

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.002>
УДК 616.3-008.11



Тарасюк А.В.¹, Коньков С.В.²

¹ Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Использование синбиотиков в комплексной интенсивной терапии пациентов, находящихся в ОАРИТ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Подана: 04.10.2022

Принята: 12.11.2022

Контакты: and.tarasiuk@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить клинический эффект использования синбиотиков в комплексной терапии пациентов с инфекцией COVID-19, получавших антибактериальную терапию.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное исследование проводилось на базе ОАРИТ ГУЗ «ГГКБСМП» (Гомель, Беларусь). В исследование включены 78 пациентов с инфекцией COVID-19, получавших антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. В первой группе пациентов (опытной) в комплексное лечение были добавлены синбиотики, вторая группа пациентов (контрольная) получала такое же лечение без использования синбиотиков.

Результаты. Продемонстрирована роль синбиотиков в качестве надежного компонента комплексного лечения пациентов с инфекцией COVID-19 для профилактики и лечения дисбиоза (за исключением тяжелых форм).

Заключение. Полученные результаты указывают на необходимость включения синбиотиков в комплексное лечение пациентов с инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию.

Ключевые слова: пребиотики, пробиотики, синбиотики, инфекция COVID-19, лечение

Andrei V. Tarasiuk¹, Sergey V. Konkov²

¹ Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Synbiotic in Comprehensive Treatment Critically Ill Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Submitted: 04.10.2022

Accepted: 12.11.2022

Contacts: and.tarasiuk@gmail.com

Abstract

Purpose. Evaluate clinical effect of synbiotic in comprehensive treatment critically ill COVID-19 patients who received antibacterial therapy.

Materials and methods. We performed single prospective randomized controlled trial in Department of Anesthesiology and Intensive Care, State Healthcare Institution Gomel Emergency Hospital Gomel, Republic of Belarus. 78 COVID-19 patients who were given antibiotics in pre-hospital care were examined. All patients were divided into two groups that compared enteral synbiotics to no enteral synbiotics in critically ill COVID-19 patients. Synbiotics were administered for first group (study group) of patients. Second group (control group) of patients was treated without synbiotics.

Results. The role of synbiotics as reliable component comprehensive treatment COVID-19 patients who received antibiotics has been demonstrated; with the exception of severe forms of dysbiosis.

Conclusion. The obtained results indicate the need to include synbiotics in the comprehensive treatment of patients with COVID-19 infection receiving antibacterial therapy.

Keywords: prebiotics, probiotics, synbiotic, COVID-19, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с инфекцией COVID-19 представляет собой сложную задачу. Немало трудностей доставляет предшествующее амбулаторное лечение пациента, которое зачастую проводится с назначением антибактериальных препаратов и даже порой глюкокортикостероидов. Мы столкнулись с тем, что практически все пациенты с инфекцией COVID-19, получавшие амбулаторное лечение более 5 дней, имеют клинические проявления дисбиоза различной степени выраженности. За последние десятилетия изменились взгляды на микробное сообщество организма – микробиота признана фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию человека [1–4, 13]. Микробиота – это совокупность различных видов микроорганизмов (бактерий, археев, грибов, алгеев, маленьких протист), населяющих определенную среду обитания [4].

Понятие «микробиом» более широкое, чем «микробиота», и включает совокупность микробов, их метаболитов и метаболиты хозяина. На сегодняшний день есть четкое понимание того, что с помощью микроорганизмов человек способен выполнять функции, которые не кодируются собственным геномом, такие как защита от инвазивных патогенов, извлечение дополнительной энергии из пищи, синтез ключевых молекул для развития собственных клеток и тканей. Изучение микробиома привело к осознанию, что некоторые органы и ткани организма человека, которые ранее считались стерильными (легкие, плацента, мочевой пузырь и др.), имеют свой, оригинальный, набор микроорганизмов, которые через взаимодействия между собой и организмом хозяина обеспечивают определенный уровень гомеостаза. Взаимодействия могут носить положительный (мутуализм, синергизм, комменсализм), отрицательный (аменсализм, хищничество, паразитизм, конкуренция, антагонизм) и нейтральный характер. Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является наиболее многочисленной [3]. Микробиота ЖКТ состоит из бактерий, принадлежащих нескольким сотням различных видов, не все из которых являются идентифицированными, и представлена десятком основными типами (филумами) бактерий. Типы Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria являются доминирующими в популяции микроорганизмов кишечника. Исследования в рамках Human Microbiome Project [4] показали, что четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ. В литературе можно встретить и термин «энтеральный микробиом» (микробиота кишечника, или «gut microbiota» в англоязычной литературе).

Несмотря на большое количество исследований по изучению здоровой микробиоты, четкие границы между эубиозом и дисбиозом еще не установлены. Отмечено, что у пациентов с дисбиозом состав микробиоты варьирует в более широких пределах, чем у здоровых, и отличается меньшей стабильностью.

Дисбиозом кишечника называют качественное и/или количественное изменение состава кишечной микробиоты. Наибольшее клиническое значение из всего разнообразия форм дисбиоза имеют антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) как клинический вариант дисбиоза кишечника и псевдомембранозный колит (как крайне тяжелая форма) [5]. При длительном (затянувшемся) течении дисбиоза энтеральный микробиом трансформируется в патобиом, что приводит к увеличению количества патогенных бактерий и индукции вирулентности у комменсальных кишечных бактерий [12].

Наиболее частая причина развития дисбиоза кишечника у пациентов – системное применение антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов. Другими причинами возникновения дисбиоза являются воспалительные заболевания слизистой оболочки кишечника, например, длительные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта и желчевыделительной системы, ферментопатии и аллергическое поражение слизистой оболочки кишечника. Также изменение микробиоты кишечника происходит под воздействием экологически неблагоприятных факторов внешней среды, лучевой нагрузки, физических и психических перегрузок, неправильного или необычного ритма питания.

Последствиями дисбиоза кишечника являются:

- повреждение энтероцитов;
- повышение проницаемости кишечной стенки;

- транслокация микробиоты;
- нарушение иммунитета;
- нарушение кишечной моторики;
- снижение защитных свойств.

Исследования последних лет с применением новых технологий геномного анализа демонстрируют взаимосвязь нарушений кишечной микробиоты и патогенеза ожирения, пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника и даже, возможно, болевого синдрома (хронической боли и болевого синдрома в послеоперационном периоде) [7, 20]. Найдена корреляция изменений в системном воспалительном ответе с избыточным бактериальным ростом в кишечнике и транслокацией метаболитов грамотрицательной флоры [2, 3, 7]. Значение кишечной микробиоты в развитии патологических состояний многих органов и систем стало очевидным после открытия осей взаимосвязи «микробиота кишечника – головной мозг», «микробиота кишечника – печень», «микробиота кишечника – легкие», «микробиота кишечника – почки». В настоящее время обсуждается роль микробиоты кишечника и влагища в развитии инфекции мочевыводящих путей. Поэтому чрезвычайно важным становится восстановление нарушенной структуры микробиоты кишечника, ее видового разнообразия и стабильности популяции микробиоты. Для восстановления нарушенной структуры микробиоты применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики [6, 9, 10].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Это определение было сформулировано в 2002 г. рабочей группой ФАО/ВОЗ – Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения [9].

Пребиотики – неперевариваемые вещества, которые при пероральном потреблении обеспечивают благоприятное физиологическое действие на организм хозяина путем селективного стимулирования роста или активности ограниченного числа бактерий – представителей защитной микробиоты кишечника (бифидобактерии, лактобактерии). Пребиотики представляют собой углеводы класса олигосахаридов, среди которых наиболее известны фруктоолигосахариды (олигофруктоза), инулин, галактоолигосахариды, антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, глутатион, Q10, соли селена) [9].

Синбиотики – это комбинация пробиотиков и пребиотиков [9]. Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (2017) при выборе синбиотиков следует учитывать количество КОЕ и специфический диапазон допустимых КОЕ для минимизации риска токсичности (обычно рекомендуется диапазон $1-10 \times 10^9$), а также виды и штаммы всех организмов, имеющих в продуктах (исходя из показаний к назначению синбиотиков) [9, 10]. Синбиотики, содержащие множественные штаммы, имеющие в своем составе инулина не менее 600 мг (не менее 20% от минимальной суточной потребности инулина) и с добавлением микронутриентов (таких как витамины группы В), продемонстрировали более быструю и устойчивую колонизацию кишечника с наименьшей элиминацией вводимой микрофлоры. На сегодняшний день наиболее хорошо изучены и описаны в литературе штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* [8].

При выборе конкретного пробиотика для лечения пациентов из всего многообразия, представленного на рынке Республики Беларусь (более 30 наименований по состоянию на ноябрь 2021 г.), мы исходили из следующих критериев:

1. Более эффективными являются комбинированные пробиотики (синбиотики).
2. Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц [10, 11].
3. Высокая выживаемость пробиотических микроорганизмов и поступление достаточного количества КОЕ за один прием в толстую кишку на основании ранее проведенных тестов *in vitro*. Штаммы, входящие в состав, должны быть кислото-, пепсино- и желчустойчивыми, должны обладать высокой антибиотикорезистентностью. Содержание инулина должно быть не менее 600 мг.
4. Удобная для приема пациентами реанимации форма выпуска.
5. Безопасность, отсутствие литературных данных о серьезных побочных эффектах по выбранным штаммам [10, 11, 14].

На основании вышеизложенных критериев нами был выбран синбиотик, содержащий смесь живых пробиотических микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* BI-04 с общим количеством не менее 3×10^9 КОЕ, с добавкой в качестве пробиотика инулина 0,8 г и витаминов группы В (коммерческое наименование «Витастронг Флориоза»). Данный синбиотик выпускается в виде саше. Порошок с действующими компонентами помещен в однократный пакетик. В настоящее время препараты в форме саше являются одними из самых быстродействующих, легкоусвояемых среди всех разновидностей лекарственных форм. И данная форма очень удобна для использования у любых категорий пациентов, даже у тех, у кого нарушено глотание.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность использования синбиотиков у пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся на лечении в ОАРИТ.

На проведение данного исследования было получено разрешение этического комитета.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 78 пациентов с инфекцией COVID-19 в возрасте от 40 до 80 лет с тяжелым и среднетяжелым течением инфекции COVID-19. Все пациенты на амбулаторном этапе получали комбинированную антибактериальную терапию от 3 дней и более (критерий включения в исследование). У всех пациентов отмечались клинические проявления дисбиоза различной тяжести при поступлении. Проводилась фиксированная простая рандомизация с использованием генератора случайных чисел из списка при помощи <https://randstuff.ru/> при поступлении в ОАРИТ для распределения пациентов по группам. При проведении исследования оценивали основной и сопутствующий диагнозы, основные жалобы пациентов.

Первая (опытная) группа (n=39) пациентов в дополнение к стандартному лечению в соответствии с Временными рекомендациями по лечению инфекции COVID-19 Министерства здравоохранения Республики Беларусь получала синбиотики. Вторая

Таблица 1
Распределение пациентов по полу
Table 1
Distribution of patients by gender

Опытная группа		Контрольная группа	
Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
19	20	17	22

Таблица 2
Распределение пациентов по возрасту
Table 2
Distribution of patients by age

Опытная группа		Контрольная группа	
Возраст, лет	Количество	Возраст, лет	Количество
40–49	8	40–49	10
50–59	12	50–59	14
60–69	12	60–69	11
70–80	7	70–80	4

(контрольная) группа (n=39) получала такое же лечение без использования синбиотиков с одинаковым подходом при назначении инфузионной терапии. Длительность назначения синбиотиков в опытной группе составляла до 10 дней (в соответствии с рекомендациями производителя). Распределение пациентов по полу представлено в табл. 1. Распределение пациентов по возрасту представлено в табл. 2. Учитывались масса пациента, рост, наличие сахарного диабета как сопутствующей патологии (включая впервые выявленный сахарный диабет и стероид-индуцированную гипергликемию). Для ввода и накопления данных, а также для их обработки использовалась программа Microsoft Excel 2019.

Ввиду отсутствия возможности оценить фекальную композицию и энтеральную микробиоту, ее основные характеристики у пациентов, находящихся на лечении в ОАРИТ ГУЗ «ГГКБСМП», для оценки эффективности синбиотиков были выбраны следующие критерии:

1. Ежедневно оценивались частота стула и его консистенция по Бристольской шкале формы стула (Bristol Stool Form Scale), сутки нормализации стула [16].
2. Учитывались клинические и лабораторные признаки обезвоживания [17] (при поступлении – 1-е сутки, на 5-е сутки, 9-е сутки или последние сутки лечения в ОАРИТ): мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), плотность мочи, коэффициент Na⁺/K⁺, MCV эритроцитов, гематокрит, дискомфорт и/или тяжесть в животе (да/нет), вздутие живота (да/нет).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нормализация стула. Нормализацией стула считали (частота не более 3 раз в сутки и тип стула по Bristol Stool Form Scale 3 или 4):

- в опытной группе нормализация стула происходила в промежутке от вторых до пятых суток от начала приема синбиотика (в среднем к концу третьих суток: $n_{\text{сред}}=3,6$);

- в контрольной группе нормализация стула происходила в промежутке от четвертых до восьмых суток от начала лечения (в среднем к концу пятых суток: $n_{\text{сред}}=5,7$).

36 из 39 пациентов опытной группы отмечали уменьшение дискомфорта, вздутия и тяжести в животе. У 34 из 39 произошла нормализация работы кишечника при диарее. У 2 из 39 пациентов (женщины 79 и 76 лет) из опытной группы нормализация стула не произошла к 9-м суткам. Обе продолжали получать антибактериальную терапию в стационаре с момента поступления из-за наличия бактериальной инфекции. Учитывая клинические признаки ААД, им была назначена терапия как пациентам с псевдомембранозным колитом.

У 5 пациентов из контрольной группы (5 из 39) нормализация стула не произошла к 9-м суткам. Только 1 пациент из этих 5 продолжал получать антибактериальную терапию в стационаре с момента поступления. Всем им была назначена терапия как пациентам с псевдомембранозным колитом. Дискомфорт, вздутие и тяжесть в животе беспокоили пациентов в контрольной группе 9 суток и более.

В опытной группе клинические и лабораторные признаки обезвоживания и водно-электролитные изменения купировались быстрее (табл. 3–7).

Таблица 3
Изменение MCV (фл)
Table 3
Change of MCV (fl)

	1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
Опытная группа ($\bar{x} \pm SD$)	96,9 $\pm$ 3,2	95,1 $\pm$ 3,5	94,4 $\pm$ 2,7
Контрольная группа ($\bar{x} \pm SD$)	96,7 $\pm$ 3,1	96,3 $\pm$ 3,1	95,4 $\pm$ 3,1

Таблица 4
Изменение Ht (%)
Table 4
Ht (%) changes

	1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
Опытная группа ($\bar{x} \pm SD$)	45,3 $\pm$ 2,0	36,8 $\pm$ 2,7	34,9 $\pm$ 3,6
Контрольная группа ($\bar{x} \pm SD$)	46,2 $\pm$ 1,9	42,7 $\pm$ 3,5	37,8 $\pm$ 2,1

Таблица 5
Изменение СКФ (мл/мин) (расчет СКФ производился по формуле Кокрофта – Голта [18])
Table 5
Change in GFR (ml/min) (GFR was calculated using the Cockcroft – Gault formula [18])

	1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
Опытная группа ($\bar{x} \pm SD$)	64,2 $\pm$ 14,9	77,3 $\pm$ 6,3	88,1 $\pm$ 9,2
Контрольная группа ($\bar{x} \pm SD$)	66,7 $\pm$ 11,9	69,1 $\pm$ 8,7	77,1 $\pm$ 8,8

Таблица 6
Изменения плотности мочи (г/л)
Table 6
Changes in urine density (g/l)

	1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
Опытная группа ($\bar{x} \pm SD$)	1,032 $\pm$ 0,005	1,018 $\pm$ 0,004	1,012 $\pm$ 0,003
Контрольная группа ($\bar{x} \pm SD$)	1,031 $\pm$ 0,004	1,027 $\pm$ 0,005	1,016 $\pm$ 0,006

Таблица 7
Изменения коэффициента Na+/K+
Table 7
Coefficient Na+/K+ changes

	1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
Опытная группа ($\bar{x} \pm SD$)	31,2 $\pm$ 0,3	33,1 $\pm$ 0,2	34,1 $\pm$ 0,2
Контрольная группа ($\bar{x} \pm SD$)	30,7 $\pm$ 0,4	31,0 $\pm$ 0,3	32,2 $\pm$ 0,3

■ Выводы

1. Полученные результаты указывают на необходимость включения синбиотиков в комплексное лечение пациентов с инфекцией COVID-19 (и не только) в ОАРИТ.
2. При отсутствии эффекта (нормализация стула) на 5-е сутки при использовании синбиотика (Витастронг Флориоза) в достаточной дозе можно предположить наличие у пациента инфекции *C. difficile* и следует изменить терапевтические подходы.
3. Для закрепления достигнутого терапевтического эффекта при нормализации стула в первые 5 суток длительность приема (Витастронг Флориоза) должна составлять не менее 10 суток.
4. Назначение синбиотиков в реанимации может быть целесообразным у всех пациентов, которым проводится антибактериальная терапия, с планируемой длительностью от 5 суток и более в течение всего периода антибактериальной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stoma I.O., Karpov I.A. *The human microbiome*. Minsk, «DoktorDizajn». 2018. (in Russian)

2. Stoma I., Littmann E.R., Peled J.U., Giralto S., van den Brink M.R.M., Pamer E.G., Taur Y. Compositional Flux Within the Intestinal Microbiota and Risk for Bloodstream Infection With Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4627–e4635.

3. Kim S., Covington A., Pamer E.G. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological Reviews*. 2017;279(1):90–105. doi: 10.1111/immr.12563

4. *The Human Microbiome Project (HMP)*. Available at: <http://www.hmpdacc.org>

5. Bel'mer S.V. Antibiotic-associated intestinal dysbiosis [Electronic resource]. 2004. Available at: http://www.rmj.ru/articles/pediatric/Antibiotik-associirovannyj_disbakterioz_kishechnika/. (in Russian)

6. Binns N. *Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota*. ILSI Europe Concise Monographs Series. ILSI Europe. 2013; 32 p.

7. Machado M., Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:481. Available at: www.mdpi.com/journal/ijms. doi: 10.3390/ijms17040481

8. Bondarenko V.M. Molecular genetic and molecular biological studies of representatives of the genera *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk*. 2006;1:18–24. (in Russian)

9. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. 2002. Available at: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>.

10. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., Verbeke K., Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75

11. *Practical recommendations of the Scientific Community to promote the clinical study of the human microbiome and the Russian Gastroenterological Association on the use of probiotics for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults*. (in Russian)

12. Homyakova T.I., Homyakov Yu.N. *Pathobiom: stages of formation and ways of management*. Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation. Anti-plague Center of Rosпотребнадзор, Moscow, Russian Federation. doi: 10.23947/itno.2020.306-310. (in Russian)

13. Sharif S. Probiotics in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med*. 2022.

14. Pais P. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi (Basel)*. 2020;6(2):78. doi: 10.3390/jof6020078

15. Parshin D.S., Topchiev M.A., Misrihanov M.K. Characteristics of enteral pathobioma in common purulent peritonitis complicated by acute enteral insufficiency syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;4. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30960>. (in Russian)

16. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol. journal*. 1997;32(9):920–924. doi: 10.3109/00365529709011203

17. Hooper L. Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):CD009647. doi: 10.1002/14651858.CD009647.pub2

18. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.

19. Kajbysheva V.O., Nikonov E.L. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(3):45–54. Available at: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019803145>. (in Russian)

20. Minerbi A., Shen S. Gut Microbiome in Anesthesiology and Pain Medicine. *ANESTHESIOLOGY*. 2022;137:93–108.