидерланды). Winlove имеет более чем 20-летний опыт в разработке и производстве пробиотических препаратов. Winlove разрабатывает и создает полипробиотики в сотрудничестве с ведущими больницами университетов Европы. За это время были разработаны полипробиотики, показанные для применения при антибиотик-ассоциированной диарее, запоре, воспалительных заболеваниях кишечника, диарее путешественников, аллергии и вагинальных инфекциях. РиоФлора Баланс Нео (в Европе представлен под торговой маркой Ecologic® AAD) является специально созданным полипробиотиком для профилактики и лечения ААД.

Комплексный препарат «РиоФлора Баланс Нео» содержит 8 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus*

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	15	12	20
Женщины	25	28	20

acidophilus W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*. Каждая капсула содержит не менее 500 миллионов (5×10^8 в 8 степени) КОЕ/капс. пробиотических микроорганизмов. Область применения: рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище — источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий).

Разработка спецификации была протестирована в клиниках Маастрихтского Университета (Нидерланды) и в клиниках Университета Тампере (Финляндия), было доказано, что Ecologic® AAD является эффективным средством для снижения риска частых и водянистых дефекаций (диарея) при применении антибиотиков. Результаты исследований показывают, что ААД развивалась реже в группе здоровых добровольцах, принимавших антибиотики и пробиотики по сравнению с группой, принимавших антибиотики и плацебо. Кроме того, кишечный микробный пейзаж в группе, принимавшей пробиотики, оставался более стабильным.

Зарубежные исследования РиоФлоры Баланс свидетельствовали об устранении патогена *S. difficile* на фоне терапии пробиотиком, снижении частоты диареи, сокращении длительности диареи. Проведенные исследования были плацебо-контролируемыми, сравнительными, проводился мета-анализ полученных данных.

Помимо зарубежных работ в доказательную базу клинической эффективности препарата «РиоФлора Баланс Нео» внесла вклад группа исследователей под руководством профессора Ю. П. Успенского (г. Санкт-Петербург). Данная работа носила название «Открытое исследование эффективности и безопасности приема препарата РиоФлора Баланс Нео, назначаемого с целью профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи». Клиническими базами для проводимой работы были ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова» и ГОУ ВПО «Военно-Медицинская Академия им. С. М. Кирова».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 120 пациентов, получавших антибактериальную терапию (АБТ) по поводу бронхопневмонии:

- первая группа — 40 пациентов с назначением препарата «РиоФлора Баланс Нео» в течение 14 дней параллельно с проводимой АБТ;
- вторая группа из 40 больных — с назначением исследуемого препарата в течение 14 дней после проведения антибактериальной терапии;
- третья группа — сравнения, пациенты, не получающие пробиотик на фоне лечения антибиотиками.

Средний возраст всех пациентов составил $33,7 \pm 9,4$ года, соотношение мужчин: женщин = 1: 1,55 (47 мужчин, 73 женщины). Более подробное распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Общая длительность наблюдения за всеми пациентами составила 2 месяца. Всем пациентам в начале и в конце исследования проводился распрос для выявления и оценки жалоб, исследование микрoэкологического статуса тонкой кишки, количественное определение микробиоты толстой кишки. Исследование микрoэкологического статуса тонкой кишки выполнялось в Центре Дисбиозов (г. Санкт-Петербург) по анализам крови методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии. По результатам исследования оценивались 56 представителей микробиоценозов тонкой кишки из следующих групп: кокков, бацилл, коринебактерий; анаэробов, аэробных актинобактерий; энтеробактерий и энтерококков; Грам-отрицательных палочек; грибов; вирусов; хламидий и общая микробная нагрузка. Определение микробиоты толстой кишки выполнялось в Научно-исследовательской Лаборатории «Диагностика» Института Экспериментальной Медицины РАМН (г. Санкт-Петербург) и позволило выполнить количественную оценку микрофлоры толстой кишки методом полимеразной цепной реакции. По результатам исследований были определены 9 показателей, из которых 8 видов микроорганизмов: *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 исследования представлен в таблице 3.

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась по следующим показателям: по

Таблица 3.

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

динамике субъективных клинических симптомов, по динамике объективных данных, результатов исследования микробиологического статуса тонкой кишки, количественного определения микробиоты толстой кишки.

Полученные данные обрабатывались статистически с помощью пакета Statistica 6 и Microsoft Excel 2010 для персонального компьютера, проводился их анализ и 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 ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

У всех пациентов до начала антибактериальной терапии отсутствовали какие-либо жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта. В конце исследования после 2 месяцев наблюдения ни у одного из пациентов из всех групп не была зарегистрирована антибиотик-ассоциированная диарея.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ТОНКОЙ КИШКИ

На фоне проводимой терапии (параллельное назначение пробиотика с антибиотиками) у пациентов первой группы были выявлены следующие изменения, описанные ниже:

- повышение уровня общей микробной нагрузки, но не выше верхней границы нормы с 18748,9 ед. до 20510,7 ед. (при норме 24021,4 ед.). Полученные данные значимы, т.к. на фоне назначения исследуемого препарата не наблюдалось развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке;
- понижение уровней с нормализацией у микроорганизмов *Staphylococcus* с 101,4 кл/г×10⁵ до 76,1

кл/г×10⁵ (норма 85,0 кл/г×10⁵), *Staphylococcus intermedius* с 1185,3 кл/г×10⁵ до 391,7 кл/г×10⁵ (норма 521,0 кл/г×10⁵);

- повышение без достижения целевого уровня таких Грам-положительных анаэробных бактерий, как *Lactococcus* с 175,5 кл/г×10⁵ до 354,4 кл/г×10⁵ (норма 506,4 кл/г×10⁵) и *Bifidobacterium* с 1681,1 кл/г×10⁵ до 3698,6 кл/г×10⁵ (норма 5067,1 кл/г×10⁵), *Lactobacillus* с 2135,2 кл/г×10⁵ до 3010,6 кл/г×10⁵ (норма 6612,6 кл/г×10⁵);
- обращало на себя внимание антихеликобактерное действие проводимой терапии — уменьшение *Helicobacter pylori* с 24,1 кл/г×10⁵ до 3,3 кл/г×10⁵ (норма 5,3 кл/г×10⁵), и антифунгальный эффект лечения, т.к. уровень грибов рода *Candida* понизился с 197,4 кл/г×10⁵ до 141,5 кл/г×10⁵ (норма 194,0 кл/г×10⁵);
- значимым эффектом препарата явилось ингибирование грамположительной спорообразующей строго анаэробной бактерии *Clostridium difficile* с 383,9 кл/г×10⁵ до 172,4 кл/г×10⁵ (норма 190,0 кл/г×10⁵). Убедительное влияние важно для профилактики развития наиболее тяжелой формы инфекционной антибиотик-ассоциированной диареи — псевдомембранозного колита, т.к. инфекция *Clostridium difficile* является доказанным этиологическим фактором для данной патологии.

Полученные результаты изменений микробиологического статуса тонкой кишки у пациентов первой группы представлены на рисунках 1–2.

Таким образом, проводимая терапия у пациентов первой группы оказала положительный эффект на различные составляющие микробиологического статуса больных, привела к ингибированию роста инфекции *C. difficile*, обладает антихеликобактерным действием и противогрибковым эффектом. Важно отметить, что терапия исследуемым препаратом должна быть более пролонгированной, т.к. 14-дневная терапия привела к повышению уровней лактобацилл, бифидобактерий

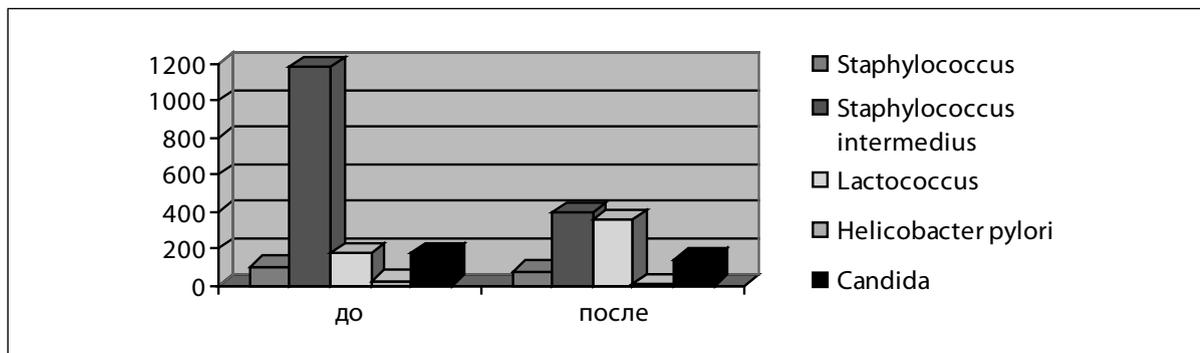


Рис. 1. Динамика уровней стафилококков, лактококков, *Helicobacter pylori* и грибов рода *Candida* у пациентов первой группы. Ось абсцисс — фаза антибактериальной терапии: до и после. Ось ординат — уровень различных микроорганизмов, кл/г × 10⁵.

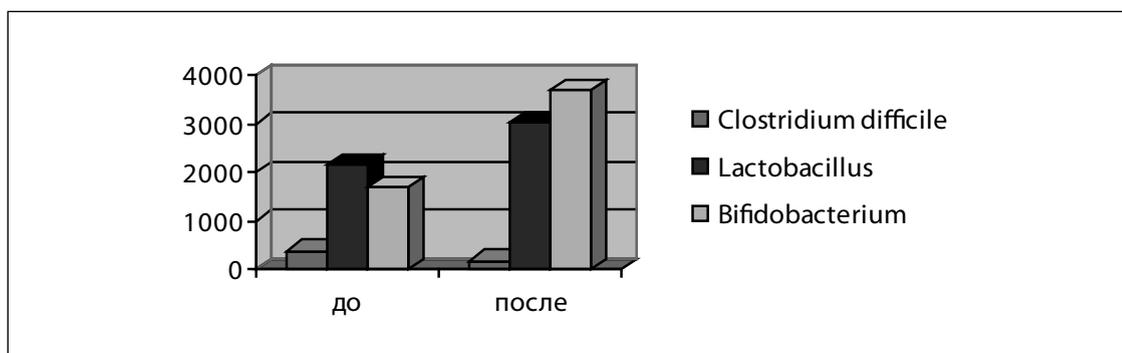


Рис. 2. Динамика уровней инфекции *Clostridium difficile*, лактобацилл и бифидобактерий у пациентов первой группы. Ось абсцисс — фаза антибактериальной терапии: до и после. Ось ординат — уровень различных микроорганизмов, кл/г × 10⁵.

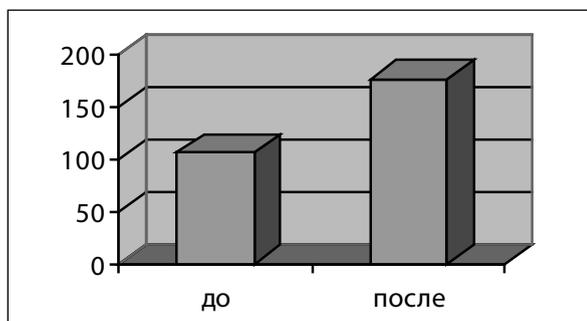


Рис. 3. Динамика роста микроскопических грибов (ситостерол) у пациентов второй группы. Ось абсцисс — фаза антибактериальной терапии: до и после. Ось ординат — уровень микроскопических грибов, кл/г × 10⁵.

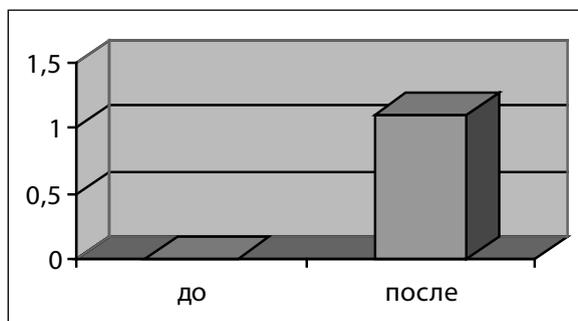


Рис. 4. Динамика уровня *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов второй группы. Ось абсцисс — фаза антибактериальной терапии: до и после. Ось ординат — уровень *Pseudomonas aeruginosa*, кл/г × 10⁵.

Таблица 4.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОВДИМОЙ АБТ, КЛ/Г × 10 ⁵			
Микроорганизм	до терапии	после терапии	норма
<i>Streptococcus spp.</i>	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 spp.</i>	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 spp.</i>	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

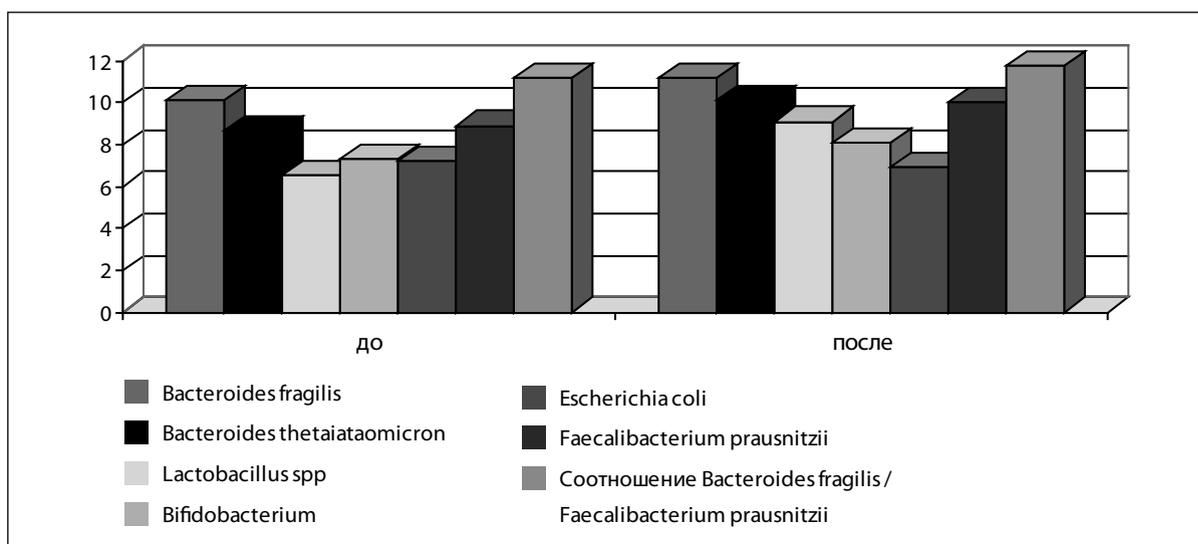


Рис. 5. Динамика микробиоты толстой кишки у пациентов первой группы на фоне проводимой терапии. Ось абсцисс — фаза проводимой терапии: до и после. Ось ординат — уровень различных микроорганизмов, Lg КОЕ/г.

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 spp.</i>	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 spp.</i>	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

и лактококков, но без достижения нижнепороговых значений указанных микроорганизмов. Кроме того, значимо, что на фоне терапии исследуемым препаратом, который является по составу мультивидовым пробиотиком, не развился синдром избыточного роста в тонкой кишке.

Последовательное назначение пробиотика с антибиотиками у пациентов второй группы способствовало следующим изменениям, описанным ниже:

- повышение уровня общей микробной нагрузки с 20785,9 ед. до 23351,2 ед. (при нормальном уровне 24021,4 ед.), но не выше верхней границы нормы, т.е. 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 кл/г×10⁵ до 279,8 кл/г×10⁵ (норма 506,4 кл/г×10⁵), *Lactobacillus* с 1623,6 кл/г×10⁵ до 1762,3 кл/г×10⁵ (норма 6612,6 кл/г×10⁵) и *Bifidobacterium* с 2017,1 кл/г×10⁵ до 2117,8 кл/г×10⁵ (норма 5067,1 кл/г×10⁵). В сравнении с полученными результатами у пациентов первой группы прирост вышеуказанных микроорганизмов у пациентов второй группы был менее выраженным;
- обращал на себя внимание рост микроскопических грибов, ситостерол — повышение с 106,0 кл/г×10⁵ до 175,6 кл/г×10⁵ (норма 138,0 кл/г×10⁵), что наглядно представлено на рисунке 3;
- возросли уровни микроорганизмов *Propionibacterium freundenreihii* / *Cl. Subterminale* с 1671,5 кл/г×10⁵ до 1261,3 кл/г×10⁵ (норма 1240 кл/г×10⁵), *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 с 63,3 кл/г×10⁵ до 70,3 кл/г×10⁵ (норма 67,3 кл/г×10⁵);
- появление роста *Pseudomonas aeruginosa* с 0 кл/г×10⁵ до 1,1 кл/г×10⁵ (норма 0 кл/г×10⁵), что является возможным этиологическим фактором для развития неинфекционной ААД диареи у пациентов. Данные представлены на рисунке 4;
- антихеликобактерное действие проводимой терапии — уменьшение *Helicobacter pylori* с 6,7 кл/г×10⁵ до 4,3 кл/г×10⁵ (норма 5,3 кл/г×10⁵);
- отсутствие значимого влияния на инфекцию *C. difficile*, т.к. в динамике изменение уровня с 165,7 кл/г×10⁵ до 152,1 кл/г×10⁵ (норма 190 кл/г×10⁵).

Таким образом, результаты микробиологического статуса тонкой кишки больных второй группы характеризуются увеличением уровней лактобацилл, лактококков и бифидобактерий в тонкой кишке, не достигая нижних границ нормальных значений, что диктует необходимость удлинения терапии данным пробиотическим препаратом. Данная терапия обладает антихеликобактерным действием. Важно отметить, что на фоне данного лечения произошел рост

микроскопических грибов, синегнойной палочки, *Propionibacterium freundenreihii* / *Cl. Subterminale*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642. В тоже время значимого эффекта на инфекцию *C. difficile* не наблюдалось. Проведенная терапия не способствовала развитию синдрома избыточного бактериального роста.

У пациентов третьей группы (группа сравнения) (антибактериальная терапия без назначения пробиотика) по результатам исследования микробиологического статуса больных были определены следующие изменения, указанные ниже в таблице 4.

Полученные результаты микробиологического статуса тонкой кишки пациентов группы сравнения свидетельствовали о негативном влиянии антибактериальной терапии на микробиоту: угнетение лактококков, бифидобактерий на фоне роста грибов рода *Candida*, стрептококков и бактериоидов. Кроме того, необходимо отметить увеличение роста *Clostridium difficile*, что повышает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов данной группы. На фоне АБТ отмечается тенденция к уменьшению уровня инфицированности *Helicobacter pylori*. В то время как, исходя из результатов влияния терапии «антибиотик + пробиотик», приведенных ранее (пациенты первой и второй групп исследования), угнетение хеликобактерной инфекции вплоть до нормальных значений по данным оценки микробиологического статуса тонкой кишки.

АНАЛИЗ КАЛА НА ДИСБИОЗ

На фоне проводимой терапии у пациентов первой группы были выявлены следующие изменения, описанные ниже и наглядно представленные в таблице 5 и на рисунке 5: возросли уровни *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, значительно выше нормы повысился уровень *Lactobacillus*. В тоже время уменьшились значения *Escherichia coli*. В анализах пациентов данной группы в динамике не были обнаружены *Clostridium difficile* и *Enterococcus spp.* Важно отметить, что, несмотря на увеличение уровня *Bifidobacterium* на фоне проводимой терапии, он не достигал нормальных значений (8,3 Lg КОЕ/г фекалий), что коррелирует с описанными ранее данными по исследованию микробиологического статуса тонкой кишки пациентов.

На фоне проводимой терапии у пациентов второй группы были обнаружены следующие изменения: возросли уровни *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, незначительно уменьшилось значение *Escherichia coli*. В анализах пациентов данной группы в динамике не были обнаружены *Clostridium difficile* и *Enterococcus spp.* Важно отметить, что, несмотря на увеличение уровня *Bifidobacterium* на

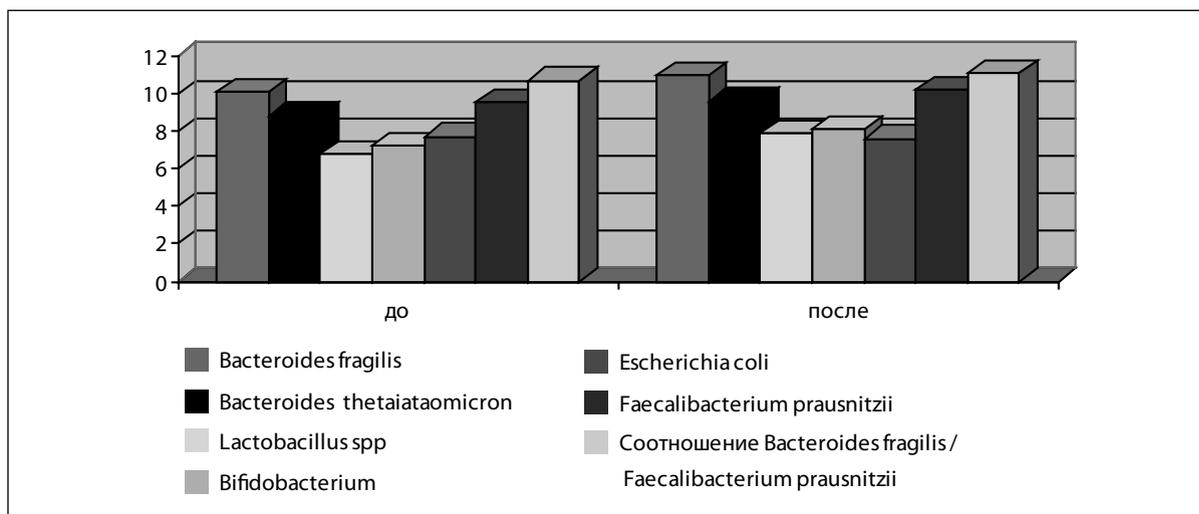


Рис. 6. Динамика показателей микробиоты толстой кишки у больных второй группы на фоне проводимой терапии. Ось абсцисс — фаза проводимой терапии: до и после. Ось ординат — уровень различных микроорганизмов, Lg КОЕ/г.

фоне проводимой терапии, он не достигал нормальных значений, что коррелирует с описанными ранее данными по исследованию микроэкологического статуса тонкой кишки пациентов. В сравнении с полученными результатами у пациентов первой группы уровень прироста вышеуказанных микроорганизмов был менее выраженным. Полученные результаты представлены наглядно в таблице 6 и на рисунке 6.

У пациентов третьей группы были выявлены следующие изменения: анаэробный дисбаланс (количество бактероидов значительно превышает количество *Faecalibacterium prausnitzii*), рост бактероидов, резкое снижение лактобацилл, снижение бифидобактерий, что коррелирует с описанными ранее данными по исследованию микроэкологического статуса пациентов. В анализах пациентов группы сравнения в динамике не были обнаружены *Clostridium difficile* и *Enterococcus spp.* Полученные результаты представлены наглядно в таблице 7 и на рисунках 7–8.

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 spp.</i>	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 spp.</i>	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В ходе исследования пациенты первой и второй групп отмечали хорошую переносимость исследуемого препарата «РиоФлора Баланс Нео». Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Антибактериальная терапия негативно влияет на кишечную микробиоту пациентов. Т.о. необходимо проспективное наблюдение за пациентами данной категории, настороженность медицинских специалистов в отношении риска развития антибиотик-ассоциированной диареи.
- Дополнительное назначение мультивидового пробиотика «РиоФлора Баланс Нео» к антибактериальной терапии нивелирует побочные действия антибиотиков, положительно влияет на кишечную микрофлору.

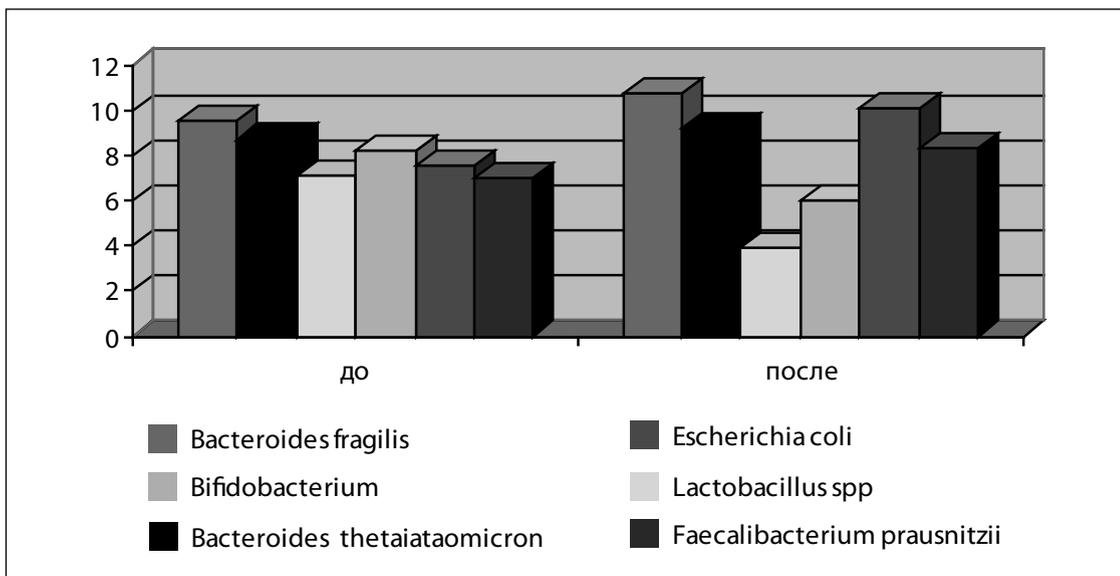


Рис. 7. Динамика микробиоты толстой кишки у больных группы сравнения на фоне проводимой терапии антибиотиками.

Ось абсцисс — фаза проводимой терапии: до и после. Ось ординат — уровень различных микроорганизмов, Lg КОЕ/г.

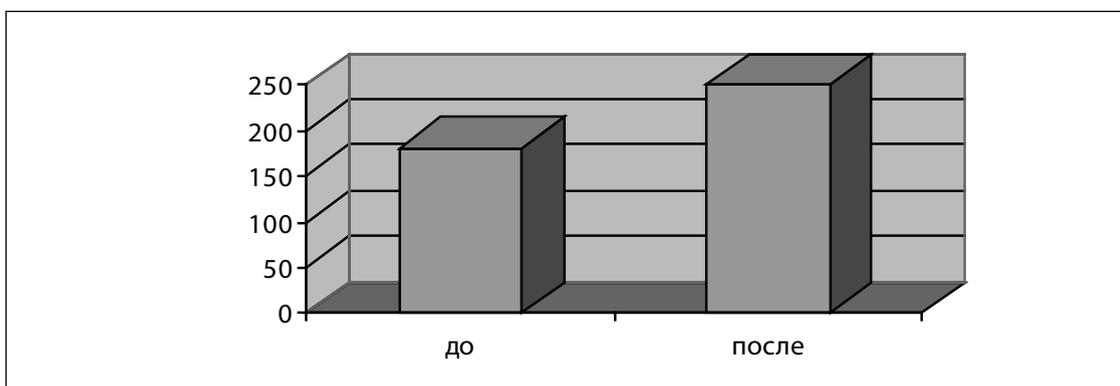


Рис. 8. Динамика соотношения *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов третьей группы.

Ось абсцисс — фаза проводимой терапии: до и после.

Ось ординат — уровень соотношения *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii*.

- Параллельное назначение пробиотика «РиоФлора Баланс Нео» с антибактериальной терапией является более обоснованным в связи с максимально выраженным положительным эффектом на различные составляющие микроэкологического статуса больных и значимым ингибированием роста инфекции *Clostridium difficile*.
- Препарат «РиоФлора Баланс Нео» обладает ингибирующим действием на уровень инфицированности *Helicobacter pylori*. Т.о. полученные данные открывают новые горизонты для проведения исследований в указанной области.
- Мы рекомендуем прием «РиоФлоры Баланс Нео» во время курса антибиотикотерапии с временным интервалом 2ч. до или после перорального приема антибиотика, а если антибиотик назначен в инъекционной форме, то капсулы мы назначаем перорально 2 раза в сутки независимо от времени инъекций. Способ применения: взрослым и детям старше 3-х лет по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема минимально 10–14 дней. При необходимости курс можно повторить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е. А., Златкина А. Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. // Фарматека 2003; № 10: 65–71.
2. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Склянская О. А. Синдром диареи. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. — 168 с.
3. Шевяков М. А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. // Антибиотики и химиотерапия 2004; Т. 49, № 10: 26–29.
4. Privitera G., Ortisi G., Rizzardini 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. Chemoter 1989; Vol. 23: 623.
5. Jaimes E. C. Lincocinamides and the incidence of antibiotic-associated colitis. // Clin. Ther 1991; Vol. 13: 270.
6. Van Ness M. M., Cattau E. L. Fulminant colitis complicating antibiotic-associated pseudomembranous colitis: case report and review of the clinical manifestations and treatments. // Am. J. Gastroenterol 1987; Vol. 82: 374.
7. Жухарева Н. С., Хавкин А. И. Терапия антибиотик ассоциированного дисбактериоза. // Русский медицинский журнал 2006; Т. 14, № 19: 45–56.
8. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. // Int J Antimicrob Agents 2000; 16 (4): 521–6.
9. Teasley D. G., Gerding D. N., Olson M. M., et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* — associated diarrhea and colitis. // Lancet 1983; Vol. 2: 1043.
10. Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2007; № 3: 65–70.
11. D'Souza A. L., Rajkumar C., Cooke J., Vulpitt C. J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. // BMJ 2002; 324 (7350): 1361.
12. 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; 103 (1): 178–189.
13. De Vrese M., Marteau P. R. Probiotics and Prebiotics: Effects on Diarrhea. // J. Nutr 2007; 137: 803–811.
14. McFarland L. V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections // Anaerobe 2009; 15 (6): 274–280.
15. Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. // AdvExp Med Biol 2008; 606: 423–454.
16. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Холин С. И. Пробиотики в лечении диарейного синдрома. // Фарматека 2008; № 13: 36–41.
17. 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; 16 (8): 1461–1467.
18. Ушкалова Е. А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии. // Фарматека 2007; № 6: 16–23.
19. 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; 11: 2625–2634.
20. 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; 103 (10): 1452–1460.
21. Li D., Wang H., Tan M., Shao Y. Use of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea in elderly patients. // Can J Gastroenterol 2010; 15 (3): 154–156.
22. 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; 101 (4): 812–822.
23. 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: 108–111.
24. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Изд-во Грантъ; 2001. — 287 с.