

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИСБИОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Информационное письмо

Москва 2007

Лечение и профилактика дисбиотических осложнений антибиотической и цитостатической терапии. Информационное письмо. - М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2007. - 9 с.

Информационное письмо посвящено использованию биологических препаратов для лечения и профилактики дисбиотических осложнений антибиотической и цитостатической терапии. Представлено краткое изложение рациональных подходов к лечению и профилактике дисбактериозов кишечника и описание схем биокоррекции, включающих применение Бифилиза (ВИГЭЛ) в форме лиофилизата для приема внутрь (Рег. Р № 00673/01, патент № 2071339) и суппозитория для вагинального и ректального введения (Рег. № ЛС-001602, Патент № 2242982), его сочетаний с пребиотиком (лактусан), иммуномодулятором (натрия нуклеинат), лакто-содержащими биопрепаратами и БАД, другими лекарственными средствами. Схемы разработаны на основе современных нормативных документов и предназначены для комплексного лечения и профилактики медикаментозных нарушений микробиотоза кишечника и иммунобиологической реактивности у больных с различной патологией, взрослых и детей групп риска. Приведены краткие сведения о Бифилизе и основных группах препаратов, применяемых в лечении дисбиозов кишечника.

Информационное письмо предназначено для врачей всех медицинских специальностей.

Информационное письмо подготовлено в ПНИЛ медицинской цитологии ГОУ ДПО РМАПО авторами:

Зав. ПНИЛ медицинской цитологии, Засл. деятелем наук РФ, д.б.н., профессором **Э.Г. Щербаковой**, ст.н.сотр., д.м.н. **И.Т. Щербаковым**, ст. науч. сотр., к.м.н. **Г.А. Растиновой**.

Утверждено Ученым Советом ГОУ ДПО РМАПО 23.11.2004 г.

Рецензент - Гл. науч. сотр. ГУ Гематологического научного Центра РАМН, д.м.н., профессор **Т.В. Голосова**

ISBN 5-7249-0841-7

Дисбактериоз (дисбиоз) кишечника относится к наиболее частым осложнениям антибактериальной и цитостатической терапии и характеризуется стойкими количественными и качественными нарушениями индигенной микрофлоры, приводящими к активизации условнопатогенных (УПМ) или нетипичных для данного биотопа микроорганизмов и формированию дисфункций кишечника. Дисбактериоз рассматривают как вторичное патологическое состояние, сопровождающее многие хронические инфекционно-воспалительные, онкологические, соматические и др. заболевания. Дисбактериозу кишечника, который, как правило, сопровождается дефицитом эндогенного лизоцима, отводится важная патогенетическая роль в развитии оппортунистической инфекции, возникновении и хронизации гастроэнтерологических и аллергических заболеваний, анемий, нарушений обмена веществ, гиповитаминозов и многих других патологических состояний.

Рациональный подход к лечению и профилактике дисбактериоза кишечника основан на концепции комплексного воздействия на основные звенья патогенеза патологического процесса. При этом необходимо одновременное воздействие как на кишечную микрофлору, так и на макроорганизм. Должны быть созданы условия для возмещения дефицита ведущих представителей нормальной микрофлоры, элиминации УПМ и создания благоприятных условий для роста индигенной флоры, мобилизации естественных факторов местной защиты, стимуляции репаративных процессов, а также механизмов обеспечения иммунного статуса и неспецифической резистентности к продолжающим действовать дисбиотическим агентам, улучшения функции органов пищеварительной системы. Эти принципы положены в основу Отраслевого стандарта «Протокол ведения больных дисбактериозом кишечника» (Приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г).

Главной особенностью тактики лечения и профилактики дисбиотических осложнений антибактериальной и цитостатической терапии является приоритетное использование биотерапевтических средств, позволяющих обеспечить восстановление микробиоценоза и морфофункционального состояния кишечника одновременно с коррекцией иммунобиологической реактивности организма.

Для лечения и профилактики дисбактериоза кишечника при применении антибиотиков и химиотерапевтических препаратов разработаны схемы комплексной биокоррекции, которые включают применение биопрепарата Бифилиз и его сочетаний с лактодержателями пробиотиками, пребиотиком лактусаном, иммуномодулятором натрия нуклеинатом и дополняется

средствами, обеспечивающими элиминацию УПМ и нормализующими пищеварительную функцию ЖКТ.

Бифилиз (ВИГЭЛ) является полифункциональным комбинированным биопрепаратом нового поколения с пробиотическими и иммунокорригирующими свойствами. Он представляет собой сбалансированную физиологичную биосистему из лизоцима и бифидобактерий, восполняющую дефицит этих важнейших защитных факторов слизистой оболочки кишечника и женских гениталий. Препарат выпускается в двух лекарственных формах.

Бифилиз лиофилизат для приема внутрь содержит в одной дозе не менее 10^7 КОЕ живых бифидобактерий (*B. bifidum* I) и 0,01 г лизоцима и выпускается во флаконах по 5 доз препарата (патент № 2071339, Рег. Р № 00673/01). Бифилиз суппозитории для вагинального и ректального применения содержат в одном суппозитории не менее 10^7 КОЕ живых бифидобактерий и 0,01 г лизоцима (Патент № 2242982, Рег. № ЛС-001602.).

Благодаря синергизму действия лизоцима и бифидобактерий, Бифилиз обладает существенными преимуществами перед другими бактериальными препаратами. Он обеспечивает быстрое и стойкое восстановление индигенной бифидо- и лактофлоры, способствует улучшению аэробного компонента микробиоценоза, элиминации условнопатогенных и энтеропатогенных микроорганизмов, мобилизации клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета и коррекции важнейших механизмов обеспечения гомеостаза (функциональной активности фагоцитирующих и иммунокомпетентных клеток, уровня эндогенного лизоцима и иммуноглобулинов в крови и ЖКТ, эластазоподобной и антипротеиназной активности плазмы крови, процессов кроветворения и др.). Лизоцим в составе Бифилиза реализует широкий спектр своего биологического действия: повышает противоифекционную и антиоксидантную резистентность организма, стимулирует репаративные процессы и эритропоэз, препятствует развитию токсического поражения ЖКТ, печени, почек, лимфатических узлов при применении высоких доз антибиотиков, цитостатиков и других лекарственных препаратов, способствует снижению уровня сенсибилизации организма к пищевым и бактериальным антигенам. Следует отметить, что даже при ректальном применении Бифилиз суппозитории обеспечивает не только местное пробиотическое и противовоспалительное действие, улучшает репарацию в дистальных отделах кишечника, но и оказывает системное иммунокорригирующее действие благодаря хорошему всасыванию лизоцима через слизистую оболочку прямой кишки.

Противопоказаний к применению Бифилиза не выявлено. Однако препарат в любой лекарственной форме следует применять с осторожностью у лиц, сенсибилизированных к белкам куриного яйца. У больных с выраженными аллергическими состояниями Бифилиз можно применять в сочетании с десенсибилизирующими средствами под наблюдением врача (патент № 2166321).

В лечении и профилактике дисбактериоза кишечника с выраженным дефицитом лактобациллярной микрофлоры. Бифилиз нередко применяют в сочетании с пероральными пробиотиками, продуктами или БАД, содержащими лактобактерии с высокой антагонистической активностью в отношении патогенетически значимых видов УПМ. Наиболее часто в нашей стране используют ацилакт, аципол, лактобактерин, биобактон, сухую или кислomолочную закваску БАЛБ Наринэ (предпочтительна для детей 1-го года жизни), молочные продукты с живыми бифидо- или лактобактериями.

Высоко эффективно сочетанное применение лекарственных форм Бифилиза с пребиотиком лактулозой – олигосахаридом, который служит питательным субстратом для собственной лакто- и бифидофлоры и обеспечивает условия для стимуляции моторной функции кишечника, а также обладает выраженными детоксицирующими свойствами. Препараты лактулозы – лактусан и дюфалак – обычно применяют у пациентов с дисбактериозом при склонности к запорам, особенно при нарушениях функции печени и наличии выраженной интоксикации.

При интоксикационном и диарейном синдроме в схемы лечения вводят энтеросорбенты (смекту, энтеросгель, энтеросорб, микросорб, лактофильрум и др.). Для усиления иммунокорригирующего эффекта у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями рекомендуется применять Бифилиз в сочетании с природным иммуномодулятором натрия нуклеинатом, а также с препаратами интерферона (инферон, лейкоинтерферон, КИПферон).

Биотерапия кишечного и вагинального дисбактериоза

Лечение дисбактериоза кишечника проводят на основании бактериограммы, позволяющей индивидуализировать выбор биопрепаратов, дозы и схемы их применения, учитывая особенности основного заболевания.

При *компенсированном (латентном) дисбактериозе* без клинических проявлений дисфункции кишечника, биокоррекция на фоне антибактериальной или цитостатической терапии носит профилактический характер и служит для повышения колонизационной резистентности слизистой оболочки ЖКТ, профилактики эндогенной инфекции. С этой целью назначают Бифилиз лиофилизат перорально по 5 доз 2 раза в день, в течение 10 дней. При выраженных иммунодефицитных состояниях возможно дополнительное применение натрия нуклеината и других неспецифических иммунокорректоров. У детей раннего возраста целесообразно ректальное применение Бифилиза суппозиториев по 1 суппозиторию 1–2 раза в день, в течение 10 дней.

У больных *субкомпенсированным дисбактериозом кишечника* в начальной стадии (II степень дисбактериоза) с резко выраженными клиническими нарушениями пищеварительной функции применяют Бифилиз лиофилизат перорально по 5 доз или Бифилиз суппозитории ректально по 1 суп-

позиторию 2 раза в сутки в течение 10–14 дней, в сочетании с лактосодержащими пробиотиками, ферментами, диетотерапией.

Более глубокие формы субкомпенсированного дисбактериоза (III степень дисбиотических нарушений) клинически проявляются нарушениями моторики кишечника, секреции пищеварительных ферментов и кишечного всасывания, локальными воспалительными поражениями ЖКТ (гастроудодениты, гастроэнтериты, энтероколиты, колиты и др.). В этих случаях на фоне базисной терапии, направленной на восстановление нарушенных функций, целесообразно назначение Бифилиза лиофилизата перорально по указанной схеме. Для ускорения нормализации микробиоценоза и повышения эффективности комплексного лечения неспецифических воспалительных заболеваний дистальных отделов кишечника (хронический колит, энтероколит, проктит) рекомендуется дополнительно применять ректально Бифилиз суппозитории по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10–15 дней.

Декомпенсированный дисбактериоз (ассоциативный дисбиоз) характеризуется глубокими нарушениями количественных соотношений основных групп микроорганизмов и их биологических свойств, активацией энтеропатогенных серотипов кишечных палочек, грибов, других УПМ и их ассоциаций, накоплением токсических метаболитов, угнетением локального иммунитета ЖКТ (IV степень нарушений микробиоценоза). Он протекает с выраженными морфофункциональными расстройствами пищеварительной системы, значительными нарушениями общего состояния и иммунного статуса, может сопровождаться дисбиотическими нарушениями в других биотопах (слизистая оболочка полости рта, гениталий), что резко повышает риск эндогенного инфицирования.

При дисбактериозе кишечника III–IV степени обязательно проведение поэтапного комплексного лечения, которое включает: селективную деконтаминацию; санацию очагов вторичной инфекции; возмещение дефицита индигенной микрофлоры и её стимуляцию; применение средств, улучшающих пищеварение.

На I-м этапе лечения больных с глубокими нарушениями кишечного микробиоценоза, индуцированными антибиотиками, применяют селективную деконтаминацию в течение 5–7 дней биопрепаратами направленного действия с учетом чувствительности к ним лидирующих УПМ. К ним относятся человеческий комплексный иммунный препарат КИП, препараты иммунных лактоглобулинов (против условнопатогенных микроорганизмов и сальмонелл, противоклоидпротейный), хлорофиллинт, специфические моно- и поливалентные бактериофаги и др. Следует подчеркнуть, что в последнее время отмечается снижение эффективности фаготерапии. Возможно применение для селективной деконтаминации пероральных антисептиков (энтероседив и др.), пектина, обладающего антибактериальным действием в отношении энтеропатогенных представителей семейства Enterobacteriaceae, безмикробного препарата хилак-форте, содержащего молочную кислоту

и концентрат продуктов метаболизма бактерий тонкого и толстого кишечника.

В ряде случаев при декомпенсированном дисбактериозе с выраженным токсикозом и/или аллергическим компонентом неясной этиологии лечение начинают с введения энтеросорбентов в течение 3-7 дней и десенсибилизирующей терапии, и затем или на их фоне проводят селективную деконтаминацию. Описаны хорошие результаты от применения пробифора – биомассы антагонистически активных бифидобактерий, иммобилизованных на активированном угле.

При выявлении дисбиоза с преобладанием грибов *Candida* применяют противогрибковые препараты в соответствии с алгоритмами, приведенными в Приказе МЗ РФ № 231. Антимикробные препараты используют для санации очагов инфекции; для селективной деконтаминации их применяют при неэффективности биотерапии, а также у больных с гемобластозами на фоне цитостатической терапии по утвержденным схемам.

На втором этапе лечения глубоких дисбиозов кишечника показано введение «заместительной» биотерапии препаратами пробиотиков. Рекомендуется прием внутрь Бифилиза лиофилизата по 5 доз 2-3 раза в сутки в течение 2-3 недель в сочетании с лактосодержащими пробиотиками и препаратами лактулозы на фоне базисной терапии. При дисбактериозе, осложняющем течение затяжных и хронических заболеваний ЖКТ, печени, поджелудочной железы, нарушениях репаративных процессов курс применения Бифилиза увеличивают до 4 недель. Возможно сочетание перорального введения Бифилиза лиофилизата с ректальным или вагинальным применением Бифилиза суппозитория. В комплекс лечебных мероприятий вводят хилак-форте, ферментные препараты, витамины, диетотерапию.

На заключительном этапе лечения переходят на поддерживающую терапию, включающую применение Бифилиза лиофилизата или Бифилиза суппозитория 1-2 раза в сутки в течение 10 дн. в сочетании с кисломолочным Наринэ. В течение последующих 2-3 недель возможно применение лактулана, бифидо- и лактосодержащих биопрепаратов и/или продуктов.

При острых кишечных инфекциях, сопровождающихся значительными нарушениями нормофлоры кишечника, Бифилиз рекомендуют применять в периоде реконвалесценции для профилактики бактерионосительства и перехода заболевания в хроническую форму. К настоящему времени накоплен достаточный опыт по успешному применению Бифилиза в остром периоде заболевания. Так, пероральное применение Бифилиза лиофилизата по 5 доз 2-3 раза в день в течение 5-7 дн. без антибактериальной терапии достоверно повышало эффективность лечения больных в острой фазе дизентерии, сальмонеллеза, пищевой токсикоинфекции в КИБ № 1 г. Москвы. У детей первых двух лет жизни при ротавирусной инфекции и водянистых диареях в отделении детских инфекций МОНИКИ им. Владимирского получены хорошие результаты ректального применения суппозитория Бифилиза

по 1 суппозиторию 3 раза в сутки в течение 7 дн. на фоне традиционного лечения; наиболее эффективно дополнение этой схемы пероральным применением Бифилиза лиофилизата по 2,5-5 доз 2 раза в сутки.

В гинекологической практике Бифилиз суппозитории применяют интравагинально в комплексном лечении вагинального дисбиоза и гинекологических заболеваний – кольпитов различной этиологии, в т.ч. гормональнозависимых, вульвовагинитов, эндометритов и др., сопровождающихся вагинальным дисбиозом, а также в качестве дополнительного средства при лечении и после перенесенных генитальных инфекций и заболеваний, передающихся половым путем (хламидиоза, гонореи и др.). Клиническое изучение на каф. акушерства и гинекологии ГОУ ДПО РМАПО и в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии (НЦАГиП) РАМН выявило преимущества Бифилиза суппозиторий перед Бифидумбактерином суппозиториями при указанной патологии.

Вагинальное введение Бифилиза суппозитория проводят после гигиенических процедур, но не ранее, чем через 2 часа после спринцеваний с антисептиками; курс лечения составляет 10-15 дней. С лечебной целью препарат вводят вагинально по 1 суппозиторию 3 раза в сутки, в течение 10-15 дн. При необходимости сочетают вагинальное и ректальное применение Бифилиза суппозитория.

При необходимости бактериологического контроля эффективности биотерапии или коррекции схем селективной деконтаминации рекомендуется сделать перерыв в применении бактериальных препаратов на 2-3 дня и продолжить лечение после взятия фекалий для исследования.

Биокоррекция с применением Бифилиза хорошо сочетается с базисной терапией, включая десенсибилизирующие, ферментные, гормональные, детоксигирующие средства, витамины, минеральные добавки и т.п. Бифилиз сохраняет активность на фоне системной антибиотикотерапии, предотвращает развитие дисбиотического и общетоксического побочного действия антибиотиков и цитостатических препаратов, повышает эффективность лечения, в т.ч. у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Профилактика дисбактериоза

Профилактика дисбактериозов, индуцированных антибиотиками или цитостатиками, имеет наибольшее значение у детей групп риска, иммунокомпromитированных, ослабленных больных с инфекционно-воспалительными, эндокринными, гематологическими и другими заболеваниями, в гериатрической практике. Она является одним из важнейших этапов профилактики эндогенной (оппортунистической) инфекции в хирургической и онкологической практике.

С профилактической целью у лиц групп риска обычно назначают Бифилиз лиофилизат перорально по 5 доз 2 раза в сутки или Бифилиз суппозитории по 1 суппозиторию 1-2 раза в сутки в течение 10-14 дн.

При антибиотикотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний для профилактики дисбактериоза обычно применяют внутрь Бифилиз лиофилизат в сочетании с лактосодержащими пробиотиками в течение всего курса антибиотикотерапии и не менее 7 дн. после ее окончания. В лечении заболеваний пищеварительного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, Бифилиз целесообразно принимать после курса радикационной терапии в течение 10-14 дней.

У больных с выраженными иммунодефицитами и угнетением лейкопоэза применение Бифилиза можно дополнять применением натрия нуклеината. Так, у взрослых и детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии ремиссии Бифилиз лиофилизат и его сочетания с натрия нуклеинатом успешно применяли для профилактики дисбактериоза в сопроводительном лечении при программной полихимиотерапии в течение 20 дн. в Гематологическом научном центре РАМН и НИ детской онкологии ОНЦ им. Академика Н.Н.Блохина.

Для профилактики дисбиоза и возмещения дефицита алиментарного лизоцима у новорожденных (включая недоношенных детей), находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, а также у ослабленных, маловесных, больных детей, в отделениях интенсивной терапии и выхаживания новорожденных, Бифилиз лиофилизат назначают внутрь с первых дней жизни по 2,5-5 доз 2 раза в день или Бифилиз суппозитории ректально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 3-4 недель. Для ранней профилактики и лечения дисбиозов грудных детей рекомендуется назначать беременным женщинам и кормящим матерям с отягощенным анамнезом прием внутрь Бифилиза лиофилизата и его сочетаний с лактосодержащими препаратами и продуктами питания. При нарушении чистоты вагинального секрета III-IV степени Бифилиз суппозитории применяют под бактериологическим контролем до достижения I-II степени чистоты вагинального секрета и исчезновения клинических симптомов дисбактериоза. При наличии кишечного и вагинального дисбиоза можно сочетать прием внутрь Бифилиза лиофилизата по 5 доз 1-2 раза в сутки с интравагинальным введением Бифилиза суппозиториями 2-3 раза в сутки, или сочетание интравагинального и ректального применения Бифилиза суппозиториями по 1 суппозиторию 2 раза в сутки.

С целью профилактики инфекционно-воспалительных и дисбиотических осложнений при акушерских и гинекологических операциях в виде вагинальных суппозиториями по 1 суппозиторию 1-2 раза в день в течение 5-10 дн. до предполагаемой операции.

Для профилактики осложнений в хирургической практике Бифилиз лиофилизат применяют в течение 5-7 дней до операции и в послеоперационном периоде, возможно на фоне антибиотиков и в течение 5-7 дней после их отмены. При операциях на желудке и тонком кишечнике следует отдавать предпочтение ректальному применению Бифилиза суппозиториями.

В предоперационной подготовке при акушерских и гинекологических операциях Бифилиз показан к применению в виде вагинальных суппозиториями по 1 суппозиторию 1-2 раза в день в течение 5-10 дн. до предполагаемой операции.

В гериатрической практике препараты Бифилиза рекомендуется применять в сочетании с лактосодержащими пробиотиками и кисломолочными продуктами, а также с лактуланом и пищеварительными ферментами, учитывая возрастные особенности микробиоценоза и моторики кишечника. Курс биофилактики длительностью 2-3 недели рекомендуется повторять не менее 2 раз в год.

Применение разработанных схем биокоррекции обеспечивает сокращение сроков восстановления микробиоценоза и морфофункционального состояния кишечника, снижение частоты возникновения дисбактериоза (при профилактическом применении) и эндогенного инфицирования у иммунокомпроментированных больных, улучшение переносимости цитостатической терапии, повышение эффективности и снижение побочного действия антибактериальной терапии.