

Эффективность пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, М.К. Девкота, Н.Г. Андреев, А.В. Заборовский✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных группах. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с подтвержденным по данным полимеразной цепной реакции диагнозом: U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (1–3-й степени тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии), принимающих антибактериальную терапию. Все пациенты были подразделены на 2 равные группы ($n=60$) в зависимости от назначения пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 в дополнение к основной терапии. Пробиотик назначался лечащим врачом по 2 капсулы в сутки (суммарно 500 мг в сутки) за 30 мин до основного приема пищи курсом на 10 дней. Всем пациентам во время исследования проводился первичный мониторинг основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Помимо этого в обеих группах прецизионно оценивался симптом диареи (стул кратностью более 3 раз в сутки 6 и 7-го типа по Бристольской шкале формы кала), включая частоту его развития, длительность, а также количество актов неоформленного стула за сутки.

Результаты. В общем пуле пациентов за период наблюдения диарея зарегистрирована у 21,7% госпитализированных больных (95% доверительный интервал – ДИ 14,2–29,1) со средней продолжительностью 4,6154 дня (95% ДИ 3,7910–5,4398). Частота регистрации диареи в 1-й группе составила 13,3% (95% ДИ 4,5–22,2), тогда как во 2-й группе – 30,0% (95% ДИ 18,1–41,9). Расчет относительного риска показал, что применение пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 способствует значимому снижению риска диареи у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, принимающих антибактериальную терапию (отношение шансов – ОШ 0,3590, 95% ДИ 0,1421–0,9069; $p=0,0303$). В 1-й группе продолжительность диареи составила 3,1250 сут (95% ДИ 2,5892–3,6608), тогда как во 2-й группе – 5,2778 сут (95% ДИ 4,2290–6,3265), $p=0,0112$. Среднесуточная частота эпизодов неоформленного стула у пациентов с диареей в 1-й группе составила 3,2500 (95% ДИ 2,6588–3,8412), что оказалось значительно ниже, чем во 2-й группе, – 4,3889 (95% ДИ 3,7252–5,0525), $p=0,0272$. Вторичная конечная точка – длительность госпитализации – также оказалась достоверно короче у пациентов 1-й группы, составив 11,6833 дня (95% ДИ 11,2042–12,1625) в сравнении со 2-й группой – 12,7333 дня (95% ДИ 12,1357–13,3309), $p=0,0120$.

Заключение. Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию, способствует снижению частоты развития диареи и ее тяжести в период госпитализации, а также длительности госпитализации.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, ЖКТ, диарея, *Saccharomyces boulardii*, *S. boulardii* CNCM I-745

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К., Андреев Н.Г., Заборовский А.В. Эффективность пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(10):1163–1170. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201881

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Заборовский Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии. Тел.: +7(495)650-45-14; e-mail: azabor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7923-9916

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Соколов Филипп Сергеевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Фоменко Алексей Константинович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Девкота Михаил Кумарович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Андреев Николай Германович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-5136-0140

✉ **Andrew V. Zaborovsky.** E-mail: azabor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7923-9916

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Philipp S. Sokolov. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Aleksei K. Fomenko. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Mikhail K. Devkota. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Nikolai G. Andreev. ORCID: 0000-0002-5136-0140

Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksei K. Fomenko, Mikhail K. Devkota, Nikolai G. Andreev, Andrew V. Zaborovsky✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) CNCM I-745 probiotic drug in preventing and treating diarrhea in hospitalized patients with COVID-19.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted in two parallel groups. The study included males and females aged 18 to 60 with the following diagnosis confirmed by polymerase chain reaction: U07.2 Coronavirus infection COVID-19, caused by SARS-CoV-2 virus (grade 1–3 pneumonia according to CT scan). All patients received antibiotic therapy. The patients were subdivided into two equal groups ($n=60$) depending on the administration of *S. boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in addition to standard treatment. The probiotic was prescribed by the attending physician; the dose was 2 capsules per day (500 mg/day) 30 min before the meal for 10 days. All patients were monitored for main clinical, laboratory, and instrumental parameters during the study. In addition, the symptom of diarrhea (stool with a frequency of more than 3 times a day of type 6 and 7 according to the Bristol stool scale), including its frequency, duration, and the number of bowel movements of loose stool per day were precisely evaluated in both groups.

Results. In the overall patient pool, diarrhea was reported in 21.7% of in-patients during the observation period (95% confidence interval [CI] 14.2–29.1) with a mean duration of 4.6154 days (95% CI 3.7910–5.4398). The incidence of diarrhea in group 1 was 13.3% (95% CI 4.5–22.2), and in group 2, it was 30.0% (95% CI 18.1–41.9). Relative risk showed that the use of the *S. boulardii* CNCM I-745 probiotic drug leads to a significant reduction in the risk of diarrhea in hospitalized patients with COVID-19 infection receiving antibiotic therapy (odds ratio [OR] 0.3590, 95% CI 0.1421–0.9069; $p=0.0303$). In group 1, the duration of diarrhea was 3.1250 days (95% CI 2.5892–3.6608) versus 5.2778 days (95% CI 4.2290–6.3265) in group 2, $p=0.0112$. The mean daily frequency of loose stools in patients with diarrhea in group 1 was 3.2500 (95% CI 2.6588–3.8412) versus 4.3889 (95% CI 3.7252–5.0525) in group 2, $p=0.0272$. The secondary endpoint, duration of hospital stay, was also significantly shorter in group 1 patients — 11.6833 days (95% CI 11.2042–12.1625) versus 12.7333 days (95% CI 12.1357–13.3309) in group 2, $p=0.0120$.

Conclusion. The present prospective comparative study demonstrated that adding *S. boulardii* CNCM I-745 probiotic drug into the standard treatment regimen of patients with new coronavirus infection COVID-19 receiving antibiotic therapy helps reduce the incidence of diarrhea and its severity during hospitalization, as well as the duration of hospital stay.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, GI tract, diarrhea, *Saccharomyces boulardii*, *S. boulardii* CNCM I-745

For citation: Maev IV, Andreev DN, Sokolov PS, Fomenko AK, Devkota MK, Andreev NG, Zaborovsky AV. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1163–1170. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201881

Введение

В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), которая инициировала дальнейшее распространение заболевания по всему миру [1, 2]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала принявшую мировой масштаб экспансию COVID-19 как пандемию [3, 4]. По состоянию на начало августа 2022 г. во всем мире зарегистрировано более 576 млн случаев данного инфекционного заболевания, тогда как общее количество летальных исходов превышает 6,4 млн [5]. В России кумулятивное количество случаев COVID-19 составляет около 18,3 млн, а ассоциированных смертей – более 375 тыс. [5].

SARS-CoV-2 способен передаваться от человека человеку воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре, поцелуях), воздушно-пылевым и контактным путями [4]. Согласно крупным выборкам, медиана инкубационного периода заболевания составляет от 4 до 5 дней [6, 7]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% из них COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений [8]. Основными факторами риска, детерминирующими критические осложнения COVID-19, являются мужской пол (отношение шансов – ОШ 1,76, 95% доверительный интервал – ДИ 1,41–2,18), возраст старше 65 лет (ОШ 6,06, 95% ДИ 3,98–9,22), курение (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,39–3,32), сахарный диабет (ОШ 3,68, 95% ДИ 2,68–5,03), сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 5,19, 95% ДИ 3,25–8,29), а также заболевания дыхательной системы (ОШ 5,15, 95% ДИ 2,51–10,57) [9].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако у ряда пациентов могут отмечаться гастроэнтерологические проявления [1, 10]. В последнем метаанализе, систематизировавшем результаты 125 исследований (более 25 000 пациентов), показано, что обобщенная частота гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 составляет 20,3% (95% ДИ 16,6–23,9%) [11]. Продemonстрировано, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) мультиплицируют риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19, что подчеркивает особую релевантность раннего выявления гастроэнтерологической симптоматики у таких больных и ее адекватную коррекцию [10, 11].

Среди множества гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 наиболее часто регистрируется диарея [12]. В некоторых выборках частота данного симптома достигала 49,5% [12, 13]. В крупнейшей российской когорте пациентов с COVID-19 ($n=3764$) распространенность диареи у госпитализированных больных составила 15,04% (95% ДИ 13,90–16,19) [10]. Метаанализ, резюмирующий результаты 26 исследований ($n=7860$), продемонстрировал, что средняя продолжительность диареи составляет 4,2 дня (95% ДИ 3,6–4,9), тогда как среднее количество актов дефекаций – 4,6 (95% ДИ 3,8–5,3) [14]. Механизмы развития диареи у пациентов с COVID-19 могут быть обусловлены как собственным цитопатическим действием вируса на энтероциты кишечника, так и ятрогенным влиянием, связанным с сопутствующей антибиотикотерапией [1, 12, 13]. Антибиотикоассоциированная диарея развивается у 5–35% пациентов и является значимой проблемой

для клиницистов, так как может существенно ухудшить прогноз основного заболевания [15, 16]. На сегодняшний день *Saccharomyces boulardii* являются одними из самых изучаемых пробиотических средств в современной медицине, способных редуцировать риск развития диареи [17]. Согласно метаанализу L. McFarland (2010 г.), обобщившему результаты 10 рандомизированных исследований, проводившихся во взрослой популяции, одновременное назначение *S. boulardii* и антибиотикотерапии достоверно снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи (отношение рисков – ОР 0,47, 95% ДИ 0,35–0,63; $p < 0,001$) [18]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе Н. Szajewska и соавт. (2015 г.), где оценивалась эффективность применения *S. boulardii* как у взрослых, так и у детей (ОР 0,47, 95% ДИ 0,38–0,57) [19]. Эффективность *S. boulardii* также продемонстрирована в рамках метаанализа исследований, проведенных в популяции пациентов с острой диареей инфекционного генеза [20]. В метааналитической работе L. McFarland (2018 г.) с использованием анализа штамм-специфичности показано, что *S. boulardii* CNCM I-745 обладает наиболее релевантной доказательной базой эффективности в рамках лечения острой инфекционной диареи у взрослых и детей [21]. Вместе с тем данных об эффективности *S. boulardii* CNCM I-745 у пациентов с COVID-19 в настоящий момент нет.

Цель исследования – оценка эффективности пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В Клиническом центре COVID-19 на базе Клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных когортах (группах). Набор пациентов осуществлялся с февраля по май 2022 г. В исследование включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 на основании лабораторно подтвержденной детекции РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах оро-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании только симптомов или данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом ПЦР в исследование не включались.

Пациенты соответствовали всем нижеперечисленным критериям включения в исследование:

- возраст от 18 до 60 лет с подтвержденным диагнозом: U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, по данным ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок);
- легкая и средняя тяжесть течения коронавирусной инфекции (1–3-я степень тяжести пневмонии по данным КТ);
- сопутствующий прием антибактериальной терапии (до и во время текущей госпитализации);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев не включения/исключения:

- тяжелое течение основного заболевания;
- злокачественные новообразования любой локализации;

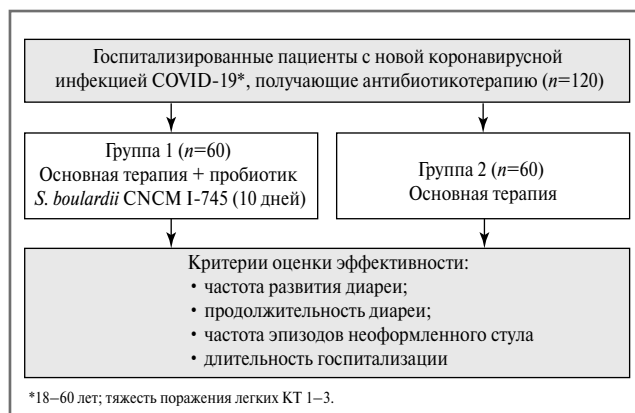


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study design.

- сопутствующие тяжелые соматические и психические патологии;
- документированные функциональные и воспалительные заболевания кишечника;
- необходимость в применении центрального венозного катетера;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Основной процесс диагностики и лечения COVID-19 в клинике полностью базировался на актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)» [22]. После подписания информированного согласия и включения в исследование все пациенты были подразделены на 2 равные группы ($n=60$) в зависимости от назначения пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 (Энтерол®, BIOCOCODEX, Франция) в дополнение к основной терапии (рис. 1).

Пробиотик назначался лечащим врачом по 2 капсулы в сутки (суммарно 500 мг в сутки) за 30 мин до основного приема пищи курсом на 10 дней.

Всем пациентам во время исследования проводился первичный мониторинг основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Помимо этого, в обеих группах прецизионно оценивался симптом диареи (стул кратностью более 3 раз в сутки 6 и 7-го типа по Бристольской шкале формы кала), включая частоту его развития, длительность, а также количество актов неоформленного стула за сутки.

Этика

Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования одобрен решением Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №01 заседания от 20 января 2022 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Анализировались такие конечные точки, как частота

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах сравнения**Table 1. Patient characteristics in comparison groups**

Показатель	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=60)	Значимость различий (p)
<i>Демография</i>			
Средний возраст, лет	42,2667 (95% ДИ 39,3619–45,1714)	44,3500 (95% ДИ 41,6071–47,0929)	0,3268
Мужчины, абс. (%)	27 (45,0)	29 (48,3)	0,8549
Женщины, абс. (%)	33 (55,0)	31 (51,7)	
<i>Течение заболевания</i>			
Длительность заболевания до госпитализации, дни	5,2000 (95% ДИ 4,5013–5,8987)	4,8833 (95% ДИ 4,0817–5,6850)	0,2913
КТ-1, абс. (%)	26 (43,3)	24 (40,0)	0,8532
КТ-2, абс. (%)	24 (40,0)	25 (41,7)	1,0000
КТ-3, абс. (%)	10 (16,7)	11 (18,3)	0,8158
Потребность в дополнительном кислороде, абс. (%)	14 (23,3)	15 (25,0)	1,0000
<i>Клинические проявления, абс. (%)</i>			
Слабость	60 (100)	60 (100)	1,0000
Лихорадка	58 (96,7)	59 (98,3)	1,0000
Кашель	59 (98,3)	59 (98,3)	1,0000
Одышка	40 (66,7)	42 (70,0)	0,8446
Мышечные боли	16 (26,7)	14 (23,3)	0,8333
<i>Лабораторные показатели</i>			
Гемоглобин, г/л	134,3220 (95% ДИ 129,5918–139,0522)	135,9167 (95% ДИ 131,3792–140,4541)	0,6323
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6214 (95% ДИ 4,4696–4,7732)	4,6520 (95% ДИ 4,4931–4,8109)	0,7003
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9468 (95% ДИ 5,9050–7,9887)	7,4361 (95% ДИ 6,3107–8,5615)	0,5201
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	211,2833 (95% ДИ 191,1642–231,4024)	216,1356 (95% ДИ 191,8794–240,3918)	0,8503
Общий белок, г/л	70,3682 (95% ДИ 68,7085–72,0278)	70,0322 (95% ДИ 68,4159–71,6485)	0,6100
АЛТ, Ед/л	33,9167 (95% ДИ 29,0413–38,7921)	33,6005 (95% ДИ 29,5025–37,6985)	0,7950
АСТ, Ед/л	36,7083 (95% ДИ 31,4462–41,9705)	33,8550 (95% ДИ 29,0118–38,6982)	0,4039
Билирубин общий, мкмоль/л	11,7629 (95% ДИ 10,3292–13,1965)	12,2296 (95% ДИ 10,5830–13,8763)	0,8686
Креатинин, мкмоль/л	101,6356 (95% ДИ 93,2157–110,0555)	95,0950 (95% ДИ 89,4519–100,7381)	0,2938
СРБ, мг/л	55,3823 (95% ДИ 42,6864–68,0782)	53,2669 (95% ДИ 39,0877–67,4462)	0,7099

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок.

(в относительном соотношении), длительность диареи (в абсолютном соотношении) и среднее количество эпизодов дефекации за период наблюдения в сутки (в абсолютном соотношении). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Популяция пациентов

В проспективное сравнительное исследование включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом: U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, согласно критериям включения/невключения. Средний возраст обследованных больных составил 42,0849 года (95% ДИ 40,0854–44,0844), в гендерном составе преобладали женщины (53,3%).

В общем пуле пациентов за период наблюдения диарея зарегистрирована у 21,7% госпитализированных больных (95% ДИ 14,2–29,1) со средней продолжительностью 4,6154 дня (95% ДИ 3,7910–5,4398). На момент госпитализации данный симптом наблюдался у 7,5% пациентов (95% ДИ 2,7–12,2). Токсигенная активность *C. difficile* зарегистрирована у 6 пациентов, которым дополнительно назначена специфическая терапия без исключения из протокола исследования. Длительность госпитализации в общем пуле пациентов составила 12,2083 дня (95% ДИ 11,8191–12,5976). У пациентов с диареей выявлена достоверная прямая корреляция между длительностью госпитализации и продолжительностью данного симптома ($r = 0,7192$, $p < 0,0001$); **рис. 2**.

Анализ эффективности в группах сравнения

Сформированные группы пациентов были сопоставлены по основным демографическим, клиническим, лабора-

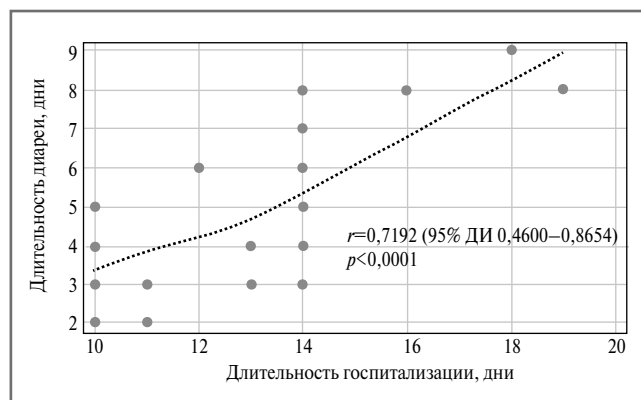


Рис. 2. Корреляция между длительностью госпитализации и продолжительностью диареи в общем пуле больных.

Fig. 2. Correlation between a hospital stay and diarrhea duration in the overall patient pool.

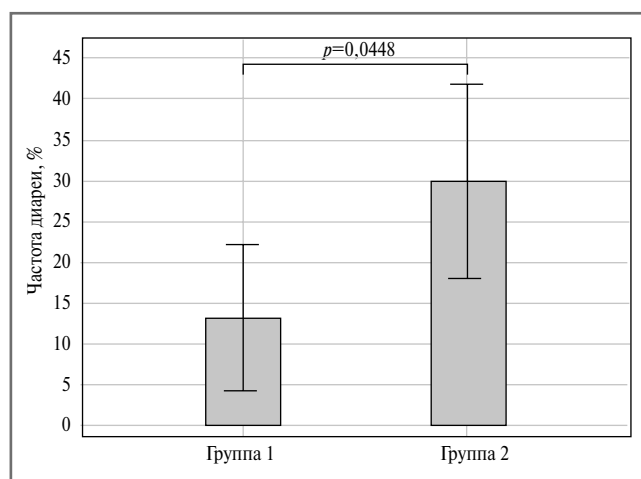


Рис. 3. Частота регистрации диареи в группах сравнения.

Fig. 3. Incidence of diarrhea in comparison groups.

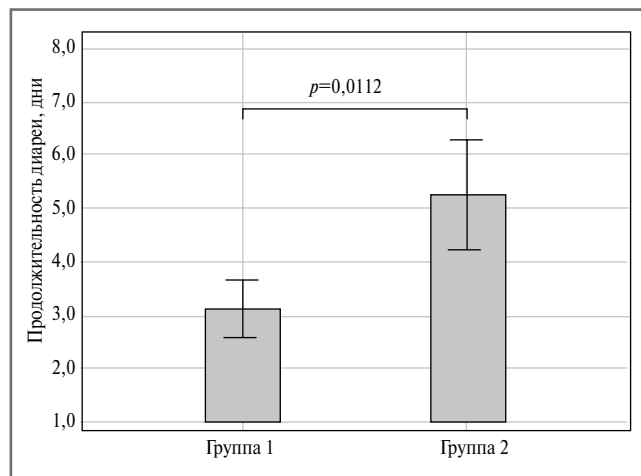


Рис. 4. Продолжительность диареи в группах сравнения.

Fig. 4. Duration of diarrhea in comparison groups.

торным и инструментальным данным (табл. 1). Профиль назначавшейся фармакотерапии также не имел достоверных различий между группами (табл. 2).

Частота регистрации диареи в 1-й группе составила 13,3% (95% ДИ 4,5–22,2), тогда как во 2-й группе – 30,0%

Таблица 2. Фармакотерапия в группах сравнения, абс. (%)

Table 2. Pharmacotherapy in comparison groups, n (%)

Класс препаратов	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=60)	Значимость различий (p)
Антибактериальные препараты	60 (100)	60 (100)	1,0000
Противовирусные препараты	28 (46,7)	24 (40,0)	0,5807
Антикоагулянты	56 (93,3)	53 (88,3)	0,3665
Глюкокортикостероиды	51 (85,0)	52 (86,7)	1,0000
Ингибиторы протонной помпы	20 (33,3)	25 (41,7)	0,4509
Муколитики	16 (26,7)	19 (31,7)	0,5551
Антигипертензивные препараты	6 (10)	10 (16,6)	0,4213
Гипогликемические препараты	2 (3,3)	5 (8,3)	0,4390

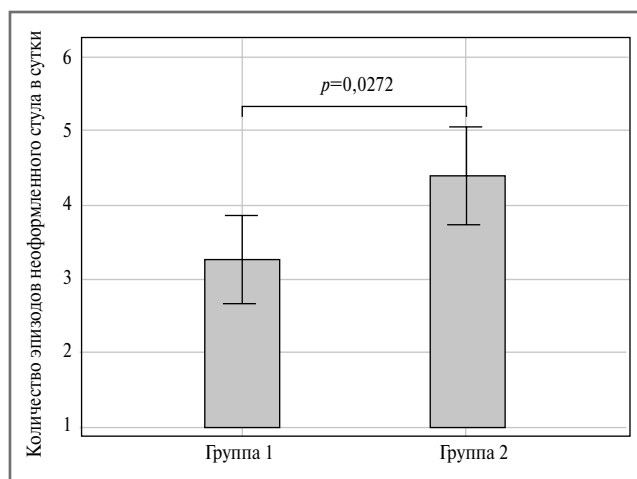


Рис. 5. Количество эпизодов неоформленного стула у пациентов с зарегистрированной диареей в группах сравнения.

Fig. 5. Number of loose stools in patients with reported diarrhea in comparison groups.

(95% ДИ 18,1–41,9) (рис. 3). Расчет относительного риска показал, что применение пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 способствует значимому снижению риска диареи у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, принимающих антибактериальную терапию (ОШ 0,3590, 95% ДИ 0,1421–0,9069; $p=0,0303$).

Во время исследования ни у одного пациента не зафиксировано нежелательных явлений на фоне приема пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 (Энтерол®, BIOCODEX, Франция).

Прецизионный анализ в сравниваемых группах продемонстрировал, что в группе пациентов, принимавших пробиотик *S. boulardii* CNCM I-745, отмечались достоверно меньшая продолжительность диареи и частота эпизодов неоформленного стула (рис. 4, 5). Так, в 1-й группе продолжительность диареи составила 3,1250 сут (95% ДИ 2,5892–3,6608), тогда как во 2-й группе – 5,2778 сут (95% ДИ 4,2290–6,3265). Среднесуточная частота эпизодов

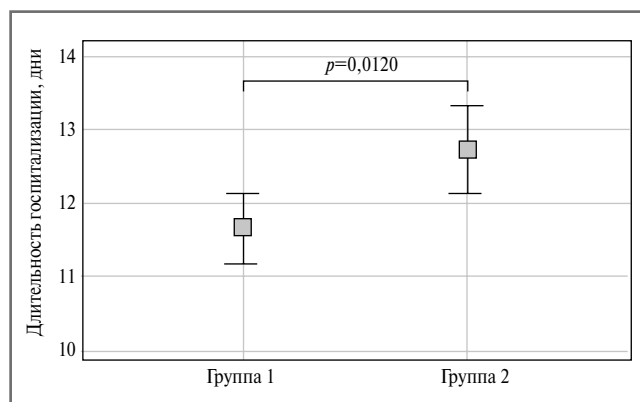


Рис. 6. Длительность госпитализации пациентов в группах сравнения.

Fig. 6. Duration of hospital stay of patients in comparison groups.

неоформленного стула у пациентов с диареей в 1-й группе составила 3,2500 (95% ДИ 2,6588–3,8412), что оказалось значительно ниже, чем во 2-й группе – 4,3889 (95% ДИ 3,7252–5,0525). Вторичная конечная точка – длительность госпитализации – также оказалась достоверно короче у пациентов 1-й группы, составив 11,6833 дня (95% ДИ 11,2042–12,1625) в сравнении со 2-й группой – 12,7333 дня (95% ДИ 12,1357–13,3309); **рис. 6.**

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусом SARS-CoV-2, которое наиболее часто может осложняться развитием вирусной пневмонии, способной индуцировать формирование острого респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности [23–25]. Заболевание в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако примерно у 15–20% пациентов могут отмечаться гастроэнтерологические проявления [10, 11]. Релевантность раннего выявления симптоматики со стороны ЖКТ у пациентов с COVID-19 подчеркивается результатами метааналитических работ, продемонстрировавших, что у лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечается повышенный риск неблагоприятного течения заболевания и развития осложнений [11, 26].

Диарея является одним из наиболее частых гастроэнтерологических проявлений COVID-19, распространенность которой в некоторых выборках фактически достигала 50% [12, 13]. Представляется, что патогенез данного симптома в рамках COVID-19 носит комплексный характер и обусловлен как цитопатическим воздействием вируса, так и ятрогенным влиянием (**рис. 7**) [1, 12, 13]. Поражение ЖКТ, индуцированное SARS-CoV-2, реализуется за счет прямого цитотоксического эффекта вируса, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, мальабсорбции триптофана в эпителии кишечника, а также нарушения микробиоты кишечника [27]. Ятрогенный генез развития диареи у пациентов с COVID-19 обусловлен применением антибактериальной терапии, используемой для лечения вторичных инфекций [28]. Известно, что применение антибактериальных препаратов приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное раз-

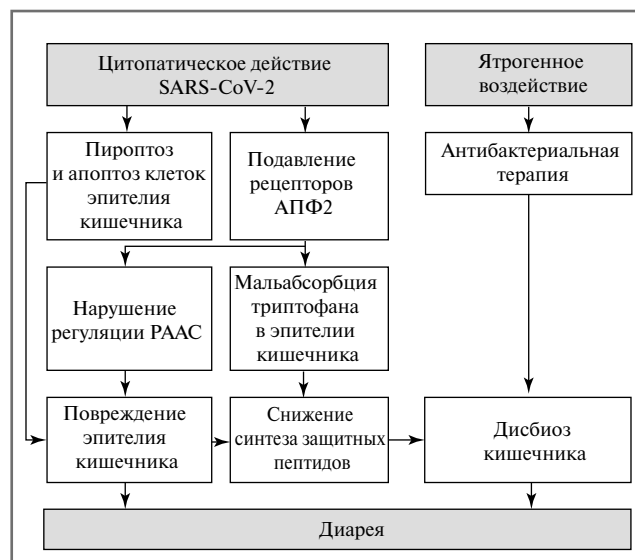


Рис. 7. Механизмы генеза диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Примечание. АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Fig 7. Diarrhea mechanisms in patients with novel coronavirus infection COVID-19.

нообразию, уменьшая абсолютное количество отдельных таксонов, а также нарушая колонизационную резистентность (защита от колонизации потенциально патогенными, например *Enterobacteriaceae*, или условно-патогенными, например *C. difficile*, *Candida* spp., организмами) [29–31]. Клиническими отражениями таких нарушений являются побочные явления антибактериальной терапии со стороны ЖКТ, включая диарею, частота развития которой может достигать 35% [29, 32]. В настоящий момент пробиотики рассматриваются как перспективное направление снижения риска развития диареи у пациентов, принимающих антибактериальные препараты [33].

Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию, способствует снижению частоты развития диареи (ОШ 0,3590, 95% ДИ 0,1421–0,9069) и ее тяжести в период госпитализации. В целом полученные результаты согласуются с данными нескольких метаанализов, демонстрирующих эффективность *S. boulardii* в рамках регресса риска антибиотикоассоциированной (включая *C. difficile*-ассоциированную) и острой диареи инфекционного генеза [17–21, 34]. Вместе с тем это первое исследование с применением *S. boulardii* CNCM I-745 в популяции пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Заключение

Таким образом, настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию, способствует снижению частоты развития диареи и ее тяжести в период госпитализации, а также длительности госпитализации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность своим уважаемым коллегам из Клинического

центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России за самоотверженный труд в борьбе с пандемией и за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Gratitude. The authors express their gratitude to our distinguished colleagues from the Clinical Center COVID-19 of the Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry for the selfless work in the fight against the pandemic and for the assistance provided in the conduct of this study.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола №01 заседания от 20.01.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Interuniversity local ethics committee (protocol No. 01 of 20.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КТ – компьютерная томография
ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI:10.1056/NEJMoa2001017
3. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: an overview. *J Chinese Med Assoc*. 2020;83(3):217-220. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000270
4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109(3):102433. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433
5. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Accessed: 31.07.2022.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82. DOI:10.7326/M20-0504
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239. DOI:10.1001/jama.2020.2648
9. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
10. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853-61 [Janushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):853-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200977
11. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-78. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
12. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2022;5(7):667-78. DOI:10.1016/j.humpath.2022.07.006
13. Ozkurt Z, Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases*. 2022;10(4):1140-63. DOI:10.12998/wjcc.v10.i4.1140
14. Maslennikov R, Poluektova E, Ivashkin V, Svistunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease – beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Auckl)*. 2021;53(5):348-60. DOI:10.1080/23744235.2021.1885733
15. Beaugerie L, Petit J-C. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):337-52. DOI:10.1016/j.bpg.2003.10.002
16. Mateen BA, Samanta S, Tullie S, et al. Diarrhoea and preadmission antibiotic exposure in COVID-19: a retrospective cohort study of 1153 hospitalised patients. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000593. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000593
17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):35-8 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Application

- of *Saccharomyces boulardii* in modern clinical practice. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):35-8 (in Russian)].
18. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2202. DOI:10.3748/wjg.v16.i18.2202
 19. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793-801. DOI:10.1111/apt.13344
 20. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, et al. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(4):395-410. DOI:10.1517/14712598.2012.664129
 21. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2018;5:124. DOI:10.3389/fmed.2018.00124
 22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 25.09.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 15 (22.02.2022). Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].
 23. Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: a meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol*. 2021;93(5):2740-68. DOI:10.1002/jmv.26836
 24. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clínica Española (English Ed)*. 2021;221(1):55-61. DOI:10.1016/j.rceng.2020.03.001
 25. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-20. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138577
 26. Mandal A, Konala VM, Adapa S, et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19 infection and its practical applications. *Cureus*. 2020;12(6):e8750. DOI:10.7759/cureus.8750
 27. Mitsuyama K, Tsuruta K, Takedatsu H, et al. Clinical features and pathogenic mechanisms of gastrointestinal injury in COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(11):3630. DOI:10.3390/jcm9113630
 28. Megyeri K, Dernovics Á, Al-Luhaibi ZII, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3208-22. DOI:10.3748/wjg.v27.i23.3208
 29. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect*. 2019;79(6):471-89. DOI:10.1016/j.jinf.2019.10.008
 30. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):66-72. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
 31. Ye Q, Shao X, Shen R, et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020:e12713. DOI:10.1111/hel.12713
 32. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician*. 2020;66(9):651-9.
 33. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. DOI:10.1002/14651858
 34. Tariq R, Yadav D, Tahir MW, et al. S136 Efficacy of *Saccharomyces boulardii* for prevention of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):S59-S60. DOI:10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2022



OMNIDOCTOR.RU