

РЕЗОЛЮЦИЯ**«Последствия влияния на микробиоту кишечника антибактериальной терапии, место пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированного дисбиоза»****(заседание экспертного совета по оториноларингологии, г. Сочи, 07.03.2024 г.)****Состав экспертного совета:**

Председатель: **Янов Ю. К.** — д.м.н., президент Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, академик РАН, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», Санкт-Петербург.

Сопредседатель и модератор: **Рязанцев С. В.** — д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа РФ, Санкт-Петербург.

1. **Абдулкеримов Х. Т.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург.

2. **Алексеев С. И.** — к.м.н., зав. отоларингологическим отделением СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса», главный внештатный детский специалист оториноларинголог-сурдолог, Санкт-Петербург.

3. **Артюшкин С. А.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ЛОР-болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург.

4. **Гаращенко Т. И.** — профессор, ученый секретарь ФНКЦО ФМБА России, Москва.

5. **Гиляфанов Е. А.** — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета МЗ РФ, Владивосток.

6. **Горелов А. В.** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», академик РАН, Москва.

7. **Гуров А. В.** — д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва.

8. **Дайхес Н. А.** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НМИЦО ФМБА России, Москва.

9. **Дворянчиков В. В.** — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», Санкт-Петербург.

10. **Егоров В. И.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой оториноларингологии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, Москва.

11. **Завалий М. А.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского государственного медицинского университета им. В. И. Вернадского, Симферополь.

12. **Захаренко С. М.** — к.м.н., доцент, заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург.

13. **Изотова Г. Н.** — к.б.н., руководитель отдела клинической фармакологии Московского научно-практического центра оториноларингологии ДЗ г. Москвы, Москва.

14. **Карнеева О. В.** — д.м.н., зам. директора Федерального научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России, Москва.

15. **Карпова Е. П.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.

16. **Ким И. А.** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии РМАПО, Москва.

17. **Киселев А. Б.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск.

18. **Корниенко Е. А.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО СПбГПМУ, Санкт-Петербург.

19. **Крюков А. И.** — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист оториноларинголог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ НИКИО им. Л. И. Свержевского, Москва.

20. **Кунельская Н. Л.** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МНПЦО им. Л. И. Свержевского ДЗМ, Москва.

21. **Никифорова Г. Н.** — д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, зам. директора клиники по лечебной работе, Москва.

22. **Носуля Е. В.** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.

23. **Полуэктова Е. А.** — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва.

24. **Радциг Е. Ю.** — д.м.н., профессор, заведующая учебной частью кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва.

25. **Свистушкин В. М.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, директор клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, главный оториноларинголог Центрального федерального округа России, Москва.

26. **Чернушевич И. И.** — д.м.н., профессор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», Санкт-Петербург.

27. **Шахов А. В.** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой отоларингологии НИЖГМА, главный внештатный специалист-оториноларинголог Поволжского ФО, Нижний Новгород.

28. **Юнусов А. С.** — д.м.н., профессор, руководитель отдела детской ЛОР-патологии ФБГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, заместитель директора по детству, Москва.

7 марта 2024 года в Сочи состоялось заседание экспертного совета по оториноларингологии на тему: «Последствия влияния на микробиоту кишечника антибактериальной терапии, место пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированного дисбиоза».

Оториноларингология является дисциплиной, стоящей на одном из первых мест по количеству потребляемых антибиотиков. Системная антибиотикотерапия широко применяется при острых средних отитах, острых тонзиллофарингитах, острых синуситах. Устойчивость к противомикробным препаратам является одной из приоритетных проблем современной медицины, прослеживается неуклонная и весьма опасная тенденция к формированию резистентности бактерий к основному арсеналу современных антибиотиков.

На заседании были представлены доклады профессора Карповой Е. П. и профессора Свистушкина В. М., посвященные вопросам актуальности и методам лечения самых распространенных заболеваний в практике оториноларинголога — острого среднего отита, острого тонзиллофарингита, острого синусита. В терапии данных состояний как в педиатрической практике, так и у взрослых пациентов имеет место широкая распространенность назначения системных антибактериальных препаратов. Несмотря на высокую эффективность антибактериальной терапии и оправданность ее назначения при данных состояниях, прием антибиотиков может быть причиной формирования антибиотикорезистентности, возникновения как краткосрочных, так и долгосрочных негативных последствий. Одним из самых частых краткосрочных последствий является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД).

Для коррекции уже развившейся ААД необходимы устранение ее причины (отмена или смена

антибиотиков), а также назначение противодиарейных пробиотических средств. Эффективность использования пробиотиков для лечения ААД на сегодняшний день доказана многочисленными исследованиями и метаанализами [1]. Доказана эффективность отдельных штаммов пробиотиков и для профилактики ААД [2–4].

Основные положения о последствиях приема антибиотиков, эффективности использования отдельных пробиотиков, имеющих доказательную базу в лечении и профилактике ААД, представил академик РАН профессор Горелов А. В.

Долгосрочные последствия антибиотикотерапии в виде аллергических и атопических, нейродегенеративных заболеваний, метаболических расстройств, различных последствий со стороны желудочно-кишечного тракта — воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника — осветила профессор Корниенко Е. А.

Метаанализ, проведенный Н. Szajewska и соавт. в 2015 г. (21 РКИ, 4780 пациентов, получавших *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) CNCM I-745 для профилактики ААД), показал снижение частоты развития ААД в 2 раза у детей и взрослых [5].

В своем докладе профессор Полуэктова Е. А. подчеркнула, что развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни требует отмены антибиотиков, приведших к ее развитию, и назначения препаратов, подавляющих развитие этого микроорганизма: ванкомицина и метронидазола. Штамм *S. boulardii* CNCM I-745 показал эффективность в первичной и во вторичной профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, он достоверно снижал риск развития ААД [6].

Эти и другие многочисленные данные научной литературы убедительно показывают, что ААД — проблема, требующая к себе пристально-

го внимания, а антибактериальная терапия должна сопровождаться пробиотической поддержкой. В своем выступлении доцент Захаренко С. М. представил данные по небактериальному пробиотическому штамму *S. boulardii* CNCM I-745, который в отличие от бактериальных пробиотиков обладает естественной устойчивостью к любым антибиотикам и обладает естественной устойчивостью к любым антибиотикам, исключает риск передачи генов антибиотикорезистентности и сокращает их количество, поэтому может применяться с первого дня, совместно с антибактериальной терапией, без временного интервала.

В результате обсуждения совет экспертов принял следующие положения Резолюции.

1. Использование системной антибактериальной терапии, несомненно, оправдано и показано в конкретных случаях при множестве патологий ЛОР-органов как у взрослых, так и у детей. Показания к использованию антибиотиков разных классов в определенных дозировках определены и хорошо описаны в текущих клинических рекомендациях в отношении наиболее частых нозологий в практике ЛОР-врача: остром среднем отите, остром тонзиллофарингите, остром синусите.

2. Самостоятельное бесконтрольное использование пациентами антибактериальных препаратов, использование не по показаниям, нарушение схем и доз приема антибиотиков влечет за собой распространение и усугубление процесса антибиотикорезистентности во всем мире.

3. Антибиотикотерапия несет в себе риски возникновения краткосрочных (в виде антибиотик-ассоциированной диареи, кандидоза, *C. Difficile*-ассоциированной болезни), а также долгосрочных последствий в виде аллергических и атопических, нейродегенеративных заболеваний, метаболических расстройств, различных последствий со стороны желудочно-кишечного тракта — воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника и пр. [7].

4. Для поддержки и защиты микробиоты кишечника во время назначения антибактериальных препаратов при заболеваниях ЛОР-органов целесообразно одновременное, с первого дня антибиотикотерапии, назначение целевых штаммоспецифичных пробиотиков, доказавших свою

эффективность как в профилактике, так и лечении неблагоприятных последствий антибиотикотерапии.

5. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 является уникальным небактериальным пробиотиком, не подвержен воздействию антибиотиков и не участвует в процессе переноса генов антибиотикорезистентности, более того — способствует уменьшению накопления данных генов в резистоме кишечника [8]. Данный штамм может использоваться совместно с любым антибиотиком, без временного интервала. Курс лечения *S. boulardii* CNCM I-745 по дням соответствует курсу приема антибиотика, что способствует комплаенсу со стороны пациентов [9]. Штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 имеет широкую доказательную базу в отношении профилактики и лечения ААД, в том числе и *C. Difficile*-ассоциированной болезни, представлен во многих международных и локальных российских рекомендациях, разработанных такими ассоциациями, как WGO, ESPGHAN, НСОИМ, РГА и др. [10–12]. Все это является веским основанием для включения пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в дозе 250 мг 2 раза в день (для детей от года до 3 лет) и в дозе 500 мг 2 раза в день (для детей от 3 лет и взрослых) [9] в комплексные схемы терапии антибактериальными препаратами с первого дня, на весь курс приема антибиотиков, и включения его в соответствующие клинические рекомендации по лечению заболеваний ЛОР-органов для взрослых и детей (острый средний отит, острый тонзиллофарингит, острый синусит) и других состояний, требующих назначения системной антибактериальной терапии.

6. Использование стратификации риска возникновения нежелательных последствий антибиотикотерапии позволяет выделять ключевые группы пациентов по риску развития острых и отдаленных последствий применения этой группы препаратов, эффективно реализовывать современные принципы персонифицированной терапии, своевременно осуществлять первичную и вторичную профилактику антибиотик-ассоциированной диареи и в значительной степени управлять процессами формирования антибиотикорезистентности актуальных патогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Souza A. L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C. J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: metaanalysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361.
2. Johnston B. C., Supina A. L., Ospina M., Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD004827.
3. Johnston B. C., Supina A. L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175:377-383.
4. Starr J. Clostridium difficile associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005;331:498-501.

5. Szajewska H., Kofodzie Mj. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793-801. <https://doi.org/10.1111/apt.13344>
6. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):812-822. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x>
7. Francino M. P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbiosis and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol.* 2016;6:1543.
8. Cifuentes S. G., Prado M. B., Fornasini M., Cohen H., Baldeón M. E., Cárdenas P. A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter.* 2022 Apr;27(2):e12870. <https://doi.org/10.1111/hel.12870>. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990038.
9. Официальная ИМП ЛС Энтерол. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e0eb92cb-746d-4e7c-b598-61295163458b
10. Ивашкин В. Т. с соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>
11. Hania Szajewska, Roberto Berni Canani, Alfredo Guarino, Iva Hojsak, Flavia Indrio, Sanja Kolacek, Rok Orel, Raanan Shamir, Yvan Vandenplas, Johannes B. van Goudoever, and Zvi Weizman, on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics CLINICAL GUIDELINE. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *JPGN.* 2016;62:495-506.
12. Практические рекомендации WGO «Пробиотики и пребиотики», 2023. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>