Профилактика развития антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов, получавших системную антибактериальную терапию по поводу оториноларингологических заболеваний

К.К. Баранов[1,2,3], А.Н. Акопян[4]

[1] ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, г. Москва

[2] ГБУЗ «НИИ НДХиТ» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

[3] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

[4] ООО «Клиника Яндекс.Здоровье», г. Москва

Представлены результаты исследования эффективности пробиотиков группы нормофлоринов в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. Сравнивалась частота развития диареи у пациентов, которым проводилась стандартная терапия, и пациентов, которым дополнительно был назначен пробиотик группы нормофлоринов. На примере комплекса Нормофлорин Д было продемонстрировано, что пробиотики в 78,3% случаев позволяют предупредить и исключить развитие антибиотик-ассоциированной диареи у больных на фоне приема системной антибактериальной терапии в рамках комплексного лечения оториноларингологической патологии.

Вне зависимости от возраста в популяции чрезвычайно распространены разнообразные заболевания уха, горла и носа. К ним относятся воспалительные процессы в околоносовых пазухах (синуситы), глотке (тонзиллиты, фарингиты, аденоидиты), височной кости (отиты, особенно опасные у детей).

Патология среднего уха нередко осложняется тяжелыми, угрожающими жизни состояниями, а также становится причиной потери слуха, что увеличивает контингент лиц, страдающих кондуктивной тугоухостью [1]. Как известно, ключевым этиопатогенетическим фактором заболеваний среднего уха является дисфункция евстахиевой трубы, что, в свою очередь, ведет к нарушению аэрации полостей височной кости, затруднению эвакуации содержимого из полости среднего уха и персистенции различной микрофлоры. К нарушению нормального функционирования слуховой трубы могут приводить воспалительный инфекционный или аллергический процесс, затрагивающий структуры полости носа и носоглотки; гипертрофия аденоидов и трубных миндалин, задних концов нижних носовых раковин; полипозный процесс полости носа; застой отделяемого в полости носоглотки.

Нередко острый ринит купируется раньше, чем восстанавливается функция слуховой трубы. В этом случае в барабанной полости может длительное время задерживаться экссудат, что становится причиной снижения слуха и формирования экссудативного среднего отита. Особенно часто эта проблема возникает в детском возрасте [1–4] и может сопутствовать прочим вялотекущим воспалительным заболеваниям риноорбитальной зоны (синуситам, дакриоциститам).

В период острого течения или обострения хронических заболеваний ЛОР-органов, а также в ходе восстановления пациента после проведенных операций (например, при искривлении носовой перегородки, гипертрофии аденоидов, хроническом тонзиллите и риносинусите, а также сочетанных заболеваниях внутриносовых структур и патологии риноорбитальной зоны) проводится комплексная терапия, нередко включающая системные антибактериальные препараты. Применение различных системных антибиотиков может приводить к изменению нормального обмена веществ, развитию дисбаланса в микрофлоре кишечника с преобладанием потенциально патогенных организмов и в результате к антибиотик-ассоциированной диарее (ААД). Понятие ААД включает эпизоды жидкого стула в период после начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибактериальных препаратов (в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития).

Существует способ профилактики развития ААД – прием биологически активных добавок, являющихся источником бифидо- и лактобактерий. К таким средствам относятся

препараты группы нормофлоринов, которые разработаны для восстановления нарушенного микробиоценоза на фоне антибактериальной терапии. К настоящему времени компоненты, входящие в состав нормофлоринов, хорошо известны и широко применяются в клинической практике. Данные биологически активные добавки имеют в своем составе полезные для организма лактобактерии (*Lactobacillus casei*) не менее 1×10^9 КОЕ и бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*) не менее 1×10^8 КОЕ (на примере средства Нормофлорин Д).

Цель исследования

Оценка эффективности биологически активных добавок пробиотиков группы нормофлоринов в профилактике ААД у пациентов, получающих системную антибактериальную терапию по поводу ЛОР-заболевания.

Материал и методы

Было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. В исследование было включено 120 пациентов с оториноларингологической патологией в возрасте от 17 лет.

Критерии включения в исследование:

- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- возраст старше 17 лет;
- наличие показаний для проведения курса системной антибиотикотерапии по оториноларингологическому заболеванию длительностью не менее 5 и не более 14 дней.

Критерии невключения в исследование:

- индивидуальная непереносимость или идиосинкразия к исследуемому продукту или его компонентам и к любому другому препарату сопутствующей/стандартной терапии;
- показания к назначению амоксициллина/клавулановой кислоты;
- любая вакцинация менее чем за 30 дней до скрининга;
- какой-либо симптом тяжелого течения заболевания на момент скрининга (лихорадка 40 °C и выше, частота сердечных сокращений более 120 уд/мин, уровень систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст., глухие тоны сердца, частота дыхательных движений более 40 уд/мин, наличие осложнений, нарушения сознания, судорог);
- какой-либо симптом заболевания желудочно-кишечного тракта на момент скрининга и менее чем за 30 дней до этого;
- другие инфекционные заболевания менее чем за 14 дней до скрининга, включая заболевания, требующие местной и/или системной антибактериальной терапии (циститы, пиелонефриты, эндокардиты и т.д.);
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, панкреатит, холецистит, гепатит, колиты, проктосигмоидит) в стадии обострения;
- острые кишечные инфекции установленной (шигеллез, сальмонеллез, стафилококковый энтероколит, энтеровирусная и ротавирусная инфекция и т.д.) и неустановленной этиологии;
- синдром мальабсорбции, дисахаридазной (лактазной) недостаточности;
- потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии;
- дегидратация, гиповолемия, анорексия, булимия и кахексия (недостаточный запас глутатиона в печени) по данным анамнеза на момент скрининга;
- аутоиммунные заболевания по данным анамнеза (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.);
- положительный результат любого из следующих анализов, выполненных в течение 1 месяца до скрининга (если имеются): анализ крови на гепатит В, гепатит С, ВИЧ и/или сифилис;
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- психические заболевания в анамнезе;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании);
- нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры протокола (по мнению врача-исследователя);
- прием других лекарственных препаратов, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на ход и результаты клинического исследования;
- участие в другом клиническом исследовании на момент скрининга или в течение 30 дней до этого;
- прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование;
- беременность или период грудного вскармливания.

Критерии исключения из исследования:

- появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании;
- необходимость назначения запрещенной сопутствующей терапии;
- положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании;
- параллельный прием препаратов из групп пре- и пробиотиков или препаратов по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Периоды исследования:

- визит 1 – день 1 (рандомизация, назначение терапии) – очный прием;
- визит 2 – день 5–14 (окончание назначенной антибактериальной терапии) – очный прием;
- визит 3 – день 14 (день окончания приема пробиотика) – телефонный звонок;
- визит 4 – день 35–44 (30 дней спустя окончания антибактериальной терапии) – телефонный звонок.

Максимальный период наблюдения составил 35–44 дня.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения, были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. Всем пациентам была назначена стандартная системная антибиотикотерапия длительностью не менее 5 и не более 14 дней и необходимые сопутствующие препараты, согласно утвержденным Минздравом РФ клиническим рекомендациям «Острый синусит», «Острый средний отит», «Гипертрофия аденоидов», «Острый тонзиллофарингит». Кроме того, первая группа (n = 60) принимала пробиотик группы нормофлоринов: 30 мл (3 ст. л.) внутрь за 30 мин до еды (спустя 2–4 часа от приема антибиотика) 2 р/сут не менее 14 дней. Вторая группа (n = 60) пробиотик группы нормофлоринов не получала.

Пациенты проходили лечение амбулаторно или стационарно. Им были даны рекомендации по соблюдению

режима дня, питания, потребления жидкости. Они могли получать любую терапию на усмотрение врача-исследователя, за исключением запрещенной:

- препаратов, обладающих про- и пребиотическим действием, и/или препаратов, обладающих слабительным действием;
- амоксициллина/клавуланата из-за рисков расстройств желудочно-кишечного тракта, диареи, связанных с клавулановой кислотой.

Исследуемый продукт (Нормофлорин Д) представлял собой источник бифидо- и лактобактерий, а именно биологически активную добавку в виде жидкости для приема внутрь. 1 мл содержал лактобактерии (*Lactobacillus casei*) не менее 1×10^9 КОЕ, бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*) не менее 1×10^8 КОЕ, а также продукты метаболизма бактерий (органические кислоты, аминокислоты, в том числе незаменимые), микро- и макроэлементы, витамины, антимикробные вещества натурального происхождения).

Статистическая часть исследования представляла собой сравнение частоты и доли (в %) развития диареи к 30-му дню после начала приема антибиотика в основной и контрольной группах, т.е. совместно с приемом пробиотика группы нормофлоринов или без такового соответственно. Критерии эффективности исследуемого пробиотика группы нормофлоринов: динамика показателя кратности стула и формы кала по Бристольской шкале (рис. 1), в частности наличие диареи (тип 6, 7 по Бристольской шкале), в период с 5–14-го по 35–44-й день после начала приема системного антибиотика.

Результаты

В основной группе только у 13 (21,7%) человек отмечалась ААД, когда у остальных 47 (78,3%) пациентов расстройства стула не было. Данные в группе контроля были противоположными: только у 19 (31,7%) человек не было расстройства стула, в то время как у 41 (68,3%) пациента была ААД (рис. 2). Данные состояния фиксировались с момента назначения антибиотика системного действия пациентам обеих групп.

Обсуждение результатов

Согласно определению ВОЗ, пробиотики (от греч. pro – «для», bios – «жизнь») – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье человека. Пробиотики чаще всего выпускаются в качестве биологически активных добавок, пищевых добавок или безрецептурных лекарственных средств. Пробиотики могут быть сухими и жидкими, содержать один или несколько штаммов. До сих пор не изучена польза от мультиштаммов в пробиотиках, современные исследования все больше посвящаются моноштаммам в составе пробиотиков. Ряд работ показали, что эффективность жидких пробиотиков может быть выше, но это требует дальнейшего изучения.

Согласно современным требованиям ВОЗ и Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков, в названии пробиотика должен быть указан род (например, *Lactobacillus*), вид (например, *acidophilus*), подвид (если применимо) и буквенно-цифровое обозначение специфического штамма микроорганизмов, входящих в его состав. В РФ пробиотик также должен соответствовать гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов согласно техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Согласно рекомендациям, применение пробиотиков предотвращает развитие ААД у детей и взрослых, уровень доказательности высокий. Среди бактерий, показавших свою эффективность, выделяют несколько штаммов:

- *Lactobacillus acidophilus* CL1285, NCFM;
- *Lactobacillus casei* DN-114, *Lactobacillus bulgaricus*;
- *Streptococcus thermophilus*;
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745;
- *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и др. [5–7].

Почти все антибиотики, особенно те, которые действуют на анаэробы, могут вызывать диарею, но риск выше при применении аминопенициллинов, комбинации аминопенициллинов и клавуланата, цефалоспоринов и клиндамицина. К основным факторам, вызывающим диарею, свя-

РИС. 1. *Бристольская шкала формы кала*

занную с приемом антибиотиков, относят возраст старше 65 лет, иммуносупрессию, пребывание в отделении интенсивной терапии и длительную госпитализацию [6]. Следует помнить, что одной из тяжелых форм ААД является *Clostridioides difficile*-ассоциированная болезнь. На нее приходится от 15 до 25% всех случаев ААД, и она требует специфической терапии, включающей, в свою очередь, тоже прием антибиотиков, в частности ванкомицина или фидаксомицина, курсом не менее 10 дней [7]. Для предотвращения ААД в современной медицине все больше прибегают к назначению пробиотиков, живых микроорганизмов, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина [5].

В нашем исследовании мы применяли Нормофлорин Д, в состав которого входят лактобактерии (*Lactobacillus casei*) и бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*).

Нормофлорины, появившиеся одними из первых и считающиеся одними из наиболее эффективных пробиотиков на российском рынке, – жидкие биокомплексы. Они представляют собой смесь живых (не лиофилизированных – не высушенных) пробиотических микроорганизмов: лакто- и бифидобактерий (в концентрации от 100 млн до 10 млрд в 1 мл препарата), их метаболитов (витаминов, минералов, аминокислот, органических кислот, антимикробных веществ), и лактита – пребиотика, стимулирующего рост собственной защитной микрофлоры, находящихся в жидкой питательной среде. Нормофлорины не содержат лактозы, молочного белка, глютена, консервантов. Упакованы в стеклянные флаконы объемом 100 мл.

Все штаммы в составе нормофлоринов имеют паспорт и заключение, полученные в НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов. Проведенные исследования показали, что нормофлорины обладают наибольшей антагонистической активностью в отношении следующих условно-патогенных микроорганизмов: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. aureus*. Нормофлорины безопасны, не имеют противопоказаний, что подтверждает многолетний опыт применения и множество клинических исследований, публикаций в научных изданиях.

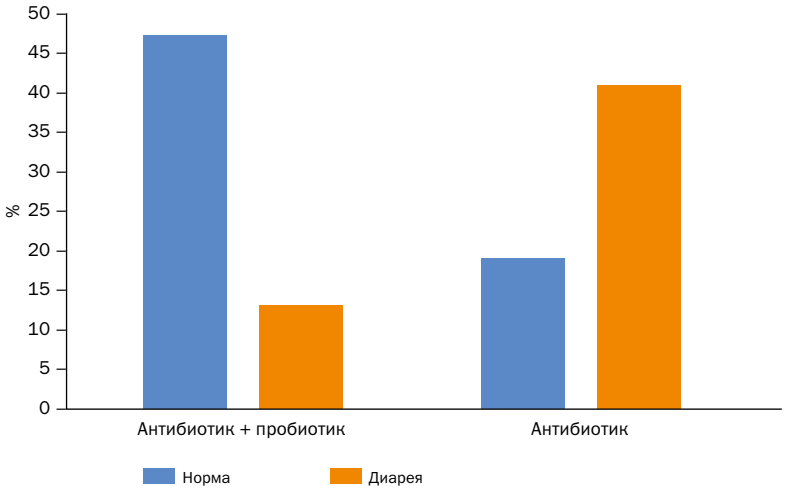

РИС. 2. *Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи в течение 30-дневного наблюдения за пациентами обеих групп с момента назначения антибиотика системного действия*

Заключение

В комплексном лечении многих оториноларингологических заболеваний используются системные антибактериальные препараты. Однако антибиотикотерапия может привести к развитию ассоциированной с ней диареи. В связи с этим представляется значимым дополнять системную антибактериальную терапию пробиотиками, а именно биологически активными добавками, являющимися источниками бифидо- и лактобактерий, для восстановления микробиоценоза, нарушенного на фоне приема антибиотиков. В настоящем исследовании на примере комплекса Нормофлорин Д было продемонстрировано, что пробиотики позволяют в 78,3% случаев предупредить и исключить развитие ААД у больных, получающих системную антибактериальную терапию в рамках комплексного лечения оториноларингологической патологии, что, безусловно, положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Давидян Е.Д. Клинико-аудиологические особенности тубоотита при накачивающем эффекте слуховой трубы: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 2007.
2. Бобошко М.Ю., Лопотко А.И. Слуховая труба. СПб., 2003.
3. Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Мошняга В.Б. Экссудативный средний отит: современные взгляды на этиопатогенез, клинику и лечение // Актуальная оториноларингология. 2004. Т. 12. С. 1–12.
4. Тарасова Г.Д. Кондуктивная тугоухость у детей (системный подход к патогенезу, диагностике, лечению и профилактике): автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1999.
5. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8. № 3. С. 45–54.
6. Barbut F., Meynard J.L. Managing antibiotic associated diarrhoea // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7350. P. 1345–1346.
7. 7. Centers of disease control and prevention // www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html.

Об авторах

■ **БАРАНОВ Константин Константинович,** к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, врач-оториноларинголог ГБУЗ «НИИ НДХиТ» Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва. Автор, ответственный за переписку. E-mail: kkb333@mail.ru.

■ **АКОПЯН Айарпи Нориковна,** к.м.н., педиатр, гастроэнтеролог, заместитель главного врача ООО «Клиника Яндекс.Здоровье», г. Москва.