

# Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины

М.Д. Ардатская<sup>1✉</sup>, ma@uni-med.ru, А.А. Анучкин<sup>2</sup>, Л.И. Буторова<sup>2</sup>, А.И. Павлов<sup>3,4</sup>, Н.Р. Нугаева<sup>2</sup>, Ж.В. Фаина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

<sup>2</sup> Филиал Военно-медицинской академии (г. Москва); 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1

<sup>4</sup> Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

## Резюме

**Введение.** В последние годы диарейный синдром – наиболее часто встречающееся клинически значимое негативное последствие антибактериальной терапии (АБТ), которое является первостепенной медико-социальной проблемой. Потенциальный риск развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) имеется при назначении любого антибиотика и при любой продолжительности курса лечения. В связи с этим требуется систематизация основных патогенетических аспектов формирования ААД и обоснование применения пробиотиков для профилактики ее развития и лечения.

**Цель.** Провести сравнительную оценку эффективности, приверженности и переносимости синбиотика Флориоза, содержащего *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, инулин, витамины группы В, и эубиотика Бифиформ на основе *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* в предупреждении развития ААД на фоне и после применения АБТ у стационарных пациентов.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым стационарно проводилась АБТ. 1-я группа (30 чел.) принимали синбиотик, 2-я группа (30 чел.) – эубиотик. Эффективность профилактического приема препаратов оценивалась к 12-му и 28-му дню терапии. Проводился анализ оценки пациентами эффективности и удовлетворенности лечением, исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) методом газожидкостной хроматографии кала и экспресс-тест на токсины А и В *Clostridium difficile*.

**Результаты.** В обеих группах не зафиксированы случаи развития ААД. Исследуемые средства сопоставимы по оценке их эффективности врачом и пациентами. Выявлена тенденция к более высокой оценке лечебного эффекта и удовлетворенности лечением с использованием синбиотика. Установлены изменения абсолютного и относительного содержания КЖК в кале пациентов от исходного уровня. Более выраженные положительные изменения количественного и качественного состава кислот Флориоза на фоне лечения Бифиформ выявлены у пациентов, принимавших синбиотик и имевших более 3 факторов риска.

**Выводы.** Синбиотик Флориоза и пробиотик Бифиформ – эффективные средства профилактики ААД. Синбиотик имеет преимущества в общей оценке эффективности проведенного лечения и удовлетворенности им пациентов, оказывает выраженный протективный эффект на состояние микробиоценоза кишечника на фоне и после отмены АБТ (что подтверждается динамикой КЖК в кале), может являться препаратом выбора для профилактики ААД, в том числе ассоциированной с *C. difficile*, у лиц, имеющих более 3 факторов риска развития ААД.

**Ключевые слова:** патогенез, профилактика, *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, инулин, витамины группы В, микробиоценоз, короткоцепочечные жирные кислоты в кале, Флориоза, Бифиформ

**Для цитирования:** Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фаина Ж.В. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2023;17(6):113–125. <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine

Maria D. Ardatskaya<sup>1✉</sup>, ma@uni-med.ru, Aleksander A. Anuchkin<sup>2</sup>, Ludmila I. Butorova<sup>2</sup>, Alexander I. Pavlov<sup>3,4</sup>, Nelli R. Nugayeva<sup>2</sup>, Zhanna V. Fadina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

<sup>2</sup> Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

<sup>4</sup> Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

## Abstract

**Introduction.** In recent years, diarrheal syndrome is the most common clinically significant negative effect of the antibiotic therapy (ABT), which constitutes a first-priority medical and social problem. The prescription of any antibiotic for any duration of treatment may cause a potential risk of developing antibiotic-associated diarrhea (AAD). In that regard, there is a need for the systematization of the main pathogenetic aspects of the development of AAD and the rationale for the use of probiotics to prevent its development and treatment.

**Aim.** To conduct a comparative evaluation of the efficacy, adherence and tolerability of a synbiotic Floriosa containing *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, inulin, B vitamins, and an eubiotic Biform containing *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* for the prevention of the development of AAD during and after the use of ABT in inpatients.

**Materials and methods.** A total of 60 patients, which was used for the ABT in the hospital settings, were included in the study: the 1<sup>st</sup> group (30 patients) received a synbiotic, the 2<sup>nd</sup> group (30 patients) received an eubiotic. The efficacy of the preventive administration of drugs was assessed by Day 12 and 28 of the therapy. The methods included the patients' assessment of the efficacy and satisfaction with treatment, an assay of short-chain fatty acids (SCFAs) in feces via gas-liquid chromatography and a *Clostridium difficile* Toxin A + B rapid test.

**Results.** No cases of AAD were detected in both groups. The study drugs were comparable in terms of their efficacy assessment by the doctor and patients. A trend towards a higher assessment of the therapeutic effect and satisfaction with synbiotic therapy was observed. Changes in the absolute and relative content of SCFAs in the patients' feces from the baseline level were established. More pronounced positive changes in the quantitative and qualitative composition of acids due to the treatment were identified in the patients who received the synbiotic and had more than 3 risk factors.

**Conclusions.** The synbiotic Floriosa and probiotic Biform are effective drugs to prevent AAD. The synbiotic has advantages in terms of the overall assessment of the efficacy of the treatment and patient satisfaction, provides a pronounced protective effect on the intestinal microbiocenosis status during and after the ABT (as evidenced by the changes in SCFAs level in the feces), can be the drug of choice for the prevention of AAD, including AAD associated with *C. difficile* in individuals with more than 3 risk factors for the development of AAD.

**Keywords:** pathogenesis, prevention, *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, inulin, B vitamins, microbiocenosis, short-chain fatty acids in feces, Floriosa, Biform

**For citation:** Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I., Pavlov A.I., Nugaeva N.R., Fadina Zh.V. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):113–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это послабления стула, хронологически связанные с применением антибиотиков при отсутствии других этиологических факторов диареи. В последние годы диарейный синдром, наиболее часто встречающееся клинически значимое негативное последствие антибактериальной терапии (АБТ), является первостепенной медико-социальной проблемой. По различным данным до 30% всех пациентов, получающих антибиотики, отмечают симптомы ААД. Более высокая частота ААД наблюдается у детей и полиморбидных пациентов пожилого возраста [1, 2].

ААД значительно влияет на комплаентность пациента, требует отмены или коррекции антимикробной терапии и часто становится причиной персистенции или рецидива инфекции, утяжеления течения основного заболевания, увеличивает стоимость лечения, провоцирует появление резистентных штаммов микроорганизмов [3].

Важно отметить, что, хотя симптомы ААД у большинства пациентов обычно появляются во время лечения,

примерно у 30% пациентов понос возникает в пределах 7–10 дней после прекращения приема антибактериального средства (иногда еще позже, на чем и основан акцент временного фактора в дефиниции – ААД). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под ААД следует понимать развитие двух и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, на фоне или в течение 2 мес. после применения антибактериальных препаратов.

Частота возникновения симптомов ААД различается при применении различных антибиотиков. В качестве причин развития ААД в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Однако потенциальный риск развития ААД имеется при назначении любого антибиотика и при любой продолжительности курса лечения.

Механизмы формирования ААД гетерогенны. Большинство ученых считают, что универсальным патогенетическим механизмом ее развития является деструктивное влияние антибактериальных средств на микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с прямым

бактерицидным и бактериостатическим воздействием на определенные штаммы, входящие в антимикробный спектр применяемого препарата. Лечение антибиотиками оказывает выраженное негативное влияние на количественный и качественный состав как полостной, так и пристеночной микробиоты кишечника, что проявляется изменением плотности и состава индигенной микробиоты, модификацией таксономического соотношения родов. Антибиотик-ассоциированный дисбиоз наиболее часто проявляется в виде снижения количества представителей Firmicutes и Bacteroidetes и избыточного роста представителей Enterobacteriaceae, что снижает устойчивость к колонизации патогенными бактериями и увеличивает возможность развития энтеропатогенных бактерий и антибиотикорезистентных штаммов [4].

При этом способ введения противомикробного средства не имеет большого значения. При пероральном приеме наряду с влиянием на кишечную микрофлору антибиотики оказывают местное действие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении антибактериальные препараты воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретом тонкой и толстой кишки.

Нарушения кишечной экологии влияют на способность резидентной микробиоты противостоять чрезмерному росту условно-патогенных микроорганизмов, эндогенно присутствующих в микробиоте и (или) инвазии патогенных микроорганизмов [5].

Снижение метаболической активности облигатной микрофлоры, прерывание цепочек утилизации и синтеза веществ отдельными штаммами, попавшими в спектр действия антибиотика, сопровождаются формированием различных нарушений пищеварения, в первую очередь переваривания углеводов, что обуславливает развитие диареи осмотического типа. Параллельно нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчной кислоты, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторный тип диареи).

Одним из ключевых механизмов развития ААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту в процессе метаболизма полисахаридов толстокишечной микрофлорой. Дефицит продукции бутирата приводит к нарушению абсорбции жидкости и электролитов колоноцитами, ухудшению энергообеспечения эпителия и, как следствие, нарушению целостности эпителиального барьера и повышению кишечной проницаемости, что, помимо ААД, создает риски развития воспалительных заболеваний кишечника и функциональных заболеваний толстой кишки [6, 7].

Повреждение слизисто-эпителиального барьера могут усугублять и сами антибиотики, либо оказывающие прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника (тетрациклин, неомицин) [8], либо вызывающие существенные изменения физико-химических свойств мукозного слоя толстой кишки (клавулановая кислота, ципрофлоксацин).

Причиной развития ААД могут быть побочные действия самих антибактериальных средств, патологически влияю-

щих на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящие в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и продукты ее метаболизма усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический тип диареи) за счет активации III фазы мигрирующего моторного комплекса, обеспечивающего в норме транзит в толстую кишку до половины общего объема содержимого тонкой кишки [9]. Все 14-членные макролиды, среди которых влияние на моторную функцию пищеварительного тракта наиболее изучено у эритромицина, являются агонистами рецептора мотилина [10]. Цефтриаксон и цефоперазон, нарушая дегидроксилирование желчных кислот, могут приводить к развитию билиарной недостаточности с нарушением процессов эмульгирования жиров и активации ферментов поджелудочной железы с развитием осмотического типа диареи [11]. При ААД, обусловленной преимущественно непосредственным влиянием антибактериального средства на стенку кишки, синдром диареи обычно купируется самостоятельно после прекращения приема антибиотика.

ААД, связанную с модуляцией состава микробиоценоза кишечника, подразделяют на два варианта. Первый – так называемая идиопатическая ААД – протекает без проявлений интоксикации и встречается в 70–80% всех случаев ААД. Название «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя. Второй вариант – патоген-специфическая ААД, обусловленная избыточным ростом и повышением экспрессии факторов патогенности конкретными бактериальными агентами, встречается в 10–20% случаев. Чаще всего это *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca*. При каждом из этих состояний патогенез развивающегося колита (преимущественно) имеет свои особенности и связан с продукцией этими бактериями токсинов. Наиболее изученным возбудителем патоген-специфической ААД в настоящее время является *C. difficile*. Известно, что до 6% здоровых лиц имеют в составе своей кишечной микробиоты эту бактерию в очень малом количестве. Благодаря тому, что *C. difficile* устойчива к действию большинства антибиотиков, во время АБТ в условиях подавления облигатной флоры кишечника она получает возможность избыточно размножаться. Основными факторами вирулентности инфекции *C. difficile* служат токсины А (TcdA) и В (TcdB), которые поражают эпителиальные клетки, выстилающие толстую кишку, и запускают каскад воспалительных процессов с выбросом лейкотриенов и цитокинов, приводя к повреждению колоноцитов [7, 12].

Несмотря на достижения последних лет, проблема лечения ААД у полиморбидных пациентов остается сложной задачей. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования показывают эффективность превентивного применения пробиотиков для предотвращения развития антибиотик-индуцированной диареи [13]. Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике ААД широко освещена в литературе. По результатам метаанализов отмечается выраженная польза от назначения пробиотиков, причем более существенная от комбинации пробиотических штаммов бактерий [14, 15].

В настоящее время мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики в комбинации с пребиотиками являются одними из наиболее удачных – по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной цены. В Российской Федерации представлен современный европейский пропребиотический комплекс – Флориоза (Витастронг®) (Farmaceutici Procemsa S.p.A., Италия), изготовленный согласно стандартам GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика) и Европейской фармакопеи.

Синбиотик Флориоза содержит фиксированную комбинацию из трех фенотипически и генотипически классифицируемых штаммов живых бактерий *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32. Они являются представителями естественной микрофлоры с высокой способностью к адгезии. В одном саше синбиотика Флориоза содержится 3 млрд КОЕ, что соответствует нормам ВОЗ и статусу квалифицированной презумпции безопасности в Европе Европейского агентства по безопасности продуктов питания (QPS – Qualified Presumption of Safety).

Все штаммы являются кислото-, желче- и пепсиноустойчивыми, не нуждаются в специальной защите кишечнорастворимой оболочкой. Эффективная способность данных штаммов восстанавливать нормальную иерархическую структуру доминирования видов в ЖКТ и безопасность перорального применения тщательно изучены и доказаны в клинической практике<sup>1</sup>.

Среди лактобацилл пробиотический штамм *L. rhamnosus* Lr-32 широко известен и хорошо изучен, обладает рядом важных характеристик: высокой устойчивостью к кислотности в желудке и ЖКТ, хорошей адгезивностью и выраженной противомикробной активностью против многих патогенов. Снижает риск возникновения ААД; уменьшает интенсивность диареи при вирусных гастроэнтеритах; обладает эффективностью против патогенных штаммов, в частности *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* [16]. Кроме того, штаммы *L. rhamnosus* способны защищать от инфекции благодаря своему лектиноподобному белку, проявляющему выраженную ингибирующую активность против продукции биопленок различными патогенными микроорганизмами [17].

Из характеристик штамма *L. acidophilus* La-14 обращает на себя внимание высокая конкурентоспособность против патогенных бактерий в кишечной микробиоте, повышенная устойчивость к адгезии и колонизации, из метаболических эффектов – ферментация лактозы в просвете тонкой кишки [18].

Особо следует отметить тот факт, что лактобациллы не содержат плазмидной ДНК, опасной для распространения антибиотикоустойчивости среди других бактерий, что делает возможным их широкое лечебно-профилактическое использование. У лактобацилл распространены плазмиды с малыми молекулярными масса-

ми (менее 10 МД), которые не способны к самостоятельному переносу, к тому же у лактобацилл отсутствуют половые ворсинки, позволяющие микроорганизмам обмениваться генетической информацией [19].

Штаммы *B. lactis* Bl-04 в сравнительных исследованиях убедительно доказали свою способность к стабилизации микробиоты кишечника во время и после АБТ [20]. Для *B. lactis* Bl-04 доказано отсутствие потенциала переноса устойчивости к антибиотикам, высокая устойчивость к солям желчных кислот, соляной кислоте, резистентность к пепсину и панкреатину [19].

Несомненным преимуществом синбиотика Флориоза является содержание в нем достаточной дозы пребиотика инулина 800 мг, являющегося, с одной стороны, субстратом для питания пробиотических бактерий, но в то же время при ферментации инулина в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), прежде всего масляная кислота, снижается внутрипросветный pH.

Состав синбиотика Флориоза обогащен витаминами группы В: В<sub>1</sub> – 1,1 мг, В<sub>2</sub> – 1,4 мг, В<sub>6</sub> – 1,4 мг, В<sub>12</sub> – 2,5 мкг, что позволяет восполнить витаминodefицит, развивающийся вследствие нарушения их синтеза микрофлорой кишечника при антибиотик-индуцированном дисбактериозе.

Суммарное оздоравливающее действие штаммовых пробиотиков и пребиотика, входящими в состав Флориоза, проявляется сохранением/восстановлением нормальной микробиоты, вероятно: 1) путем прямого взаимодействия со сложной экосистемой кишечника и микрофлорой внутри просвета кишечника; 2) взаимодействием с кишечной слизью, энтероцитами, локальной иммунной системой слизистой оболочки кишки и кишечной нервной системой, определяя барьерные эффекты, участвуя в процессах пищеварения и прямого метаболического действия на кишечник, обеспечивая ферментативную активность; 3) через передачу сигналов за пределы кишечника в системную иммунную систему, печень и другие потенциальные органы [21].

На базе 3 Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий – Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского нами проведено проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование по оценке клинического ответа на применение биологически активной добавки Флориоза (БАД) (Витастронг®) (Farmaceutici Procemsa S.p.A., Италия) у пациентов на фоне и после АБТ для профилактики ААД в условиях реальной клинической практики.

**Цель исследования** – провести оценку эффективности, приверженности и переносимости БАД Флориоза (Витастронг®) (порошок по 1,7 г в пакете-саше) и эубиотика Бифиформ® в предупреждении развития ААД на фоне и после применения АБТ у стационарных пациентов.

Препарат Бифиформ® выпускается в кишечнорастворимых капсулах, каждая из которых содержит пробиотические штаммы *Enterococcus faecium* не менее 10<sup>7</sup> КОЕ, *Bifidobacterium longum* – не менее 10<sup>7</sup> КОЕ.

<sup>1</sup> Флориоза Витастронг® (Florioza Vitastrong®) инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/florioza-vitastrong>.



**Задачи исследования:**

- 1) оценить эффективность профилактического приема пробиотической терапии в группах назначения синбиотика Флориоза (Витастронг®) и эубиотика Бифиформ® в отношении предупреждения развития ААД;
- 2) дать оценку приверженности и удовлетворенности пробиотической терапией в группах назначения синбиотика Флориоза (Витастронг®) и эубиотика Бифиформ® посредством анкетирования пациентов;
- 3) оценить переносимость синбиотика Флориоза (Витастронг®) путем регистрации всех нежелательных явлений (НЯ), возникших в ходе наблюдательного исследования (характер, выраженность и частота);
- 4) изучить состояние микробиоценоза у пациентов на фоне лечения по результатам исследования содержания КЖК в кале методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ-анализа) кала.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 63 пациента, которым стационарно проводилась АБТ по поводу пневмонии или обострения хронического бронхита, имеющих высокий риск развития ААД. Все пациенты, включенные в наблюдательное исследование, с началом лечения антибактериальными препаратами параллельно принимали синбиотик Флориоза (Витастронг®) (исследуемая БАД) или эубиотик Бифиформ®.

Из исследования выбыли 3 пациента из-за установления у них инфицирования SARS-CoV-2, два пациента получали Флориоза (Витастронг®) и один – Бифиформ.

Исследование по протоколу закончили 60 человек. 1-я группа – 30 пациентов на фоне и после АБТ – принимала синбиотик Флориоза (Витастронг®) (порошок по 1,7 г в пакете-саше). Соотношение по полу: 25 (83,3%) мужчин, 5 (16,7%) женщин. Средний возраст 42,68 года. Исследуемый синбиотик Флориоза (Витастронг®) пациен-

ты в соответствии с инструкцией принимали во время еды один раз в день, рассасывая в полости рта содержимое 1 пакета-саше. 2-я группа – 30 пациентов на фоне и после АБТ – принимала препарат Бифиформ®. Соотношение по полу: 26 (86,7%) мужчин, 4 (13,3%) женщины. Средний возраст 41,19 года. Препарат Бифиформ® рекомендовалось принимать внутрь по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. Группы не имели различий по характеру, длительности АБТ в период настоящей госпитализации (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, имели факторы риска развития ААД: повторные пребывания в стационаре, наличие конкурирующей патологии ЖКТ, в том числе воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, хирургические вмешательства на органах ЖКТ, недавний прием антибиотиков (табл. 2).

Эффективность профилактического приема исследуемой БАД и Бифиформа оценивалась к 12-му (±2) и к 28-му дню терапии. Пациенты вели дневниковые записи, где фиксировали все эпизоды диареи (день, сколько эпизодов послаблений), сопутствующую терапию и НЯ.

● **Таблица 1.** Антибактериальная терапия, проводимая в период наблюдения, n (%)

● **Table 1.** Antibacterial therapy conducted during the observation period, n (%)

Антибактериальные препараты	1-я группа – Флориоза (N = 30)	2-я группа – Бифиформ (N = 30)
Цефалоспорины третьего поколения	19 (63,33%), NOE = 19	20 (66,66%), NOE = 20
Карбапенемы	2 (6,66%), NOE = 2	2 (6,66%), NOE = 2
Макролиды	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Фторхинолоны	4 (13,33%), NOE = 4	4 (13,33%), NOE = 4
Гликопептиды	4 (13,33%), NOE = 5	3 (10,0%), NOE = 3
<b>Всего</b>	<b>30 (100,00%), NOE = 30</b>	<b>30 (100,00%), NOE = 30</b>

Примечание. NOE – количество событий; N – количество пациентов в группе; n – количество пациентов как минимум с одним событием; % – (n/N) × 100.

● **Таблица 2.** Предшествующие/сопутствующие заболевания пациентов, включенных в исследование

● **Table 2.** Prior/concomitant diseases of patients included in the study

Основные предшествующие/сопутствующие заболевания	1-я группа – Флориоза (N = 30)	2-я группа – Бифиформ (N = 30)
Колит язвенный	5 (16,66%), NOE = 5	1 (3,33%), NOE = 1
Болезнь Крона	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Дивертикулит толстой кишки	2 (6,66%), NOE = 2	2 (6,66%), NOE = 2
Перфорация стенки толстой кишки	1 (3,33%), NOE = 1	0 (0,00%), NOE = 0
Цирроз печени	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Абсцесс печени	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Пневмония (в течение последних 3 месяцев с приемом антибиотиков)	4 (13,33%), NOE = 4	11 (36,66%), NOE = 11
Хронический бронхит	13 (43,33%), NOE = 13	12 (40,0%), NOE = 12
Хроническая обструктивная болезнь легких	0 (0,00%), NOE = 0	1 (3,33%), NOE = 1
Хронический пиелонефрит	2 (6,66%), NOE = 2	0 (0,00%), NOE = 0
<b>Всего</b>	<b>30 (100,00%), NOE = 30</b>	<b>30 (100,00%), NOE = 30</b>

Примечание. NOE – количество событий; N – количество пациентов в группе; n – количество пациентов как минимум с одним событием; % – (n/N) × 100.

Общая оценка эффективности профилактического приема пробиотической терапии определялась врачом по 4-балльной шкале на основании имеющихся клинических данных (исследований, выполненных в рамках рутинной клинической практики) и расспроса пациента:

- 1 балл – очень плохая эффективность: развитие выраженной ААД, существенная отрицательная динамика клинических и (или) биохимических показателей;
- 2 балла – плохая эффективность: у пациента отмечались ААД, незначительная отрицательная динамика клинических и (или) биохимических показателей;
- 3 балла – удовлетворительная эффективность: у пациента отсутствовали эпизоды ААД, наличие незначительного улучшения клинических и (или) биохимических показателей;
- 4 балла – отличная эффективность: лечение привело к нормализации клинических и (или) биохимических показателей.

В качестве первичной конечной точки в данном исследовании была выбрана частота развития ААД к 12-му ( $\pm 2$ ) дню от начала пробиотической терапии. Диарею предполагалось диагностировать в случае, если у пациента за 24 ч произойдет 2 или более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней последовательно.

В качестве вторичных конечных точек оценивались:

- 1) частота ААД к 28-му дню (т. е. количество пациентов, у которых развилась диарея);
- 2) средняя длительность диареи в течение 12 ( $\pm 2$ ) и 28 дней (общее количество дней, в течение которых у пациента регистрировалась диарея);
- 3) средняя частота жидкого стула на 12-й ( $\pm 2$ ) и 28-й день (средняя частота эпизодов жидкого стула в сутки) от начала приема пробиотиков.

По 5-балльным шкалам, согласно данным анкетирования, проводился анализ субъективной оценки пациентами эффективности и удовлетворенности лечением.

Шкала общей оценки эффективности лечением:

- 1 балл – очень плохая / недостаточная эффективность;
- 2 балла – плохая эффективность;
- 3 балла – удовлетворительная эффективность;
- 4 балла – хорошая эффективность;
- 5 баллов – очень хорошая эффективность.

Шкала общей оценки удовлетворенности лечением:

- 1 балл – лечением не удовлетворен;
- 2 балла – лечением по большей части не удовлетворен;
- 3 балла – затрудняюсь ответить;
- 4 балла – лечением по большей части удовлетворен;
- 5 баллов – лечением полностью удовлетворен.

Во время контрольных осмотров проводилась оценка основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела); регистрация НЯ, связанных с процедурами исследования.

Исследование КЖК в кале методом ГЖХ-анализа проводилось трижды: до начала приема Флориозы или Бифиформа, на 12-й ( $\pm 2$ ) день (1-я точка) и по завершении приема пробиотиков (2-я точка).

Иммунохроматографический экспресс-тест для выявления токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала назначал-

ся в рамках рутинной клинической практики на 12-й ( $\pm 2$ ) день (1-я точка) и по завершении приема препаратов (2-я точка).

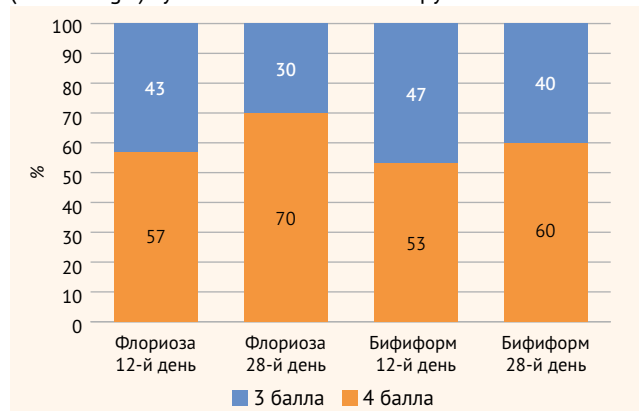
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ( $M \pm m$  для  $p < 0,05$ ). Для сравнения средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Статистический анализ проводился с помощью критериев  $\chi^2$  Пирсона (chi), точного критерия Фишера (f), критерия Краскела – Уоллиса (kw), среднего арифметического значения (M), критерия Стьюдента (t).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

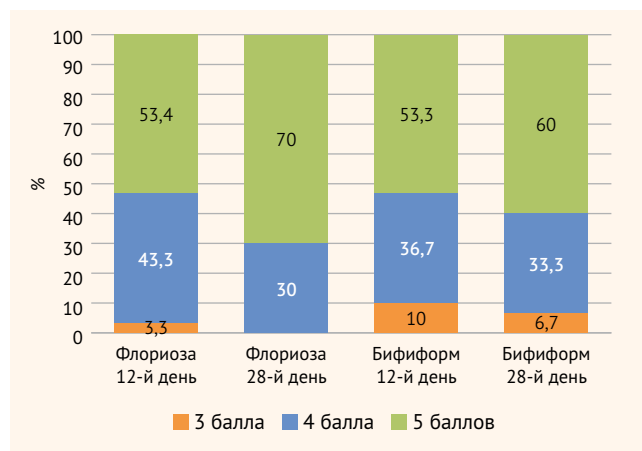
1. Частота развития ААД к 12-му дню от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ – 0% в обеих группах. Полное отсутствие эпизодов диареи отмечено и к 28-му дню исследования в обеих группах. Выделения токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала у пациентов 1-й и 2-й группы не обнаружено в 100% случаев.
2. Общая оценка эффективности врачом на 12-й ( $\pm 2$ ) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ (рис. 1):
  - 1-я группа, 12-й ( $\pm 2$ ) день: 3 и 4 балла – 13 (43,3%) и 17 (56,7%) пациентов соответственно; 28-й день: 3 и 4 балла – 9 (30%) и 21 (70%) пациент соответственно;
  - 2-я группа, 12-й ( $\pm 2$ ) день: 3 и 4 балла – 14 (46,7%) и 16 (53,3%) пациентов соответственно; 28-й день: 3 и 4 балла – 12 (40%) и 18 (60%) пациентов соответственно.
 Высшая оценка эффективности лечения (4 балла) в 1-й группе на 12-й ( $\pm 2$ ) и 28-й день исследования выявлялась чаще – соответственно в 1,1 и 1,2 раза.

● **Рисунок 1.** Общая оценка эффективности врачом на 12-й ( $\pm 2$ ) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ

● **Figure 1.** Overall evaluation of the effectiveness by the doctor on Day 12 ( $\pm 2$ ) and 28 from initiation of Florioza (Vitastrong®) synbiotic or Biform therapy



● **Рисунок 2.** Общая оценка эффективности на 12-й (±2) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ  
 ● **Figure 2.** Overall evaluation of the effectiveness on Day 12 (±2) and 28 from initiation of Florioza (Vitastrong®) synbiotic or Bifiform therapy



3. Общая оценка эффективности на 12-й (±2) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ (рис. 2):

■ 1-я группа, 12-й (±2) день: 3, 4, 5 баллов – 1 (3,3%); 13 (43,3%) и 16 (53,3%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 0 (0%); 9 (30%) и 21 (70%) пациентов соответственно;

■ 2-я группа, 12-й (±2) день: 3, 4, 5 баллов – 3 (10%); 11 (36,7%) и 16 (53,3%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 2 (6,7%); 10 (33,3%) и 18 (60%) пациентов соответственно.

По субъективной оценке эффективности лечения на 12-й (±2) и 28-й день наименьший балл 3 отметили 16,7% пациентов 2-й группы против 3,3% пациентов 1-й группы. Наивысшим баллом 5 оценили эффективность лечения 70% пациентов 1-й группы, что на 10% больше по сравнению со 2-й группой.

4. Удовлетворенность пациента проведенным лечением (профилактическим приемом исследуемого синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ (рис. 3):

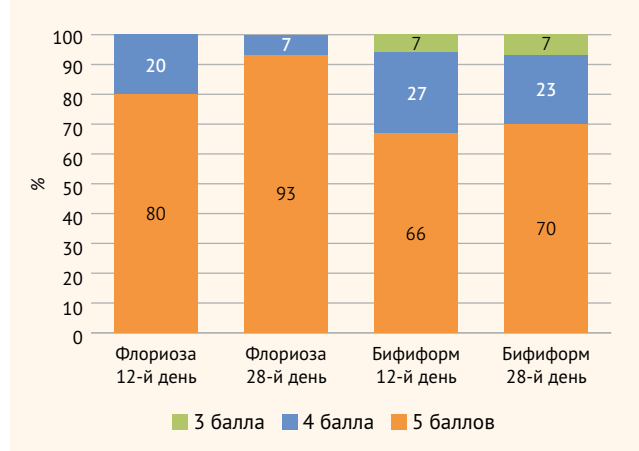
■ 1-я группа, 12-й (±2) день: 3, 4, 5 баллов – 0 (0%); 6 (20%) и 24 (80%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 0 (0%); 2 (6,7%) и 28 (93,3%) пациентов соответственно;

■ 2-я группа, 12-й (±2) день: 3, 4, 5 баллов – 2 (6,7%); 8 (26,7%) и 20 (66,6%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 2 (6,7%); 7 (23,3%) и 21 (70%) пациент соответственно.

В обеих исследуемых группах отмечена высокая приверженность к терапии, хорошая переносимость, НЯ не отмечены ни у одного пациента, включенного в исследование.

С целью исследования динамики изменения микробиоценоза были определены КЖК у пациентов, получающих антибиотики параллельно с приемом исследуемого синбиотика Флориоза (1-я группа) или Бифиформом (2-я группа).

● **Рисунок 3.** Удовлетворенность пациента проведенным лечением – профилактическим приемом синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ  
 ● **Figure 3.** Patient satisfaction with the treatment (prophylactic use Florioza (Vitastrong®) synbiotic or Bifiform



Методом ГЖХ-анализа были определены КЖК: уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная (изо-C4), масляная (C4), изовалериановая (изо-C5), валериановая (C5), изокапроновая (изо-C6) и капроновая (C6) кислота в кале пациентов обеих групп.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов в кале пациентов 1-й и 2-й группы представлены в табл. 3.

Выявлено исходное снижение абсолютной концентрации кислот в кале пациентов как в 1-й, так и во 2-й группе по сравнению с нормой (в 3,39 и 1,8 раза соответственно).

При анализе данных на фоне лечения отмечена тенденция к увеличению абсолютного содержания КЖК C2 – C6 в кале у пациентов изучаемых групп. При этом в 1-й группе пациентов абсолютная концентрация кислот увеличилась в 1,87 раза против 1,09 во 2-й группе (1-я точка) и в 2,58 раза против 1,12 во 2-й группе (2-я точка).

Анализ профилей (относительной концентрации) ( $pCn = Cn / (C2 + C3 + C4)$ ) отдельных КЖК (уксусной, пропионовой и масляной кислоты), вносящих основной вклад в общее содержание КЖК C2 – C6, приводит к выводу, что никаких статистически значимых изменений в относительной концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислоты ни в одной из групп как до, так и в процессе лечения не определяется.

Дополнительно для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ)<sup>2</sup>. АИ –

<sup>2</sup> При расчете АИ необходимо учесть формальную степень окисления продуктов брожения. Для оценки степени окисления органических соединений обычно используют отношение сумм формальных зарядов атомов водорода и кислорода в молекуле. Например, в молекуле формальдегида  $CH_2O$  это отношение равно единице –  $[2H(+1):1O(-2)] = 1$ . В этом случае принимают, что степень окисления молекулы равна нулю. Два дополнительных атома водорода изменяют степень окисления соединения на –1, один дополнительный атом кислорода – на +1. Тогда степени окисления уксусной, пропионовой и масляной кислот будут 0, –1, –2 соответственно. Иными словами, пропионовая и масляная кислоты более восстановлены, чем уксусная. Умножая степени окисления продуктов на их частоты, мы можем оценивать окислительно-восстановительный баланс брожения. В нашем исследовании для упрощения АИ рассчитывается по вышеуказанной формуле.

● **Таблица 3.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2 – C6), профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изоацидов рИзоCn в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения, М ± m

● **Table 3.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2 – C6), C2 – C4 profiles, anaerobic index values, the total relative content of isoacids p(isoCn) in feces of patients of the study groups at baseline and during therapy, M ± m

Группа	Σ (C2 – C6), мг/г	Уксусная кислота, рC2, ед.	Пропионовая кислота, рC3, ед.	Масляная кислота, рC4, ед.	АИ, ед.	Δ АИ <sub>норма</sub> / Δ АИ <sub>лечение</sub> , ед.	рИзоCn
Норма	10,51 ± 2,50	0,634 ± 0,022	0,189 ± 0,009	0,176 ± 0,009	–0,576 (±0,012)	0	0,059 ± 0,003
1-я группа до лечения	3,11 ± 1,23*	0,686 ± 0,059	0,171 ± 0,047	0,143 ± 0,024	–0,458 ± 0,057***	Δ АИ <sub>норма</sub> = 0,118***	0,093 ± 0,028*
1-я группа 1-я точка	5,86 ± 1,54*	0,649 ± 0,057	0,196 ± 0,049	0,155 ± 0,026	–0,541 ± 0,053	Δ АИ <sub>норма</sub> = 0,035 Δ АИ <sub>лечение</sub> = –0,083	0,086 ± 0,21*
1-я группа 2-я точка	8,03 ± 2,04**	0,641 ± 0,049	0,184 ± 0,042	0,175 ± 0,032	–0,560 ± 0,048	Δ АИ <sub>норма</sub> = 0,016, Δ АИ <sub>лечение</sub> = –0,102	0,067 ± 0,019
2-я группа до лечения	5,82 ± 1,48	0,648 ± 0,052	0,187 ± 0,034	0,165 ± 0,028	–0,543 ± 0,054***	Δ АИ <sub>норма</sub> = 0,033***	0,088 ± 0,020*
2-я группа 1-я точка	6,33 ± 1,52	0,659 ± 0,054	0,186 ± 0,033	0,156 ± 0,022	–0,519 ± 0,050	Δ АИ <sub>норма</sub> = 0,057 Δ АИ <sub>лечение</sub> = 0,024	0,084 ± 0,019**
2-я группа 2-я точка	6,54 ± 1,56	0,652 ± 0,046	0,189 ± 0,031	0,159 ± 0,023	–0,534 ± 0,049	Δ АИ <sub>норма</sub> = 0,042 Δ АИ <sub>лечение</sub> = 0,009	0,079 ± 0,018*

Примечание. М ± m – p < 0,05.

\* p < 0,05 по сравнению показателей исследуемых групп с нормой. \*\* p < 0,05 по сравнению показателей между исследуемыми группами. \*\*\* p < 0,05 по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения.

это отношение суммы концентраций (C) восстановленных кислот к менее восстановленным: (C\_пропионовая + C\_масляная) / C\_уксусная [22].

Как видно из *табл. 3*, выявлены более значимые отклонения АИ от нормы в основной группе. Значения АИ составили –0,458 ± 0,057 ед. при Δ АИ<sub>норма</sub> 0,118 ед. 1-я группа и –0,543 ± 0,054 ед. при Δ АИ<sub>норма</sub> 0,033 ед. 2-я группа. На фоне лечения показатели АИ отклоняются в область нормальных значений. При этом отмечается более выраженная динамика АИ в основной группе.

Нами было оценено абсолютное содержание изоацидов в кале у пациентов 1-й и 2-й группы. Выявлено повышение относительного содержания кислот в обеих группах (*табл. 3*). На фоне лечения (1-я и 2-я точка) отмечается снижение их долевого участия, более выраженное в 1-й группе (*табл. 3*).

При детальном анализе исследования параметров КЖК можно выделить 2 типа изменения профиля C2 – C4: при 1-м типе наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты, при 2-м – повышение относительного содержания пропионовой и (или) масляной кислоты (по сравнению с группой здоровых лиц).

Так как данные параметры коррелированы, возможно, это отразилось на результатах общего анализа. Поэтому все пациенты 1-й и 2-й группы для проведения дальнейшего сравнительного анализа были распределены на подгруппы в зависимости от относительной концентрации уксусной кислоты: подгруппа I (аэробный тип, 13 пациентов) с исходной относительной концентрацией уксусной кислоты больше 0,634 ед. и подгруппа II (анаэробный тип, 17 пациентов) с исходной относительной концентрацией уксусной кислоты меньше 0,634 ед.

2-я группа аналогичным образом была разделена на две подгруппы: подгруппа I (аэробный тип, 14 пациентов) и подгруппа II (анаэробный тип, 16 пациентов).

Результаты относительного содержания C2 – C4 кислот, значений анаэробных индексов в кале пациентов в зависимости от типа изменений профиля уксусной, пропионовой и масляной кислоты представлены в *табл. 4* и 5.

Исходно у пациентов в 1-й группе I (аэробного) типа наблюдался выраженный дисбаланс в профиле C2 – C4 с повышением относительного содержания уксусной кислоты, снижением относительного содержания пропионовой и особенно масляной кислоты. Прием Флориозы привел к положительным изменениям в профиле C2 – C4. В частности, отмечены значимые изменения в снижении относительного содержания уксусной кислоты, повышении относительных значений пропионовой и масляной кислоты (1-я точка) и фактически нормальные показатели профиля C2 – C4 к окончанию лечения (2-я точка).

Значение АИ у пациентов в 1-й группе I (аэробного) типа резко отличалось от нормальных показателей: Δ АИ<sub>норма</sub> составило 0,342 ед. На фоне лечения показатели АИ вышли из области слабо отрицательных значений и отклонились в область нормальных значений: с –0,234 ± 0,025 до –0,407 ± 0,028 ед. 1-я точка и до –0,515 ± 0,031 ед. 2-я точка. При этом Δ АИ<sub>лечение</sub> составила –0,173 ед. 1-я точка и –0,281 ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила 0,061 ед.

Во 2-й группе I (аэробного) типа исходно наблюдаются менее выраженные изменения в относительном содержании уксусной, пропионовой и масляной кислоты при сравнении с показателями основной подгруппы и с нормой. На фоне лечения препаратом Бифиформ также отмечены положительные изменения в профиле C2 – C4: выявлено снижение относительного содержания уксусной кислоты, повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислоты (1-я точка) и фактически нормальные показатели относительного содержания C2 и C3 кислот к окончанию лечения (2-я точка).



● **Таблица 4.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2 – C6), профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот рИзоСп в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения (I тип),  $M \pm m$

● **Table 4.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2 – C6), C2 – C4 profiles, anaerobic index values, the total relative content of isoacids p(isoCn) in feces of patients of the study groups at baseline and during therapy (type I),  $M \pm m$

Группа	Уксусная кислота, рС2, ед.	Пропионовая кислота, рС3, ед.	Масляная кислота, рС4, ед.	АИ, ед.	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} / \Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$ , ед.	рИзоСп
Норма	0,634 ± 0,022	0,189 ± 0,009	0,176 ± 0,009	-0,576 (±0,012 )	0	0,059 ± 0,003
1-я группа (I тип) до лечения	0,810 ± 0,039****	0,101 ± 0,023****	0,089 ± 0,020****	-0,234 ± 0,025****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,342$	0,118 ± 0,032*
1-я группа (I тип) 1-я точка	0,711 ± 0,030**	0,169 ± 0,025**	0,120 ± 0,021**	-0,407 ± 0,028**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,169$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,173$	0,078 ± 0,022**
1-я группа (I тип) 2-я точка	0,660 ± 0,027**	0,174 ± 0,020**	0,166 ± 0,017**	-0,515 ± 0,031**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,061$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,281$	0,067 ± 0,019**
2-я группа (I тип) до лечения	0,710 ± 0,031****	0,142 ± 0,021****	0,148 ± 0,022****	-0,408 ± 0,025****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,168$	0,094 ± 0,031*
2-я группа (I тип) 1-я точка	0,690 ± 0,029*	0,160 ± 0,021**	0,150 ± 0,019*	-0,449 ± 0,032*	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,127$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,041$	0,091 ± 0,029*
2-я группа (I тип) 2-я точка	0,668 ± 0,028**	0,177 ± 0,021**	0,155 ± 0,017*	-0,498 ± 0,029**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,078$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,090$	0,087 ± 0,028**

Примечание.  $M \pm m$  -  $p < 0,05$ .

\*  $p < 0,05$  по сравнению показателей исследуемых групп с нормой. \*\*  $p < 0,05$  по сравнению показателей между исследуемыми группами. \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения. \*\*\*\* Для сравнения и подтверждения достоверности средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

● **Таблица 5.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2 – C6), профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот рИзоСп в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения (II тип),  $M \pm m$

● **Table 5.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2 – C6), C2 – C4 profiles, anaerobic index values, the total relative content of isoacids p(isoCn) in feces of patients of the study groups at baseline and during therapy (type II),  $M \pm m$

Группа	Уксусная кислота, рС2, ед.	Пропионовая кислота, рС3, ед.	Масляная кислота, рС4, ед.	АИ, ед.	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} / \Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$ , ед.	рИзоСп
Норма	0,634 ± 0,022	0,189 ± 0,009	0,176 ± 0,009	-0,576 (± 0,012)	0	0,059 ± 0,003
1-я группа (II тип) до лечения	0,529 ± 0,024****	0,257 ± 0,024****	0,214 ± 0,021****	-0,890 ± 0,042****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,314$	0,082 ± 0,021*
1-я группа (II тип) 1-я точка	0,587 ± 0,027*	0,222 ± 0,021**	0,191 ± 0,020**	-0,703 ± 0,038**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,127$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,187$	0,077 ± 0,019*
1-я группа (II тип) 2-я точка	0,622 ± 0,029**	0,194 ± 0,020**	0,184 ± 0,017****	-0,608 ± 0,030**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,032$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,282$	0,061 ± 0,025**
2-я группа (II тип) до лечения	0,587 ± 0,026****	0,232 ± 0,022****	0,181 ± 0,022****	-0,703 ± 0,035****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,127$	0,079 ± 0,020*
2-я группа (II тип) 1-я точка	0,640 ± 0,031**	0,212 ± 0,019**	0,148 ± 0,016****	-0,562 ± 0,029*	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,014$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,168$	0,077 ± 0,019*
2-я группа (II тип) 2-я точка	0,636 ± 0,029**	0,211 ± 0,018**	0,153 ± 0,017****	-0,572 ± 0,029**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,004$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,131$	0,071 ± 0,018**

Примечание.  $M \pm m$  -  $p < 0,05$ .

\*  $p < 0,05$  по сравнению показателей исследуемых групп с нормой. \*\*  $p < 0,05$  по сравнению показателей между исследуемыми группами. \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения. \*\*\*\* Для сравнения и подтверждения достоверности средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Изменение значений во 2-й группе I (аэробного) типа АИ было менее выражено по сравнению с нормальными показателями:  $\Delta \text{АИ}_{\text{норма}}$  составила 0,168 ед. Динамика показателей АИ была менее выражена: с  $-0,408 \pm 0,025$  ед.

до  $-0,449 \pm 0,032$  ед. 1-я точка и до  $-0,498 \pm 0,029$  ед. 2-я точка. При этом  $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$  составило  $-0,041$  ед. 1-я точка и  $-0,090$  ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила 0,078 ед.

После лечения отмечается снижение относительного содержания изокислот, более выраженное ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе (табл. 4).

Исходно у пациентов в 1-й группе II (анаэробного) типа также наблюдался выраженный дисбаланс в профиле C2 – C4 с повышением относительного содержания пропионовой и масляной кислоты, снижением относительного содержания уксусной кислоты. На фоне приема Флориозы в 1-й группе II (анаэробного) типа наблюдаются положительные изменения в профиле C2 – C4. В частности, отмечены значимые изменения в отношении снижения относительного содержания пропионовой и масляной кислоты, повышения относительного значения уксусной кислоты (1-я точка) и фактически нормальные показатели к окончанию лечения (2-я точка).

Значение АИ у пациентов в 1-й группе II (анаэробного) типа резко отличалось от нормальных показателей:  $\Delta \text{АИ}_{\text{норма}}$  составила  $-0,314$  ед. На фоне лечения показатели АИ вышли из области резко отрицательных значений и отклонились в область нормальных значений: с  $-0,890 \pm 0,042$  ед. до  $-0,703 \pm 0,038$  ед. 1-я точка и до  $-0,608 \pm 0,030$  ед. 2-я точка. При этом  $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$  составило  $0,187$  ед. 1-я точка и  $0,282$  ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила  $0,032$  ед.

Во 2-й группе II (анаэробного) типа исходно наблюдаются менее выраженные изменения в относительном содержании уксусной, пропионовой и масляной кислоты при сравнении с показателями основной подгруппы и с нормой.

На фоне лечения также отмечены изменения в профиле C2 – C4: выявлено снижение относительного содержания пропионовой и особенно масляной кислоты, повышение относительного содержания уксусной кислоты (1-я точка). К окончанию лечения (2-я точка) определяются нормальные показатели относительного содержания уксусной кислоты, повышенные показатели относительного содержания пропионовой кислоты и резко сниженное относительное содержание масляной кислоты.

Во 2-й группе II (анаэробного) типа изменение значений АИ было менее выражено по сравнению с нормальными показателями:  $\Delta \text{АИ}_{\text{норма}}$  составила  $-0,127$  ед.

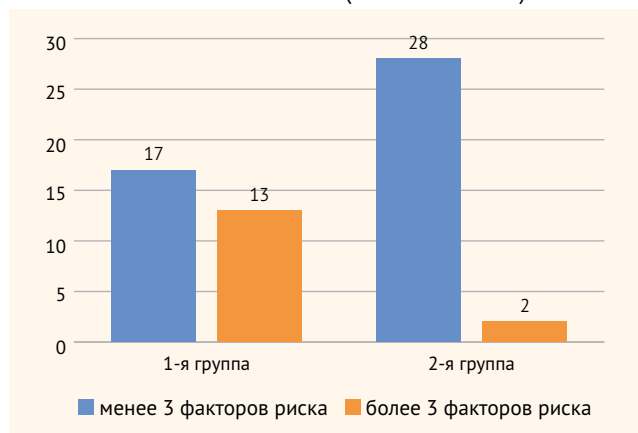
Динамика показателей АИ была менее выражена: с  $-0,703 \pm 0,035$  ед. до  $-0,562 \pm 0,029$  ед. 1-я точка и до  $-0,572 \pm 0,029$  ед. 2-я точка. При этом  $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$  составило  $0,168$  ед. 1-я точка и  $0,131$  ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила  $0,004$  ед., что можно трактовать как ложноположительный результат за счет дисбаланса в относительном содержании пропионовой и масляной кислоты.

После лечения отмечается снижение относительного содержания изокислот, более выраженное ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе (табл. 4).

Для понимания выявленных более выраженных изменений исходных параметров КЖК у пациентов основной группы, которые не могли быть объяснены с позиции критериев включения пациентов в исследование с целью формирования сопоставимых групп, мы дополнительно проанализировали факторы риска развития ААД (рис. 4)

● **Рисунок 4.** Распределение пациентов изучаемых групп в зависимости от факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи (анамнестические данные)

● **Figure 4.** Distribution of patients in the study groups depending on the risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea (anamnestic data)



с акцентом на их количестве, приходящемся на каждого пациента (тяжесть сопутствующих заболеваний, частота госпитализаций, длительность АБТ в периоды, предшествующие настоящей госпитализации, ААД в анамнезе, сопутствующая терапия основного заболевания).

Как видно из рис. 4, пациенты основной группы имели большее количество факторов риска развития ААД. По нашему мнению, это и сказалось на более драматичных исходных нарушениях микробиоценоза у изучаемой группы. Но при этом мы можем констатировать выраженные положительные сдвиги параметров КЖК на фоне приема синбиотика как при применении АБТ, так и после ее окончания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в исследование, получали АБП по поводу пневмонии или обострения хронического бронхита и имели высокие риски развития ААД. При одновременном приеме с антибиотиками синбиотика Флориоза или Биформ не зафиксировано эпизодов диареи на протяжении всего времени исследования. Это позволяет сделать вывод, что одновременный прием синбиотика Флориоза или пробиотика Биформ с антибактериальными препаратами оказывает профилактический эффект в отношении развития ААД у пациентов многопрофильного стационара с факторами риска развития диарейного синдрома. При этом Флориоза оказывает более выраженное профилактическое действие в отношении развития ААД у пациентов с наличием более 3 факторов риска.

При сравнительном анализе клинической эффективности препаратов по данным объективного обследования (жалобы, физикальный статус, результаты клинических исследований, выполненные в рамках рутинной клинической практики) установлено, что отличная эффективность лечения у пациентов, получавших синбиотик Флориозу, отмечалась чаще на 12-й ( $\pm 2$ ) и 28-й день лечения в среднем в 1,2 раза.

Тенденция к более высокой оценке лечебного эффекта синбиотика Флориоза отмечена и на основании анализа субъективных ощущений пациентов. По данным анкет более высокие баллы эффективности лечения на 28-й день терапии дали пациенты 1-й группы: они оценили эффективность лечения на 5 баллов (как очень хорошую) в 1,2 раза чаще по сравнению с пациентами, принимавшими Бифиформ.

Таким образом, можно предположить, что изучаемая БАД синбиотик Флориоза (Витастронг®) не только оказывает профилактическое действие в отношении развития ААД, но и в большей степени, чем Бифиформ проявляет нормализующее влияние на баланс кишечных бактерий во время и после АБТ. Это предположение нашло подтверждение при изучении КЖК в кале у пациентов, включенных в исследование. Нами было выявлено исходное снижение абсолютной концентрации кислот в кале пациентов обеих групп пробиотической терапии по сравнению с нормой, причем более выраженные изменения отмечались в 1-й группе (пациенты, получавшие синбиотик Флориоза (Витастронг®)). Данный факт свидетельствует о резком снижении численности и активности резидентной микрофлоры, особенно у пациентов основной группы.

На фоне лечения отмечена тенденция к увеличению абсолютного содержания КЖК С2 – С6 в кале у пациентов изучаемых групп, что свидетельствует о повышении численности и активности представителей индигенной микробиоты, особенно выраженном в основной группе.

Нами было выделено два типа изменения профиля С2 – С4: при I типе наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты, при II – повышение относительного содержания пропионовой и (или) масляной кислоты (по сравнению с группой здоровых лиц). Изменения данных параметров связаны с активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микрофлоры – микроорганизмов *E. coli*, стрептококков и стафилококков (при I типе) или активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, клостридий – при II типе.

Значения анаэробных индексов при различных типах изменения профиля кислот свидетельствуют об изменении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо аэробных, либо анаэробных популяций микрофлоры<sup>3</sup> [23]. При этом исходно более выраженные изменения в профиле С2 – С4 кислот, свидетельствующие о глубоком дисбалансе аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, были установлены у пациентов основной группы (группа терапии синбиотиком Флориоза (Витастронг®)).

На фоне лечения отмечаются выраженные положительные изменения в профиле кислот у пациентов основной подгруппы. При I типе повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислоты можно связать с увеличением количества и активности представителей бактерий, продуцирующих пропионат и бутират. При II типе повышение относительного содержания

уксусной кислоты можно связать с увеличением количества и активности представителей молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий, являющихся продуцентами уксусной и молочной кислоты), а изменение содержания пропионовой и масляной кислоты, по-видимому, связано как со снижением активности факультативной анаэробной флоры, так и с восстановлением их утилизации клетками кишечника за счет восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Уникальность такого действия (протективного на фоне АБТ и восстанавливающего микробиоценоз после окончания курса антибактериальных препаратов) объясняется составом синбиотика Флориоза: активностью штаммов, входящих в состав препарата, пребиотическим компонентом (инулином), осуществляющим благотворное воздействие на микробиоту и синтез КЖК, и витаминным комплексом (группа В), нормализующим моторику ЖКТ.

В группе терапии препаратом Бифиформ также отмечена положительная динамика КЖК в кале пациентов I типа, свидетельствующая о восстановлении микробиоценоза кишечника, однако менее выраженная по сравнению с основной группой. При II типе отмечается нормализация (или тенденция к нормализации) состава микроорганизмов, продуцентов уксусной и пропионовой кислоты. Однако обращает на себя внимание резкое снижение масляной кислоты на фоне АБТ и после окончания курса, что свидетельствует о гибели бутиратпродуцирующей флоры и об отсутствии ее восстановления на фоне пробиотической терапии.

Динамика содержания изокилот в обеих группах объясняется снижением активности представителей микрофлоры (факультативной и условно-патогенной), обладающей протеолитической активностью, более выраженным у пациентов основной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


1. Флориоза (Витастронг®) (Farmaceutici Procemsa S.p.A, Италия) и Бифиформ® (АО ГлаксоСмитКляйн Хелскер, Россия) являются эффективными средствами для профилактики ААД, в том числе ассоциированной с *C. difficile*.
2. Исследуемые средства в целом сопоставимы по оценке их эффективности врачом на 12-й (±2) и 28-й день от начала приема.
3. Флориоза (Витастронг®) и Бифиформ характеризуются хорошей переносимостью, отсутствием развития НЯ.
4. Флориоза (Витастронг®) имеет следующие преимущества:

■ по общей оценке эффективности пациентами на 12-й (±2) и 28-й день от начала приема и по удовлетворенности пациентами проведенным лечением;

■ оказывает выраженный протективный эффект на состояние микробиоценоза кишечника на фоне АБТ и восстанавливающий эффект после отмены антибактериальных средств (что подтверждается динамикой КЖК в кале); увеличение суммарного абсолютного содержания КЖК свидетельствует о повышении численности и активности

<sup>3</sup> Ардаская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. 299 с.

представителей индигенной микробиоты; происходит восстановление (или тенденция к восстановлению) качественного состава микроорганизмов, в том числе обладающих протеолитической активностью, причем тенденция к нормализации микробиоты отмечается как при аэробном, так и при анаэробном типе ее исходного нарушения;

■ может являться пробиотиком выбора для профилактики ААД, в том числе ассоциированной с *C. difficile*, у лиц, имеющих более трех факторов риска развития ААД. 

Поступила / Received 30.01.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2023  
Принята в печать / Accepted 17.02.2023

## Список литературы / References

- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292–307. <https://doi.org/10.1159/000016879>.
- Ливзан М.А., Федорин М.М. Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):259–265. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265>.
- Livzan M.A., Fedorin M.M. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice: preventive and therapeutic approaches. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(5):259–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265>.
- Зайцев А.А., Власова А.В. Комплаентность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей. *Фарматека*. 2016;6(4):43–48. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34172>.
- Zaitsev A.A., Vlasova A.V. Compliance with antibiotic therapy for respiratory tract infections. *Фарматека*. 2016;6(4):43–48. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34172>.
- Schubert A.M., Sinani H., Schloss P.D. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mBio*. 2015;6(4):e00974. <https://doi.org/10.1128/mBio.00974-15>.
- Francino M.P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>.
- Leonel A.J., Alvarez-Leite J.I. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):474–479. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835665fa>.
- Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., Туаева Е.М., Саятина Е.В. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста. М.: Прима Принт; 2020. 53 с. Режим доступа: <http://zacofalk.ru/files/34b9d611ea28e0715b9f91f13759f34a1581081985.pdf>.
- Ardatskaya M.D., Topchiiy T.B., Butorova L.I., Tuaeva E.M., Sayutina E.V. Antibiotic-associated intestinal lesions in the practice of a clinician. Moscow: Prima Print; 2020. 53 p. (In Russ.) Available at: <http://zacofalk.ru/files/34b9d611ea28e0715b9f91f13759f34a1581081985.pdf>.
- Dobbins W.O. 3<sup>rd</sup>, Herrero B.A., Mansbach C.M. Morphologic alterations associated with neomycin induced malabsorption. *Am J Med Sci*. 1968;255:63–77. <https://doi.org/10.1097/00000441-196801000-00011>.
- Gomez R., Fernandez S., Aspirot A., Punati J., Skaggs B., Mousa H., Di Lorenzo C. Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):780–784. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e32824204e4>.
- Peeters T., Matthijs G., Depoortere I., Cachet T., Hoogmartens J., Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*. 1989;257(3 Pt 1):G470–474. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1989.257.3.G470>.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. <https://doi.org/10.1086/514958>.
- Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(7):1848–1880. <https://doi.org/10.3390/toxins2071848>.
- Preidis G.A., Weizman A.V., Kashyap P.C., Morgan R.L. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):708–738.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.060>.
- Zoppi G., Cinquetti M., Benini A., Bonamini E., Minelli E. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Ther Res*. 2001;62(5):418–435. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(01\)89006-8](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(01)89006-8).
- Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004;96(3):219–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.05.012>.
- Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–1157. <https://doi.org/10.1111/apt.13404>.
- Mantegazza C., Molinari P., DAuria E., Sonnino M., Morelli L., Zuccotti G.V. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018;128:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.001>.
- Liu F., Wen K., Li G., Yang X., Kocher J., Bui T. et al. Dual functions of Lactobacillus acidophilus NCFM as protection against rotavirus diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):169–176. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000197>.
- Morovic W., Roper J.M., Smith A.B., Mukerji P., Stahl B., Rae J.C., Ouwehand A.C. Safety evaluation of HOWARU® Restore (Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bi-04 and B. lactis Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors, and acute toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:316–324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.037>.
- Engelbrektson A., Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 5):663–670. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.47615-0>.
- Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671S–676S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113779>.
- Гунзалус И., Стайнер Р. (ред.). *Метаболизм бактепул*. М.: Издательство: 1963. 450 с.
- Gunsalus I.C., Stanier R.J. (eds.). *The bacteria. A treatise on structure and function. Vol. II. Metabolism*. New York; London: Academic Press; 1961. 617 p.
- Готтшальк Г. *Метаболизм бактепул*. М.: Мир; 1982. 310 с. Режим доступа: <https://djvu.online/file/hWQ5uAJ2D1AS>.
- Gottschalk G. *Bacterial Metabolism*. New York: Springer; 1986. 359 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1072-6>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Ардатская М.Д.  
Концепция и дизайн исследования – Ардатская М.Д.  
Написание текста – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.  
Сбор и обработка материала – Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фадинова Ж.В.  
Обзор литературы – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.  
Перевод на английский язык – Буторова Л.И.  
Анализ материала – Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фадинова Ж.В.  
Статистическая обработка – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.  
Редактирование – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.  
Утверждение окончательного варианта статьи – Ардатская М.Д.

## Contribution of authors:

Concept of the article – Maria D. Ardatskaya  
Study concept and design – Maria D. Ardatskaya  
Text development – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova  
Collection and processing of material – Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Alexander I. Pavlov, Nelli R. Nugayeva, Zhanna V. Fadina  
Literature review – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova  
Translation into English – Ludmila I. Butorova  
Material analysis – Maria D. Ardatskaya, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Alexander I. Pavlov, Nelli R. Nugayeva, Zhanna V. Fadina  
Statistical processing – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova  
Editing – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova  
Approval of the final version of the article – Maria D. Ardatskaya

## Информация об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; SPIN-код: 3344-4093; <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>; [ma@uni-med.ru](mailto:ma@uni-med.ru)

**Анучкин Александр Анатольевич**, к.м.н., полковник медицинской службы, доцент заместитель начальника кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; SPIN-код: 9060-5899; <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>; [terapevtreab@yandex.ru](mailto:terapevtreab@yandex.ru)

**Буторова Людмила Ивановна**, к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; SPIN-код: 5234-1810; <https://orcid.org/0000-0003-4689-2844>; [ludmilabutorova@mail.ru](mailto:ludmilabutorova@mail.ru)

**Павлов Александр Игоревич**, к.м.н., заместитель начальника по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; SPIN-код: 5966-7080; <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>; [doctor-pavlov@mail.ru](mailto:doctor-pavlov@mail.ru)

**Нугаева Нелли Раилевна**, к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; <https://orcid.org/0000-0002-1938-7829>; [nellinugaeva@rambler.ru](mailto:nellinugaeva@rambler.ru)

**Фадина Жанна Вячеславовна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог; Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9830-320X>; [fadina@inbox.ru](mailto:fadina@inbox.ru)

### **Information about the authors:**

**Maria D. Ardatskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>; [ma@uni-med.ru](mailto:ma@uni-med.ru)

**Aleksander A. Anuchkin**, Cand. Sci. (Med.), Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Therapy of Urgent Vaults, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>; [terapevtreab@yandex.ru](mailto:terapevtreab@yandex.ru)

**Ludmila I. Butorova**, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Urgent Stone Therapy, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4689-2844>; [lyudmilabutorova@mail.ru](mailto:lyudmilabutorova@mail.ru)

**Alexander I. Pavlov**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Medical Units, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; Professor of the Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>; [doctor-pavlov@mail.ru](mailto:doctor-pavlov@mail.ru)

**Nelli R. Nugayeva**, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Emergency Cranes Therapy, Branch of the Military Medical Academy in Moscow; 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1938-7829>; [nellinugaeva@rambler.ru](mailto:nellinugaeva@rambler.ru)

**Zhanna V. Fadina**, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9830-320X>; [fadina@inbox.ru](mailto:fadina@inbox.ru)