



Бифидумбактерин форте в лечении острых вирусных гепатитов

Жданович Л. Г., Мартынов В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, (ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия)

Для цитирования: Жданович Л. Г., Мартынов В. А. Бифидумбактерин форте в лечении острых вирусных гепатитов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(7): 18–23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-18-23

✉ Для переписки:

Жданович

Людмила

Геннадьевна

Pyatovaluda@mail.ru

Жданович Людмила Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии

Мартынов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии

Резюме

Актуальность. У больных острыми вирусными гепатитами А и В создаются благоприятные условия для развития дисбактериоза. В результате этого увеличивается токсическая нагрузка на печень. Для эффективного лечения острых вирусных гепатитов А и В необходимо обследование на кишечный дисбактериоз до, и после лечения и последующая коррекция выявленных нарушений.

Цель исследования. Изучить клиническое течение, функциональное состояние печени, микрофлору кишечника у больных острыми вирусными гепатитами А и В и эффективность применения бифидумбактерина форте для коррекции микрофлоры кишечника.

Материалы и методы. В работе использованы клиничко-лабораторные данные 54 больных ОВГА и ОВГВ. Основная группа пациентов, получала бифидумбактерин форте на фоне базисной терапии.

Пациенты группы сравнения находились на традиционной терапии. Клинические, биохимические, бактериологические показатели наблюдали до начала терапии и через 15 дней после ее начала, серологические маркеры — при поступлении.

Результаты. На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы исчезновение интоксикации, вялости, слабости, болевого синдрома, нормализация размеров печени наблюдались в более ранние сроки, в сравнении с контрольной группой.

Достоверно раньше исчезли симптомы нарушения пигментного обмена: желтушность кожных покровов, зуд кожи, изменения окраски мочи и кала.

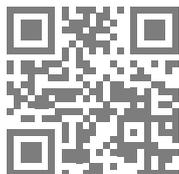
Динамическое исследование печёночных проб продемонстрировало более быстрое обратное развитие биохимических нарушений функционального состояния печени у больных, получавших в составе комплексного лечения бифидумбактерин форте.

Заключение. Применение у больных острыми вирусными гепатитами А и В бифидумбактерина форте на фоне базисного лечения положительно влияет на некоторые клинические проявления, биохимические показатели, отдельные составляющие микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит А, острый вирусный гепатит В, микробиоценоз кишечника, пробиотики, бифидумбактерин форте

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QJAHRC





Bifidumbacterin forte in the treatment of acute viral hepatitis

L.G. Zhdanovich, V.A. Martynov

Ryazan State Medical University, (9, Vysokovoltnaya street, Ryazan, 390026, Russia)

For citation: Zhdanovich L. G., Martynov V. A. Bifidumbacterin forte in the treatment of acute viral hepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(7): 18–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-18-23

✉ *Corresponding author:*

Ludmila G. Zhdanovich

Pyatovaluda@mail.ru

Ludmila G. Zhdanovich, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and phthisiology; *ORCID: 0000-0001-5955-8074, SPIN: 3286-3200*

Vladimir A. Martynov, doctor of medical science, professor, the Head of the Department of Infectious Diseases and phthisiology; *ORCID: 0000-0002-0117-0613, SPIN: 2378-4380*

Summary

Relevance. In patients with acute viral hepatitis A and B, favorable conditions are created for the development of dysbacteriosis. As a result, the toxic load on the liver increases. For effective treatment of acute viral hepatitis A and B, it is necessary to examine for intestinal dysbiosis before and after treatment and subsequent correction of identified disorders.

Aim. To study the clinical course, functional state of the liver, intestinal microflora in patients with acute viral hepatitis A and B and the effectiveness of using bifidumbacterin forte for the correction of intestinal microflora.

Materials and methods. The work used clinical and laboratory data from 54 patients with acute viral hepatitis A and B. The main group of patients received bifidumbacterin forte against the background of basic therapy.

Patients in the comparison group were on traditional therapy. Clinical, biochemical, bacteriological parameters were observed before the start of therapy and 15 days after its start, serological markers — upon admission.

Results. During the therapy, in patients of the main group, the disappearance of intoxication, lethargy, weakness, pain, and normalization of liver size were observed earlier in comparison with the control group.

Symptoms of pigment metabolism disorders disappeared significantly earlier: yellowness of the skin, itching of the skin, changes in the color of urine and feces.

A dynamic study of liver tests demonstrated a more rapid reverse development of biochemical disorders of the functional state of the liver in patients who received bifidumbacterin forte as part of complex treatment.

Conclusion. The use of bifidumbacterin forte in patients with acute viral hepatitis A and B against the background of basic treatment has a positive effect on some clinical manifestations, biochemical parameters, and individual components of the intestinal microflora.

Keywords: acute viral hepatitis A, acute viral hepatitis B, intestinal microbiocenosis, probiotics, bifidumbacterin forte

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

Известно, что при вирусных гепатитах создаются благоприятные условия для изменения микробиоценоза кишечника. На этом фоне становится возможным формирование разнообразной функциональной патологии ЖКТ. В связи с этим актуален вопрос о необходимости включения в комплексную терапию вирусных гепатитов биопрепаратов, с целью интенсификации базисной терапии и профилактики «постинфекционных» нарушений ЖКТ [1–4].

Известно, что вирусы гепатита, вызывают повреждение гепатоцитов, нарушение функции печени, поджелудочной железы и как следствие нарушается микробиоценоз кишечника. Как и при

других заболеваниях печени, у этих пациентов повышается уровень эндотоксинов в плазме крови из-за изменений в микробиоте кишечника [5, 6].

Нарушения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника снижают его детоксикационную функцию и увеличивают токсическую нагрузку на печень, что негативно влияет на развитие основного патологического процесса [7, 8].

Для результативного лечения гепатита необходимы как коррекция микрофлоры кишечника, так и восстановление поврежденных клеток печени [9, 10, 11].

Для ускорения восстановления гепатоцитов также возможно применение пробиотиков,

содержащих бифидо- и лактобактерии, которые эффективно корректируют дисбактериоз и восстанавливают функциональное состояние печени [12–15].

Цели исследования: изучить клиническую эффективность бифидумбактерина форте на фоне базисной терапии ОВГА и ОВГВ и сравнить с эффективностью комплексной терапии.

Материалы и методы

Клиническую эффективность бифидумбактерина форте в суточной дозе – 15 доз устанавливали на основании сопоставления динамики основных клинических синдромов ОВГ, биохимических показателей, характеризующих функцию печени, и микрофлоры кишечника в двух группах больных, основной и контрольной. Основная группа больных (14), из них ОВГА (7) и ОВГВ (7), получала бифидумбактерин форте по 15 доз в сутки в 3 приема за 30 минут до еды на фоне базисной терапии (диета, пероральное либо при необходимости парентеральное введение растворов, сорбенты, симптоматические средства). Препарат назначался главным образом на 4–6 день желтухи. Общая продолжительность лечения составила 15 дней. Группа сравнения включала больных ОВГА (24) и ОВГВ (16), получавших традиционную терапию.

Выбор лечения был обусловлен способностью бифидумбактерина форте нормализовать микрофлору кишечника.

Основная группа больных и группы сравнения были сопоставимы по возрастному-половому составу, тяжести течения, основным клиническим проявлениям и срокам начала лечения

Результаты исследования

Применение бифидумбактерина форте в сочетании с общепринятой базисной терапией не вызывало осложнений и побочных реакций – аллергических, послабляющего эффекта.

О клинической эффективности пробиотика можно было судить по продолжительности основных клинических симптомов заболевания у больных с ОВГА и ОВГВ, получавших и не получавших бифидумбактерин форте. Отмечено, что у пациентов с ОВГА основной группы иктеричность кожи исчезала достоверно раньше в среднем на $8,57 \pm 1,21$ день лечения, чем в контрольной группе – в среднем на $13,46 \pm 0,84$ день лечения. Такая же закономерность прослеживалась у больных ОВГВ (соответственно по группам на $12,57 \pm 2,03$ и $18,25 \pm 0,65$ дни лечения), результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Влияние терапии пробиотиком на биохимические показатели у больных ОВГА и ОВГВ оценивалось по динамике их значений в связи с лечением, результаты представлены в таблицах 3 и 4.

У пациентов с ОВГА основной группы после лечения наблюдались достоверно более низкие значения непрямого билирубина, чем в контрольной группе. Показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, холестерина, протромбина

Задачи. Определить клинико-лабораторную эффективность терапии бифидумбактеринумом форте у больных острыми вирусными гепатитами А и В на фоне базисной терапии при помощи динамического наблюдения за клиническими, биохимическими показателями и состоянием кишечной микрофлоры.

Всем больным ОВГ при поступлении, проводились общеклинические, биохимические, серологические исследования и дополнительно бактериологический анализ кала. Биохимическое исследование крови проводили с определением уровня общего билирубина и его фракций, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, протромбина, общего белка и его фракций, с динамической их оценкой по показаниям, с использованием общепринятых методов лабораторной диагностики.

Серологические маркеры HAV и HBV инфекций: анти – HAVIgM, анти – HAVIgG, HBsAg, HBeAg, анти – HBe, анти – HbcorIgM определяли методом ИФА.

Клинические, биохимические, бактериологические показатели наблюдали до начала терапии и через 15 дней после ее начала, серологические маркеры – при поступлении. Оценивались ведущие клинико-биохимические критерии достаточные для постановки диагноза, а также определялась кишечная микрофлора.

у больных с данным заболеванием основной и контрольной групп значимых различий не имели.

У больных с ОВГВ, принимавших бифидумбактерин форте, после окончания лечения значения АЛТ были достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Показатели общего, прямого, непрямого билирубина, холестерина и протромбина у больных с ОВГВ основной и контрольной групп значимых различий не имели.

С целью сравнительного анализа влияния пробиотика на кишечный микробиоценоз изучены количественная и качественная характеристики состояния микрофлоры кишечника.

У больных ОВГА основной и контрольной групп после лечения достоверного изменения общего количества бифидобактерий не наблюдалось (соответственно по группам – от $6,57 \pm 0,29$ lg (КОЕ/г) до $7,29 \pm 0,36$ lg (КОЕ/г); $p > 0,05$ и от $6,73 \pm 0,18$ lg (КОЕ/г) до $6,52 \pm 0,15$ lg (КОЕ/г)); $p > 0,05$.

У пациентов с ОВГВ основной и контрольной групп значимая динамика общего количества бифидобактерий после лечения также отсутствовала (соответственно по группам – от $7,00 \pm 0,31$ lg (КОЕ/г) до $6,86 \pm 0,26$ lg (КОЕ/г); $p > 0,05$ и от $6,80 \pm 0,18$ lg (КОЕ/г) до $6,60 \pm 0,16$ lg (КОЕ/г); $p > 0,05$).

Таблица 1.
Продолжительность основных клинических симптомов заболевания у пациентов с ОВГА, получавших и не получавших бифидумбактерин форте (в днях).

Симптом	Группа	Основная	Контрольная
		(бифидумбактерин форте) n=7	(базисная терапия) n=24
		M±m	M±m
Интоксикация		8,43±1,25	9,54±0,37
Исчезновение желтушности кожных покровов		8,57±1,21*	13,46±0,84*
Нормализация размеров печени		14,43±2,82	12,58±0,68
Исчезновение тяжести в правом подреберье		8,43±1,25	10,75±0,73

*t=2,885; p<0,01

Таблица 2.
Продолжительность основных клинических симптомов заболевания у пациентов с ОВГВ, получавших и не получавших бифидумбактерин форте (в днях).

Симптом	Группа	Основная	Контрольная
		(бифидумбактерин форте) n=7	(базисная терапия) n=16
		M±m	M±m
Интоксикация		8,57±1,48	8,75±0,32
Исчезновение желтушности кожных покровов		12,57±2,03*	18,25±0,65*
Нормализация размеров печени		17,00±2,37	19,37±0,48
Исчезновение тяжести в правом подреберье		8,43±1,48	12,23±1,87
Боли в суставах		8,14±1,50	8,00±0,35

*t=3,463; p<0,01

Таблица 3.
Биохимические показатели у больных ОВГА, получавших и не получавших бифидумбактерин форте до и после лечения

Показатель	Группы	Пациенты с ОВГА до лечения		Пациенты с ОВГА после лечения	
		Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
		n=7	n=24	n=7	n=24
		M±m	M±m	M±m	M±m
АЛТ, МЕ/л		1887±425,90	1693±195,70	175,00±59,09	135,30±16,48
АСТ, МЕ/л		1004±199,80	969±184,50	89,71±23,23	100,50±21,58
Общий билирубин, мкмоль/л		116,60±21,43	116,79±7,85	62,71±15,85	60,92±5,67
прямой билирубин, мкмоль/л		96,00±22,48	88,04±6,62	43,00±15,63	17,08±3,80
непрямой билирубин, мкмоль/л		20,57±3,14	28,33±2,49	19,71±2,11*	27,04±1,61*
холестерин, ммоль/л		4,02±0,41	3,24±0,28	3,82±0,33	3,52±0,21
протромбиновый индекс		0,85±0,06	0,82±0,03	-	0,92±0,07

*t=2,282; p<0,05

Таблица 4.
Биохимические показатели у больных ОВГВ, получавших и не получавших бифидумбактерин форте до и после лечения

Показатель	Группы	Пациенты с ОВГВ до лечения		Пациенты с ОВГВ после лечения	
		Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
		n=7	n=16	n=7	n=16
		M±m	M±m	M±m	M±m
АЛТ, МЕ/л		1610±390,10	1859±170,00	387,10±85,80*	973,90±92,60*
АСТ, МЕ/л		776,30±291,80	1020±142,20	266,90±106,90	335,3±76,17
Общий билирубин, мкмоль/л		128,30±28,30	116,10±12,73	58,14±11,79	78,94±11,35
прямой билирубин, мкмоль/л		102,90±28,07	92,69±10,94	41,29±10,24	57,88±11,88
непрямой билирубин, мкмоль/л		23,29±2,76	23,31±3,24	16,86±2,96	18,38±1,71
холестерин, ммоль/л		4,08±0,52	3,33±0,24	3,58±0,32	3,97±0,44
протромбиновый индекс		0,81±0,05	0,79±0,03	-	0,80±0,04

* t=3,857; p<0,001

В основной группе у больных с ОВГА после лечения отмечено достоверное увеличение общего количества *E. coli* от 144,30±29,75 млн. КОЕ/г до 255,70±26,62 млн. КОЕ/г – t=2,791; p<0,05, в то время как в контрольной значимых различий не было от 253,00±40,20 млн. КОЕ/г до 207,00±17,00 млн. КОЕ/г; p>0,05. У пациентов с ОВГВ основной и контрольной групп достоверного изменения среднего количества *E.coli* после лечения не наблюдалось (соответственно по группам – от 271,40±43,61 млн.

КОЕ/г до 304,30±38,23 млн. КОЕ/г; p>0,05 и от 263,00±23,00 млн. КОЕ/г до 234,00±28,80 млн. КОЕ/г; p>0,05).

Изменений по индивидуальным показателям общего количества бифидобактерий не было.

При индивидуальном анализе улучшение качественного состава эшерихий наблюдалось у 85,71±14,29% обследованных с ОВГА основной группы и 47,62±11,17% – контрольной; t=2,097; p<0,05. У пациентов с ОВГВ достоверного

улучшения количественного состава эшерихий не отмечено.

В отдельных случаях отмечались изменения качественного состава *E.coli* у больных ОВГА и ОВГВ: в одном случае выявлялась *E.coli* с гемолитическими свойствами, которая исчезала на фоне лечения. В контрольных группах гемолитические *E. coli* исходно выявлены у 3 пациентов с ОВГА, в динамике они не исчезли, а у 1 пациента с ОВГВ появились впервые после лечения. Терапия не влияла на выявление кишечной палочки с измененной

ферментативной активностью у обследованных с ОВГА и ОВГВ обеих групп.

УПМ выявлялась у отдельных пациентов опытной и контрольной групп и исчезала на фоне терапии. В контрольных группах у 3 обследованных с ОВГА: у одного – цитробактер ($Ig = 6,44$), у двоих – грибы кандиды ($Ig = 5,66-6,43$) и у 2 с ОВГВ – энтерококки ($Ig = 6,64-6,74$) она появилась после лечения.

Степень дисбиоза у больных ОВГА и ОВГВ под влиянием базисной терапии с применением бифидумбактерина форте достоверно не изменялась.

Обсуждение

На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы исчезновение интоксикации, вялости, слабости, болевого синдрома (боли в животе и тяжесть в правом подреберье) наблюдалось в более ранние сроки, в сравнении с контрольной группой. Нормализация размеров печени отмечена существенно раньше, чем в контрольной группе. Достоверно раньше исчезли симптомы нарушения пигментного обмена: желтушность кожных покровов, зуд кожи, изменения окраски мочи и кала.

Динамическое исследование печёночных проб продемонстрировало более быстрое обратное развитие биохимических нарушений функционального состояния печени у больных, получавших в составе комплексного лечения бифидумбактерин форте.

У всех больных основной группы в разгар заболевания были обнаружены явления дисбиоза кишечника со снижением уровня бифидобактерий, реже – лактобактерий, угнетением роста *E.coli*. В ряде случаев выявлялась условно-патогенная

микрофлора: кишечные палочки с гемолитическими свойствами, цитробактер, энтеробактер, клебсиеллы, грибы кандиды. Клинических проявлений кишечного дисбиоза пациенты не отмечали.

Применение бифидумбактерина форте не обеспечило улучшения микрофлоры толстой кишки: повышения и нормализации бифидобактерий и лактобацилл, элиминацию условно-патогенных микроорганизмов.

Таким образом, у наблюдаемых больных с вирусными гепатитами А и В лечение с использованием бифидумбактерина форте сопровождалось более ранним исчезновением основных клинических симптомов и тенденцией к более быстрой нормализации биохимических показателей по сравнению с контрольной группой.

Отсутствие бактериологического эффекта свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения оптимальных вариантов бактериотерапии вирусных гепатитов.

Заключение

Всем больным острыми вирусными гепатитами А и В рекомендуется обследование на кишечный дисбактериоз до, и после лечения и последующая

коррекция выявленных нарушений с целью восстановления микрофлоры кишечника и предупреждения развития функциональных нарушений ЖКТ.

Литература | References

- Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70: 151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- Yu L. X., Schwabe R. F. The gut microbiome and liver cancer: Mechanisms and clinical translation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 527–539. doi: 10.1038/nrgastro.2017.72.
- Zhdanovich L. G., Martynov V. A. Probiotics and hepatoprotectors in the treatment of acute viral hepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(10):8–13. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–8–13. Жданович Л. Г., Мартынов В. А. Пробиотики и гепатопротекторы в лечении острых вирусных гепатитов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(10):8–13. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–8–13.
- Jiang L., Lang S., Duan Y., Zhang X. et al. Intestinal Virome in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatol.* 2020; 72: 2182–2196. doi: 10.1002/hep.31459.
- Karaseva E. A., Martynov V. A., Zhdanovich L. G., Ageeva K. A. Dyspepsia syndrome and pathological changes of the upper gastrointestinal mucosa in patients with acute viral hepatitis A and B. *Bulletin of Medical Science.* 2019; 14 (2): 70–73. (In Russ.) doi: 10.31684/2541–8475.2019.2(14).70–73. Карасева Е. А. Мартынов В. А., Жданович Л. Г., Агеева К. А. Синдром диспепсии и патологические изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острыми вирусными гепатитами А и В. *Бюллетень медицинской науки.* 2019; 2 (14): 70–73. doi: 10.31684/2541–8475.2019.2(14).70–73.
- Schnabl B., Brenner D. A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1513–1524. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
- Libertucci J., Young V. B. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat. Microbiol.* 2019; 4: 35–45. doi: 10.1038/s41564–018–0278–4.

8. Floch M. H. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders. *Gastroenterol. Rep.* 2001; 3(4): 343–350. doi: 10.1007/s11938-002-0054-6.
9. Pyatova L. G. Clinical efficacy of probiotics and hepatoprotectors in the complex treatment of acute viral hepatitis. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2008; 1: 45–49. (In Russ.)
 Пятова Л. Г. Клиническая эффективность применения пробиотиков и гепатопротекторов в комплексном лечении острых вирусных гепатитов. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова.* 2008; 1: 45–49.
10. Frascini F. Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug Invest.* 2002; 22 (1): 51–65. doi: 10.12691/jnh-2-3-1.
11. Su G., Ko C., Bercik P., Falck-Ytter Y. et al.. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 697–705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
12. Zeng Y., Chen S., Fu Y., Wu W. et al.. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Viral Hepat.* 2020; 27 (2): 143–155. doi: 10.1111/jvh.13216.
13. Jiang L., Lang S., Duan Y., Zhang X. et al. Intestinal Virome in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology.* 2020; 72:2182–2196. doi: 10.1002/hep.31459.
14. Aly A.M., Adel A., El-Gendy A.O., Essam T.M. et al.. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog.* 2016; 8: 42. doi: 10.1186/s13099-016-0124-2.
15. Sung C.M., Chen K. F., Lin Y. F., Ke H. M. et al.. Predicting Clinical Outcomes of Cirrhosis Patients with Hepatic Encephalopathy from the Fecal Microbiome. *Cmgh.* 2019; 8: 301–318. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.008.