



## Эффективность синбиотика «Максифлор Максимум» для коррекции гастроинтестинальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19

Богданова Т. М., Калюта Т. Ю., Семенова В. А., Федонников А. С., Быкова А. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, 410012, Россия)

**Для цитирования:** Богданова Т. М., Калюта Т. Ю., Семенова В. А., Федонников А. С., Быкова А. П. Эффективность синбиотика «Максифлор Максимум» для коррекции гастроинтестинальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 103–110. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-103-110

### ✉ Для переписки:

**Богданова**

**Татьяна**

**Михайловна**

bogtanmih@mail.ru

**Богданова Татьяна Михайловна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

**Калюта Татьяна Юрьевна**, к.м.н., директор научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований (НОЦ КБМИ)

**Семенова Валерия Александровна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

**Федонников Александр Сергеевич**, д.м.н., доцент, директор института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины

**Быкова Анна Павловна**, к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

## Резюме

**Цель исследования** — оценить влияние биологически активной добавки «Максифлор Максимум» на выраженность диспепсии и показателей микробиоты толстой кишки у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и получавших лечение антибактериальными препаратами.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 60 пациентов с гастроэнтерологическими симптомами, перенесших новую коронавирусную инфекцию, получавших антибактериальные препараты не менее 7 дней для лечения осложнений COVID-19. Из них 30 человек составили группу «Лечение» и получали биологически активную добавку «Максифлор Максимум» в дозе 1 капсула в сутки курсом 4 недели. 30 человек наблюдались проспективно в группе «Контроль». Анализ субъективного статуса осуществляли с использованием русифицированного опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs). Всем пациентам выполнен анализ кала на дисбактериоз. Анкетирование и микробиологический тест выполнялись в первый день исследования, а также повторно через 10 и 30 дней.

**Результаты и обсуждение.** Выраженность гастроэнтерологических симптомов после 4 недель терапии «Максифлор Максимум» была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Отмечалось значительное субъективное улучшение самочувствия — снижение частоты абдоминальной боли, интенсивности диспепсии, нормализовалась частота стула ( $p < 0,05$ ).

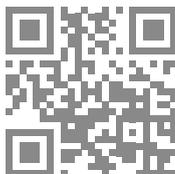
Зарегистрирована положительная динамика показателей кишечной микробиоты в группе «Лечение». Статистически значимо снизилось число условно-патогенных представителей микрофлоры и возрос пул полезных сапрофитов ( $p < 0,05$ ). В группе «Контроль» отмечалось отсутствие статистически значимой динамики состояния кишечной микробиоты.

**Заключение.** Динамика клиническо-лабораторных показателей, отражающих течение COVID-19, указывает на эффективность применения синбиотика «Максифлор Максимум» в качестве адъювантной терапии, и дает возможность рекомендовать его к использованию в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** дисбиоз, COVID-19, антибиотик-ассоциированная диарея, Максифлор Максимум, анализ кала на дисбактериоз

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TUKTDV



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-103-110>

# The efficacy of the Maxiflor Maximum synbiotic for the correction of gastrointestinal dysfunction in patients after COVID-19

T. M. Bogdanova, T. Yu. Kalyuta, V. A. Semenova, A. S. Fedonnikov, A. P. Bykova

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Razumovsky University), (112, Bolshaya Kazachya street, Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

**For citation:** Bogdanova T. M., Kalyuta T. Yu., Semenova V. A., Fedonnikov A. S., Bykova A. P. The efficacy of the Maxiflor Maximum synbiotic for the correction of gastrointestinal dysfunction in patients after COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 103–110. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-103-110

✉ *Corresponding author:*

**Tatiana M. Bogdanova**

bogtanmih@mail.ru

**Tatiana M. Bogdanova**, Candidate of Medical Science, assistant professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases; *ORCID: 0000-0002-9203-451X*

**Tatiana Yu. Kalyuta**, Candidate of Medical Science, Director of the Scientific and Educational Center for Clinical and Biomedical Research; *ORCID: 0000-0003-3172-0804*

**Valeriya A. Semenova**, assistant, Department of propaedeutics of internal diseases; *ORCID: 0000-0003-2262-3252*

**Aleksander S. Fedonnikov**, Doctor of Medical Science, assistant professor, Director of the Institute of Public Health, Public Health and Humanitarian Problems of Medicine; *ORCID: 0000-0003-0344-4419*

**Anna P. Bykova**, Candidate of Medical Science, assistant professor, Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology; *ORCID: 0000-0002-9421-5146*

## Summary

**The aim of the study:** to evaluate the effect of the Maxiflor Maximum dietary supplement on the severity of dyspepsia and colon microbiota in patients who had a new coronavirus infection and were treated with antibacterial drugs.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with gastrointestinal symptoms who had a novel coronavirus infection and received antibacterial drugs for at least 7 days to treat complications of COVID-19. Of these, 30 people made up the "Treatment" group and received the biologically active supplement "Maxiflor Maximum" at a dose of 1 capsule per day for 4 weeks. 30 people were observed prospectively in the Control group. Analysis of subjective status was carried out using the Russified Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) questionnaire. All patients underwent fecal analysis for dysbacteriosis. The questionnaire and microbiological test were performed on the first day of the study, and again after 10 and 30 days.

**Discussion.** The severity of gastroenterological symptoms after 4 weeks of "Maxiflor Maximum" therapy was statistically significantly lower than in the control group. There was a significant subjective improvement in well-being — a decrease in the frequency of abdominal pain, the intensity of dyspepsia, the frequency of stools normalized ( $p < 0.05$ ).

A positive dynamics of intestinal microbiota indicators was registered in the "Treatment" group. The number of opportunistic representatives of the microflora decreased statistically and the pool of beneficial saprophytes increased ( $p < 0.05$ ). In the "Control" group, there was a lack of statistically significant changes in the state of the intestinal microbiota.

**Conclusion.** The dynamics of clinical and laboratory parameters reflecting the course of COVID-19 indicates the effectiveness of using the Maxiflor Maximum synbiotic as an adjuvant therapy, and makes it possible to recommend it for use in the complex treatment of patients with a new coronavirus infection.

**Keywords:** dysbiosis, COVID-19, antibiotic-associated diarrhea, Maxiflor Maximum, fecal analysis for dysbacteriosis

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Роль микробиоты для жизнедеятельности организма нельзя переоценить. В настоящее время известно, что нормальные и полезные компоненты микробиоты – это лакто, бифидобактерии

и кишечные палочки *E. Coli*. Лактобактерии участвуют в пищеварении и повышают эффективность работы кишечника, снижают риск появления злокачественных опухолей и являются

естественными конкурентами болезнетворных микроорганизмов, попадающих в кишечник с пищей. Бифидобактерии также обеспечивают переваривание пищи и активное всасывание питательных веществ. Кишечные палочки – эшерихии (*E. Coli*), участвуют в синтезировании витаминов К и группы В.

Возникновению дисбактериоза могут способствовать нервно-психическими перегрузки, нерегулярное и несбалансированное питание, курение, чрезмерное потребление алкоголя, загрязнение окружающей среды, гиподинамия и низкая санитарная культура населения [1].

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется мультиорганными повреждениями легких, печени, почек, сердца и других органов [2–6]. Доказательством использования SARS-CoV-2 в качестве внелегочных «входных ворот» инфекции слизистой оболочки ЖКТ служит интрацеллюлярное обнаружение вирусного нуклеокапсидного белка в энтероцитах [7], наличие диспепсического синдрома у 20% больных COVID-19, существенное изменение состава микробиоты и снижение бактериального разнообразия, как в кишечнике, так и в легких [8, 9]. Не вызывает сомнения, что как сам факт инфицирования SARS-CoV-2, так и массивные лекарственные вмешательства, применяемые при лечении тяжелых форм этого заболевания, могут привести развитию поражений кишечника разной степени, вплоть до псевдомембранозного колита. Наиболее значимым клиническим проявлением желудочно-кишечных расстройств выступает диарейный синдром [10, 11, 12], осложнявший течение легочного варианта COVID-19 в 2–50% случаев. В большинстве же случаев диарея развивалась в период стационарного лечения на фоне проводимой антибактериальной терапии [13, 14]. Такая диарея определяется как три и более эпизода неоформленного стула в течение 2 или более последовательных развившихся на фоне или после приема антибактериальных препаратов (или в течение 4 недель после их отмены), чаще осмотического типа.

Все типы антибактериальных препаратов представляют различные по своему механизму риски для возникновения антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [15]. Проявления ААД могут включать легкую диарею, лихорадку, боль в животе, вздутие живота, повышенное количество лейкоцитов или токсический мегаколон, токсический шок, полиорганную дисфункцию и даже смерть [16]. Вследствие тяжелых нарушений кишечной флоры, тяжелобольные пациенты часто становятся мишенью для патогенных представителей флоры, таких как *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. При этом многие факторы, такие как продолжительность применения антибиотиков, комбинированное применение антибиотиков,

пожилой возраст и уровень сывороточного альбумина, связаны с возникновением ААД [17, 18]. Наибольшей агрессивностью в плане воздействия на флору кишечника и ААД обладают противогрибковые препараты, бета-лактамы [15, 17, 19], а также цефалоспорины являются серьезными предрасполагающими факторами для развития ААД [20]. Сообщения в литературе указывают на то, что продолжительность воздействия антибиотиков и продолжительность пребывания в стационаре являются факторами риска развития ААД, особенно когда курс лечения длится более 3 дней и используются вместе два или более антибактериальных препарата [21, 22]. Существуют данные о том, что длительность применения ингибиторов протонной помпы была связана с ААД у пациентов, получавших монотерапию антимикробными средствами [23, 24].

Проведен ряд исследований, направленных на коррекцию и поддержание гомеостаза кишечной микробиоты при помощи применения многокомпонентных про-, пре-, метабиотиков и их комбинаций, основываясь на изученных иммунных и неиммунных (барьерных) эффектах воздействия на организм. В частности, к иммунным эффектам относят способность пробиотиков регулировать местный и системный цитокиновый профиль, повышать продукцию секреторного иммуноглобулина А и активность макрофагов, тем самым улучшая функционирование оси «кишечник – легкие». Показано, что пробиотики ограничивают доступность кишечных эпителиоцитов для энтеропатогенов посредством прямого антагонизма, конкурентного исключения рецепторов связывания, косвенного воздействия на комменсальные микроорганизмы и борьбы за питательные вещества [25]. Результаты многочисленных исследований дают основание для включения в качестве альтернативных методов лечения больных COVID-19 пробиотических штаммов, включающие бифидобактерии, лактобациллы и антимикробные пептиды для предупреждения инфицирования, прогрессирования заболевания, профилактики возникновения осложнений, ускорения восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции [26, 27].

В настоящей работе было апробировано применение «Максифлор Максимум» (БАД, синбиотик), ВИТАМЕР, ООО (Россия) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выписанных с отрицательным тестом на КОВИД в течение 7–14 дней до момента включения, прошедших терапию антибактериальными препаратами на протяжении не менее 7 дней по поводу осложнений коронавирусной инфекции и завершивших терапию за 3–14 дней до момента включения в исследование. Пациенты находились под наблюдением с апреля по ноябрь 2022 года.

## Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

МЗ РФ и проводилось в период с апреля по ноябрь 2022 г. на базе научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований

(НОЦ КБМИ) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. Разумовского Минздрава России.

Критерии включения в исследование: пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, выписанные с отрицательным тестом на COVID-19 в течение 7–14 дней до момента включения, прошедшие терапию антибактериальными препаратами на протяжении не менее 7 дней по поводу осложнений коронавирусной инфекции, завершившие терапию за 3–14 дней до момента включения в исследование и имеющие нарушение пищеварения ввиду субъективных проявлений по шкале GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) равной или более 3 баллов, возраст 18 лет и старше, подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: наличие известной ВИЧ-инфекции, гепатит В, С, заболевания, требующие применения гормональных препаратов и цитостатиков, онкологическая патология с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, беременность и период грудного вскармливания, острые инфекционные заболевания, хроническая болезнь почек, требующая гемодиализа, проведение химиотерапии, участие в клинических испытаниях на момент включения в исследование, противопоказания к применению БАД «Максифлор Максимум», наличие каких-либо показаний для продолжения терапии антибактериальными препаратами.

Всего в исследование было 60 пациентов, из них 30 человек наблюдались проспективно в рукаве «исследование реальной клинической практики» («Контроль»-группа), а 30 – в рукаве «лечения» («Лечение»-группа). В группе «Контроль» средний возраст пациентов составил  $53,12 \pm 8,9$  лет, 54% мужчин, 46% женщин. Средняя продолжительность приёма антибиотиков до включения в исследование была  $10,1 \pm 4,1$  дней, при этом большая часть пациентов принимала цефтриаксон (95%), один пациент – левофлоксацин, один – амоксициллин, трое – меропенем/левофлоксацин. В группе пациентов, получавших терапию, средний возраст составил  $52,43 \pm 9,1$  лет, состав группы по полу был следующим: 56% мужчин, 46% женщин. Средняя продолжительность приёма антибиотиков составила  $9,7 \pm 3,6$  дней, при этом большая часть пациентов принимала цефтриаксон (99%), один пациент – левофлоксацин.

В группе «Контроль» лечащими врачами на протяжении периода наблюдения не были назначены про- или пребиотики. Пациентам группы «Лечение» назначен препарат «Максифлор Максимум» (пр-

ВИТАМЕР, ООО (Россия), регистрационное удостоверение № KZ.16.01.98.003.R.000520.06.21), зарегистрированный в России в качестве биологически активной добавки (синбиотик) – пробиотик (бифидо- и лактобактерии) и пребиотик (фруктоолигосахариды). Был рекомендован прием по 1 капсуле/сут. в течение 4 недель в соответствии с инструкцией по применению (<https://www.vidal.ru/drugs/maxiflor-maximum>).

Всем пациентам выполнялась оценка клинических симптомов по опроснику GSRS ([https://rehabbase.ru/?page\\_id=1657](https://rehabbase.ru/?page_id=1657)) в момент включения в исследование (в группе «Лечение» – до начала терапии), через 10 и 30 дней спустя. Он состоит из 15 пунктов, преобразуемых в 6 шкал отдельных синдромов: абдоминальный болевой, рефлюкс-синдром, диспептический, диарейный, синдром запоров и общий балл. Выраженность клинических проявлений каждого синдрома определяется в баллах от 1 до 7, где 1 – отсутствие симптомов, 7 – очень сильно беспокоящие симптомы. Русскоязычная версия опросника (Международный Центр исследований качества жизни, Санкт-Петербург, 1998) признана надежной, валидной и чувствительной, рекомендована для проведения популяционных исследований качества жизни в гастроэнтерологии у жителей России. Минимальное количество 15 баллов – ничего не беспокоит, 105 баллов – очень сильный дискомфорт [28].

Также в 1-й день исследования в группе «Контроль» и до начала терапии в группе «Лечение», а также спустя 10 и 30 дней проводился анализ кала на дисбактериоз в лаборатории ООО «КДЛ ДОМОДЕДОВО-ТЕСТ» (г. Саратов). Для статистической обработки использован коэффициент (n), присваиваемый результату анализа на содержание той или иной группы бактерий, где n – это степень числа КОЕ на 1 грамм фекалий (например, для результата менее 10 в 3 степени использовался относительный балл  $n=3$ ).

Статистическая обработка данных произведена при помощи лицензионных программных пакетов Excel MS Office (правообладатель лицензии – НОЦ КБМИ ФГБОУ ВО СГМУ им. Разумовского МЗ РФ) и Statistica for Windows, v.6 (StatSoft, США) с применением параметрических и непараметрических критериев с использованием критерия Краскела-Уоллиса, критерия знаковых рангов Уилкоксона, t-критерия Стьюдента, в том числе двусторонние варианты статистических тестов для сравнения связанных групп данных. Установленный уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

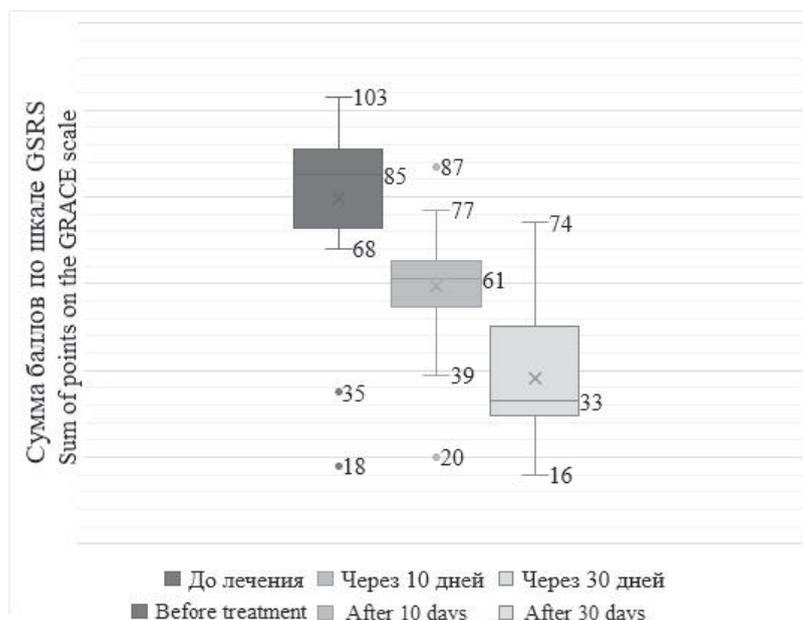
## Результаты и их обсуждение

В группе «Контроль» были выявлены исходно выраженные симптомы нарушения пищеварения по шкале GSRS, сопоставимые с таковыми у группы «Лечение», получавшей терапию «Максифлор Максимум».

В набранной скрининговой группе из 60 пациентов, клинические симптомы поражения ЖКТ после приема антибиотиков в динамике (через 2–4 недели после окончания антибактериальной

терапии) были выявлены у 47%. Согласно опроснику GSRS, у пациентов оценивались 5 шкал-симптомов: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диспептический синдром, синдром запоров, диарейный синдром. Болевой синдром в области живота отмечен у 67%, причем 28% он беспокоил умеренно по опросу, т.е. соответственно не более 2 раз в неделю, однако 39% отмечали сильное беспокойство, т.е. данный синдром определялся

**Рисунок 1.** Динамика выраженности гастроэнтерологических симптомов у пациентов группы «Лечение» по данным опросника GSRS  
**Figure 1.** Dynamics of severity of gastroenterological symptoms in patients of the “Treatment” group according to the GSRS questionnaire



у них более 3–4 раз в неделю, а у многих пациентов ежедневно. Около 56% пациентов отмечали появление изжоги, отрыжка кислым беспокоила 34%, горьким – 23%. Тошнота беспокоила 42%, из них 30% она беспокоила умеренно, а 12% отмечали сильное беспокойство. Урчание в животе отмечали 30%, 12% данный симптом беспокоил умеренно, однако 18% отметили сильное беспокойство. Чувство распирания, переполнения, вздутие живота отметили 12%, 10% и 8% соответственно. Учащение стула было отмечено у 18%, причем 2% пациентов отмечали умеренное беспокойство, но 16% сильное.

Средний балл после окончания 2-х недельной терапии составил 61,57±16,34, а после 4-х недельной терапии – 38,07±12,54, (p=0,000) (рис. 1). В группе «Контроль» общий балл оставался высоким – на уровне 65,87±5,191 на стартовом визите и сохранялась на уровне 64,83±4,778 через 30 дней от включения в исследование.

В группе «Лечение» отмечалось значительное субъективное улучшение самочувствия – общее снижение баллов субъективных симптомов дискомфорта со стороны ЖКТ составило 54,0%, т.е.

выраженность проявлений негативных симптомов уменьшилась более, чем в два раза.

Оценка качества жизни по опроснику GSRS проводилась трехкратно: исходно (до лечения), а также через 10 и через 30 дней от начала проводимой терапии. При сравнении групп между собой было выявлено, что пациенты при включении были сопоставимы между собой. Уже на 10 день терапии субъективно отмечалось снижение выраженности абдоминальной боли, урежение частоты стула у пациентов с диареей и увеличение его при запорах. Через 4 недели лечения «Максифлор Максимум» статистически значимо снизилось число баллов во всех группах гастроэнтерологических симптомов по шкале GSRS (табл. 1.)

Согласно подсчету среднего балла по шкале GSRS «Шкала суммарного измерения» в обеих группах, в процессе лечения новой коронавирусной инфекции антибактериальными препаратами у пациентов часто наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. С целью коррекции проявлений со стороны ЖКТ считается целесообразным назначение пре- и пробиотиков, а также разработка инновационных технологий

**Таблица 1.**

Оценка динамики клинических симптомов в группе «Лечение» по опроснику GSRS

**Примечание:**

\* статистически значимое различие с показателями до лечения (p<0,05, критерий знаковых рангов Уилкоксона);

\*\* статистически значимое различие с показателями через 10 дней, (p<0,05, критерий знаковых рангов Уилкоксона).

Средний общий балл по GSRS	Группа “Лечение”, n = 30			p-уровень значимости
	До лечения	Через 10 дней	Через 30 дней	
Абдоминальная боль	9,03±1,27	6,9±1,20*	4,03±1,43**,**	P <sub>1-2</sub> = 1,177e <sup>-6</sup> P <sub>1-3</sub> = 5,431e <sup>-8</sup> P <sub>2-3</sub> = 3,72e <sup>-08</sup>
Рефлюкс-синдром	9,13±1,70	10,8±2,10	5,87±1,52**,**	P <sub>1-3</sub> = 3,888e <sup>-6</sup> P <sub>2-3</sub> = 9,519e <sup>-7</sup>
Диарейный синдром	15,13±1,41	11,4±1,91*	6,69±1,83**,**	P <sub>1-2</sub> = 9,266e <sup>-5</sup> P <sub>1-3</sub> = 1,473e <sup>-12</sup> P <sub>2-3</sub> = 4,254e <sup>-7</sup>
Диспептический синдром	14,4±3,27	14,8±2,31	9,6±1,79**,**	P <sub>1-3</sub> = 8,256e <sup>05</sup> P <sub>2-3</sub> = 5,433e <sup>-10</sup>
Синдром запоров	8,5±2,22	6,6±1,69*	4,13±0,90**,**	P <sub>1-2</sub> = 2,75e <sup>-5</sup> P <sub>1-3</sub> = 0,00033 P <sub>2-3</sub> = 7,175e <sup>11</sup>

**Таблица 2.**  
Динамика изменений сапрофитных бактерий в группах «Лечение» и «Контроль» по результатам бактериологического исследования кала на дисбактериоз.

Группа полезных сапрофитов микробиоты, (10 <sup>n</sup> КОЕ/г фекалий = n)	Группа «Лечение», n = 30				Группа «Контроль», n = 30			
	До начала лечения	Через 30 дней	p-уровень значимости	Доля увелич-я, %	1-й день исслед-я	Через 30 дней	p-уровень значимости	Доля снижения, %
Лактообактерии	4,20±0,71	7,27±0,82*	0,00	73	4,50±1,04	3,90±0,75	1,00	13,3
Бифидобактерии	5,57±1,45	9,17±0,64*	0,00	64,6	5,40±1,54	4,97±1,32	1,00	9,2
<i>E. Coli</i> типичные	3,10±1,02	6,93±1,23*	0,00	123,5	3,10±0,99	3,10±0,99	0,76	0

**Примечание:**  
\* статистически значимое различие с показателями до лечения (p<0,05, критерий знаковых рангов Уилкоксона).

прогнозирования нежелательных эффектов после приема антибактериальных препаратов при лечении новой коронавирусной инфекции, что позволит повысить эффективность диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе.

В табл. 2 представлена динамика изменений сапрофитных бактерий в группах «Лечение» и «Контроль» по результатам бактериологического исследования кала на дисбактериоз.

В группе «Лечение» отмечались положительные сдвиги в концентрации сапрофитных бактерий. Так, число КОЕ лактобактерий увеличилось на 73%, бифидобактерий – на 64,6, а типичных *E. Coli* – более чем в 2 раза – 123%. В группе «Контроль», не зарегистрирована динамика по типичным *E. Coli*. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению числа лакто- и бифидобактерий.

В табл. 3 представлены динамические изменения условно-патогенного компонента кишечной микробиоты по результатам бактериологического исследования кала на дисбактериоз в группах «Лечение» и «Контроль».

В группе «Лечение» отмечалась положительная динамика в течение 4 недель по всем показателям микробиологического статуса анализа кала на дисбактериоз при оценке динамики

числа условно-патогенных бактерий в группе (p = 0,000, критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных парных выборок). При анализе уровня энтерококков на фоне терапии препаратом «Максифлор Максимум» отмечался достоверный (p=0,000, Критерий Уилкоксона) прирост уровня энтерококков в относительных единицах с 3,70±0,7 до 6,63±0,8, что считается положительными сдвигами микробиоты. По данным некоторых исследователей, энтерококки участвуют в переработке углеводов, в производстве витаминов, а также играют роль в создании местного иммунитета (в кишечнике) [14, 15]. Одновременно с этим отмечалось статистически значимое снижение числа бактерий, ассоциированных с патологическими изменениями микробиоты: клостридий, стафилококков, лактозонегативных *E. Coli*, неферментирующих бактерий *Pseudomonas Aeruginosa*, грибов рода *Candida*. Гемолитические *E. Coli* и *Staphylococcus aureus* в анализах наблюдаемых нами пациентов не были обнаружены. Выраженное снижение уровня всех видов условно-патогенных бактерий и грибов за короткий промежуток времени свидетельствует о быстром достижении эффекта при применении препарата «Максифлор Максимум».

**Таблица 3.**  
Динамические изменения условно-патогенного компонента кишечной микробиоты по результатам бактериологического исследования кала на дисбактериоз в группах «Лечение» и «Контроль»

Условно-патогенный микробиоты, (10 <sup>n</sup> КОЕ/г фекалий=n)	Группа «Лечение», n = 30				Группа «Контроль», n = 30			
	До начала лечения	Через 30 дней	p-уровень значимости	Доля увелич-я, %	1-й день исслед-я	Через 30 дней	p-уровень значимости	Доля снижения, %
<i>Klebsiella spp</i>	4,23±0,62	2,6±0,49*	0,00	38,5	4,4±0,62	4,17±0,64	0,235	5,3
<i>Citrobacter spp</i>	3,53±0,81	2,4±0,49*	0,00	32,0	3,43±0,67	3,10±0,71	0,086	9,6
<i>Proteus spp</i>	4,23±0,97	2,43±0,5*	0,00	42,3	4,67±1,02	4,13±0,86	0,09	11,6
<i>Enterobacter spp</i>	4,1±0,88	2,5±0,5*	0,00	39,0	4,23±0,81	4,23±1,00	0,974	–
Энтерококки	3,70±0,8	6,63±0,89*	0,00	79,1	3,73±0,94	3,53±0,86	1,0	5,5
Клостридии	5,27±0,52	4,03±1,2*	0,00	23,5	5,17±0,37	5,20±0,55	1,0	–
Энтеробактерии патогенные	0[0;2]	0	0,1	–	0	0[0;2]	–	–
<i>E. Coli</i> лактозонегативные	4,63±0,96	2,77±0,5*	0,00	59,2	4,87±0,73	4,43±0,93	–	9,1
<i>E. Coli</i> гемолитические	0	0	1,00	–	0	0	1,0	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1,00	–	0	0	1,0	–
Другие стафилококки	3,70±0,75	2,40±0,5*	0,00	35,1	3,77±0,67	3,77±0,89	1,0	–
Неферментирующие бакт <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	4,10±0,71	2,67±0,6*	0,00	34,8	4,30±0,65	4,10±0,71	0,22	4,7
Грибы <i>Candida</i>	3,57±0,56	2,40±0,56	0,00	32,7	3,87±0,77	3,63±0,55	0,15	6,3

**Примечание:**  
\* статистически значимое различие с показателями до лечения (p<0,05, критерий знаковых рангов Уилкоксона).

В группе контроля не зарегистрировано значимой динамики по числу бактерий и грибов условно-патогенного компонента микробиоты, за исключением небольшого прироста уровня энтеробактерий (на 14%).

Нежелательные явления оценивались как возникновение новых симптомов, аллергических

реакций, других изменений в состоянии здоровья на фоне терапии. Таких проявлений не было отмечено ни у кого из пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости «Максифлор Максимум» у всех лиц с проявлениями дискомфорта со стороны ЖКТ, ассоциированного с применением антибактериальной терапии.

## Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что применение препарата «Максифлор Максимум» на протяжении 4 недель приводило к достоверным положительным изменениям микробиоты кишечника у пациентов, у которых применялись антибиотики группы цефалоспоринов в связи с развитием осложнений коронавирусной инфекции, отмечалась дальнейшая положительная динамика на протяжении 4 недель в оценке качества жизни по результатам опросника GSRS.

В соответствии с рекомендациями Минздрава России, пробиотики должны применяться при ряде состояний, ассоциированных с нарушением микрофлоры ЖКТ. БАД «Максифлор Максимум» является эффективным средством восстановления микрофлоры кишечника, которое показало своё положительное влияние на уменьшение субъективных неприятных симптомов – проявлений нарушений функций ЖКТ, а также хорошую переносимость.

## Литература | References

1. Wang Y. R., Richter J. E., Dempsey D. T. Trends and Outcomes of Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):51–8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b975b8.
2. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
3. Liu C., Jiang Z. C., Shao C. X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020 Feb 20;28(2):148–152. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2020.02.003.
4. Gromova O. A., Torshin I. Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(3):125–133. (In Russ.) doi 10.17116/profmed202023031131.  
Громова О. А. Торшин И. Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина.* 2020;23(3):125–133. doi 10.17116/profmed202023031131.
5. Stefanyuk O. V., Lazebnik L. B. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;175(3):4–9. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–4–9.  
Стефанюк О. В., Лазебник Л. Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;175(3):4–9. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–4–9.
6. Temporary guidelines [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 17 (14.12.2022); 260 p (in Russ.)  
Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 17 (14.12.2022); 260с.
7. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
8. Gao Q. Y., Chen Y. X., Fang J. Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020 Mar;21(3):125–126. doi: 10.1111/1751–2980.12851.
9. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
10. D'Amico F., Baumgart D. C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;18(8):1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
11. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020 Dec;226:57–69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
12. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun; 27(23): 3208–3222. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
13. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020 Jun; 69(6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321013.
14. Zeppa S. D., Agostini D., Piccoli G., et al. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov;10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
15. Tian C. F., Su B. Y., Li Y. J. et al. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci.* 2016 Sep;29 (5 Suppl):1805–1810.
16. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014 Dec; 20(47): 17788–17795. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17788.
17. D'Souza A. L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C. J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002 Jun;324(7350):1361. doi: 10.1136/bmj.324.7350.1361.

18. McFarland L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008 Oct;3(5):563–78. doi: 10.2217/17460913.3.5.563.
19. Zhang Y., Sun J., Zhang J. et al. Enzyme Inhibitor Antibiotics and Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit.* 2018 Dec;24:8781–8788. doi: 10.12659/MSM.913739.
20. Puri B. K., Hak karainen-Smith J.S., Monro J. A. The potential use of cholestyramine to reduce the risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhoea in patients receiving long-term intravenous ceftriaxone. *Med Hypotheses.* 2015 Jan;84(1):78–80. doi: 10.1016/j.mehy.2014.11.020.
21. Ruiter-Ligeti J., Vincent S., Czuzoj-Shulman N., Abenheim H. A. Risk Factors, Incidence, and Morbidity Associated With Obstetric Clostridium difficile Infection. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):387–391. doi: 10.1097/AOG.0000000000002422.
22. Videlock E. J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(12):1355–69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.
23. Ma H., Zhang L., Zhang Y. et al. Combined administration of antibiotics increases the incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 1047–1054. doi: 10.2147/IDR.S194715.
24. Howell M. D., Novack V., Grgurich P. et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med.* 2010 May;170(9):784–90. doi: 10.1001/archinternmed.2010.89.
25. Conte L., Maurizio Toraldo D. Targeting the gut–lung microbiota axis using a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1753466620937170. doi: 10.1177/1753466620937170.
26. Bradley K. C., Finsterbusch K., Schnepf D. et al. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Rep.* 2019 Jul;28(1):245–256.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.105.
27. Benedetta B., Vincenzo C., Erasmo N. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr.* 2021 May;72(3):293–299. doi: 10.1080/09637486.2020.1807475.
28. Shklyayev A. E., Gorbunov Y. V. The use of specific and non-specific questionnaires to assess quality of life in patients with functional disorders of intestine. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016;6(4):53–57. (In Russ.) doi: 10.20514/2226–6704–2016–6–4–53–57.  
Шкляев А. Е., Горбунов Ю. В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. *Архивъ внутренней медицины.* 2016;6(4):53–57. doi: 10.20514/2226–6704–2016–6–4–53–57.