

Современные подходы к профилактике антибиотикассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта

Антибиотики назначают врачи самых разных специальностей, причем в ряде случаев не имея достаточных знаний по вопросам назначения противомикробных препаратов. Существенно шире стал и спектр заболеваний, при которых применяют эту группу лекарственных средств.

Так, в конце XX века по мере совершенствования микробиологических техник и появления новых методов изучения микробиоценозов и роли отдельных микроорганизмов дальнейшее развитие получила «инфекционная гастроэнтерология». К примеру, активно изучается роль инфекционных агентов в развитии атеросклероза (хламидии, вирусы), нарушении обмена веществ (гипохолестеринемическое и гипогликемическое действие) и т. д.

Постепенно применение антимикробных препаратов (АМП) вышло за рамки «классических инфекций».

Огромное количество антибиотиков используют в животноводстве. Так, по данным Н.Л. DuPont и J.H. Steele (1987), около 45% антибиотиков в США потребляет именно эта сфера.

В 1999 г. по данным, опубликованным Европейской федерацией здоровья животных (FEDESA), ежегодный расход антибиотиков во всем ЕС, включая Швейцарию, составил в целом 13 200 т. При этом медицина потребляет 8500 т, а ветеринария — 3900 т, 800 из которых (6% всего потребления антибиотиков) назначали в виде так называемых кормовых антибиотиков (стимуляторов роста животных).

Американская ассоциация общественного здоровья (АРНА), принимая во внимание постоянно повышающуюся антибиотикорезистентность основных возбудителей заболеваний у человека, призвала Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) запретить применение семи классов антибиотиков в сельском хозяйстве в качестве стимуляторов роста и препаратов для лечения животных. Такое решение обусловлено нарушением стандартов безопасности, провозглашенных FDA. В соответствии с рекомендациями FDA, препараты, имеющие большое значение при лечении тяжелых заболеваний людей, не подлежат широкому использованию в сельском хозяйстве. Тем не менее антибиотики семи классов, в том числе важнейших для человека, таких как пенициллины и тетрациклины, широко применяют при лечении животных. Около 70% антибиотиков используются ежегодно при кормлении крупного рогатого скота и домашней птицы в целях стимуляции роста и для профилактики заболеваний, опасность возникновения которых обусловлена большими скоплениями животных и нарушениями условий их содержания. Более половины антибиотиков относятся или близки к тем же классам препаратов, которые используются у человека, что сопровождается риском возникновения к ним резистентности.

В России в 2001-2003 гг. наиболее высокий уровень потребления АМП был характерен для бета-лактамов, тетрациклинов и ко-тримоксазола, в 2004 г. — для бета-лактамов, тетрациклинов и фторхинолонов. При сокращении потребления бензилпенициллина и ампициллина был отмечен рост потребления амоксициллина

и амоксициллина/клавуланата. В 2 раза увеличилось применение цефалоспоринов, преимущественно за счет цефазолина (I поколение) и цефотаксима (III поколение). Доксидиклина потребляли в 5-7 раз больше, чем тетрациклина. Значительный рост потребления фторхинолонов был связан с широким применением ципрофлоксацина и норфлоксацина. Продолжали широко применять хлорамфеникол. На основании полученных данных авторы делают заключение, что «для РФ присущ необычный в сравнении с большинством европейских стран профиль потребления АМП, характеризующийся существенно более высоким удельным весом относительно дешевых, нередко устаревших препаратов с неблагоприятным профилем безопасности...».

Большое количество ошибок в назначении антибиотиков характерно при лечении острых респираторных инфекций у детей (В.К. Таточенко, 2002), острого тонзиллофарингита (С.Н. Козлов и соавт., 2001, 2002), острых кишечных инфекций (С.М. Захаренко и соавт., 2002, 2006), острого синусита, инфекций мочевыводящих путей (Г.В. Ершов и соавт., 2001), инфекций кожи и мягких тканей (Б.В. Рафальский и соавт., 2004), внебольничной пневмонии и др.

Основной причиной пристального внимания к проблеме необоснованного применения антибиотиков является чрезвычайно высокий рост резистентности микроорганизмов к АМП. Именно этот аспект остается приоритетным для Всемирной организации здравоохранения и государственных систем здравоохранения во всех странах.

Вместе с тем существует и еще одна важная сторона проблемы применения АМП — необоснованное негативное воздействие на микробиоценозы человека.

Позиция FDA и Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, отражающая точку зрения американских, российских и европейских специалистов по антимикробной терапии, однозначна: «Все классы антибиотиков широкого спектра действия в той или иной степени угнетают нормальную микрофлору толстого кишечника, что может привести к избыточному росту *Clostridium difficile*, последующему высвобождению токсинов А и В и развитию антибиотикассоциированной диареи (ААД). Клинические проявления нарушения кишечного микробиоценоза могут варьировать по степени тяжести от легкой диареи до тяжелейшего колита со смертельным исходом и проявляться отсроченно: зафиксированы случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 мес после завершения курса антибактериальной терапии».

Негативное воздействие АМП на микробиоценозы человека в целом и кишечника в частности связано с несколькими механизмами: прямым подавляющим действием на нормальную микрофлору, опосредованными эффектами

и влиянием компонентов препарата (не самого антибиотика).

Спектры действия антибиотиков имеют существенные различия, однако в той или иной степени они воздействуют на аэробную и анаэробную микрофлору, относящуюся к индигенной. Цефоперазон и цефиксим, кроме того, при неполном всасывании в кишечнике могут способствовать развитию гиперосмолярной диареи, пенициллины могут вызывать сегментарный колит, а тетрациклины — оказывать токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Клавулановая кислота, являющаяся важным компонентом ряда «защищенных» антибиотиков, стимулирует двигательную активность кишечника, приводя к развитию гиперкинетической диареи. Гиперкинетический эффект характерен и для некоторых макролидов, например эритромицина.

К опосредованным эффектам относят нарушение регуляции желчных кислот, приводящее к появлению секреторного компонента в развитии диареи; нарушение пристеночного пищеварения, особенно углеводов, «добавляющее» осмотический компонент к формирующемуся патологическому состоянию; снижение количества короткоцепочечных жирных кислот, ведущее к нарушению энергообеспечения кишечного эпителия; активность ряда важных бактериальных ферментов и утрату контроля за активностью условно-патогенных микроорганизмов с продукцией последними ряда токсинов и биологически активных веществ, не характерных для нормобиотического состояния. Эти механизмы лежат в основе формирования такого патологического состояния, как ААД, являющейся одним из наиболее частых осложнений лечения антибиотиками и встречающейся приблизительно у 5-25% пациентов, получающих эти препараты.

Именно ААД составляет до 20-45% всех внутрибольничных диарей. Частота развития этого состояния зависит от применявшегося антибиотика и составляет для амоксициллина/клавуланата 10-25%, цефиксима — 15-20%, ампициллина и клиндамицина — 5-10%, фторхинолонов — 1-2%, ко-тримоксазола — около 1%.

ААД является полиэтиологичным состоянием, которое обусловлено в 15-30% случаев *C. difficile*, а при развитии колита — 50-75% и псевдомембранозного колита — до 90%. CD-инфекция может протекать в разных клинических формах:

- самопроизвольно быстро проходящая диарея у больных, получающих антибиотики;
- среднетяжелая диарея у пациентов после нерационального применения антибактериальных препаратов;
- псевдомембранозный колит;
- диарея, связанная с лечением метотрексатом и другими противоопухолевыми химиотерапевтическими средствами;
- неспецифические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит);
- необходимость или стеноз толстой кишки;
- некоторые случаи синдрома внезапной детской смерти.

Основное значение в патогенезе этих состояний имеет активация продукции *C. difficile* ряда токсинов — токсина А

(TcdA), больше имеющего свойство энтеротоксина; токсина В (TcdB), являющегося цитотоксином; бинарного токсина (ADP-ribosyltransferase toxin), сходного с токсинами *C. spiroforme* и *C. perfringens*; токсина TcdB-1470, обладающего цитотоксической активностью и сходного с TcsL-токсином *C. sordellii*.

Штаммы *C. difficile* продуцируют токсины А и В в лог-фазу роста вегетирующих форм. Активность синтеза токсинов в значительной мере зависит от факторов окружающей среды.

Несмотря на разработанные схемы лечения CD-ассоциированной диареи, частота рецидивов при использовании метронидазола и ванкомицина составляет от 5-16% до 50%. При этом риск развития рецидива сохраняется в течение 30 суток после назначения АМП, явившегося причиной первого эпизода заболевания.

Одним из неблагоприятных факторов, присущих современному урбанизированному обществу, является ежедневный дефицит физиологических пребиотических веществ, которые наша микрофлора «привыкла» получать с пищей.

Хотя и не существует определенной рекомендованной ежедневной лечебной дозы пребиотиков, доза 4-20 г/сут оказалась эффективной у взрослых. По данным М.В. Robergroid и соавт., минимальная эффективная доза инулина или фруктоолигосахаридов для взрослого человека составляет 4 г, а при назначении дозы 20 г возможно появление у части лиц побочных эффектов, таких как вздутие живота или флатуленция. Эти эффекты в большей степени присущи короткоцепочечным фруктоолигосахаридам. Вместе с тем, по данным Е.И. Ткаченко и Ю.П. Успенского (2008), при современном стереотипе питания городского жителя реальное фактическое поступление пребиотических веществ с пищей, как правило, не превышает 1/3-1/2 от условно-необходимого их количества, то есть можно говорить о сформировавшейся «пребиотической недостаточности» питания. Одним из способов восполнения дефицита пребиотиков является использование лекарственных препаратов или биологически активных добавок к пище, содержащих чаще всего инулин и/или фруктоолигосахариды или лактулозу. Ряд исследователей, чрезмерно идеализируя возможности пребиотической терапии, предлагают отказаться от применения пробиотиков и использовать только пребиотики.

Можно ли повлиять на вероятность возникновения или выраженность развивающихся негативных эффектов антибиотикотерапии?

Концепция «снижения вреда» от применения антибиотиков может реализовываться по нескольким направлениям:

- оптимизация собственно этиотропной терапии;
- применение пробиотиков;
- применение пребиотиков;
- применение синбиотиков.

Обсуждая проблему оптимизации этиотропной терапии, следует помнить не только о необходимости назначения АМП строго по показаниям, выборе оптимальных разовых, суточных и курсовых доз, определении адекватной длительности терапии, но и об

использовании врачами современных знаний о фармакокинетике антибиотиков (всасывания, выведения, распределения и метаболизме).

При парентеральном назначении большинство АМП не создает высокие концентрации в просвете кишечника, а следовательно, в наименьшей степени негативно действует на нормофлору этого эпитопа. Но основная масса АМП потребляется в амбулаторных условиях, и основным способом назначения этих препаратов служит энтеральный прием, то есть создаются предпосылки для более выраженного воздействия на кишечную микрофлору, особенно верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем между препаратами существуют значимые различия в скорости и месте всасывания из просвета кишечника. Некоторые из них относятся к невсасывающимся, создающим достаточно высокие концентрации на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ванкомицин, неомицин, полимиксин М, рифаксимин). Часть препаратов характеризуется замедленным (тетрацилин, хлорамфеникол) или ограниченным всасыванием (ампициллин). Другие АМП создают повышенные концентрации в кишечнике за счет секреции с желчью или желудочным соком (фторхинолоны, нитрофураны, метронидазол, доксициклин). Знание врачом этих особенностей позволяет не только выбирать наиболее эффективный в конкретной клинической ситуации препарат, но и определять наиболее безопасный путь его введения.

Существуют ли основания для совместного применения АМП и пробиотиков?

Залогом успешного одновременного применения антибиотика и пробиотика является субпороговая (субэффективная) концентрация АМП в желудочно-кишечном тракте и/или определенная устойчивость пробиотика к АМП. Помимо того, что не все антибиотики, особенно назначаемые парентерально, создают эффективные концентрации в кишечнике, прежде всего в просвете и в пристеночном слое слизи, при пероральном приеме АМП возможно разделять по времени введение антибиотика и пробиотика (после того как концентрация антибиотика в просвете кишечника снизится до минимальной).

Кроме того, можно использовать сведения об устойчивости пробиотических штаммов к АМП.

Наибольшей устойчивостью к антибиотикам обладают сахаромицеты. Чаще всего применяют *Saccharomyces boulardii*, однако следует учитывать, что они чувствительны к противогрибковым препаратам. Определенным уровнем устойчивости к действию АМП обладают пробиотические штаммы бацилл (*Bacillus*), энтерококков (*Enterococcus*), лактобацилл (*Lactobacillus*) и в меньшей степени – бифидобактерий (*Bifidobacterium*) и кишечных палочек (*Escherichia coli*). Наибольший практический интерес в последних вызывают пробиотические штаммы энтерококков, количество которых в Европе достигает нескольких десятков.

Безопасность применения энтерококковых пробиотиков обусловлена отсутствием факторов вирулентности у энтерококков. Молочнокислые энтерококки, входящие в состав пробиотиков, не адаптированы к длительной персистенции в организме человека. Учитывая естественную концентрацию энтерококков в кишечнике человека – 10^7 - 10^8 на грамм кишечного содержимого, – для введения значимого количества пробиотиков, сравнимого с количеством собственных энтерококков, нужно в сотни раз увеличивать дозы приема. Пробиотические энтерококки не замещают естественную популяцию энтерококков и других

представителей нормофлоры пациента, не передают ей и не принимают от нее никакие факторы патогенности. Исследования штаммов энтерококков, используемых в качестве пробиотиков, выявили их низкий уровень генетической компетентности по сравнению с индигенными штаммами, что также снижает риск приобретения новых генетических маркеров.

Безопасность применения энтерококковых пробиотиков изучают в течение нескольких десятилетий. В результате сравнительного анализа штаммов установлено, что вирулентность энтерококков обусловлена наличием в их геноме ряда генов, расположенных на островах патогенности большого размера, состоящих в среднем из 154 тыс. нуклеотидных пар. На островах патогенности могут располагаться многие из известных генов, кодирующих факторы вирулентности: цитолизин (*cytA*, *cytM*), фактор агрегации (*agg*), поверхностные белки (*esp*, *asa1*, *efaA*), комплекс генов репарации ДНК, *AraC*-подобный регулятор транскрипции, компоненты системы PTS, гидролаза желчной кислоты и др. Набор генов в островке может различаться, но у авирулентных штаммов островки с таким составом генов отсутствуют. Если штамм не имеет такого островка в геноме, то он практически не представляет опасности (N. Shankar, 2002).

Недавние исследования штаммов энтерококков клинического происхождения в сравнении с аутоштаммами и штаммами пробиотиков показали, что штаммы энтерококков можно достаточно четко разделить на две большие генетические линии, разительно отличающиеся между собой. Исследования показали, что клинические штаммы отличаются от штаммов пробиотиков по характеру организации их генома, что можно установить с применением рутинных методов генетического анализа, таких как электрофорез в пульсирующем электрическом поле.

Бифидобактерии и лактобациллы обладают менее широким спектром устойчивости к АМП, но и эти микроорганизмы могут применяться в составе схем комплексной терапии. Как правило, пробиотические штаммы лактобацилл устойчивы к двум и более АМП.

Не вызывает сомнений тот факт, что пробиотики обладают самостоятельной активностью, позволяющей применять их для лечения инфекционных диарей различного генеза. Анализ 63 исследований с общим количеством 8014 пациентов показал, что назначение пробиотиков при диарее не сопровождается развитием нежелательных реакций. Пробиотики оказывали статистически достоверное влияние на длительность диареи, сохранение ее в течение четырех и более дней и частоту стула на вторые сутки. Показано, что использование наряду со стандартной регидратационной терапией пробиотиков безопасно и обладает явным полезным эффектом, влияя на сокращение длительности острой инфекционной диареи и снижение частоты стула. В сочетании с имеющимися сведениями об устойчивости пробиотиков к АМП давний спор о целесообразности совместного применения антибиотиков и пробиотиков для абсолютного большинства клинических ситуаций закончился в пользу назначения пробиотиков, особенно содержащих штаммы с предсказуемым спектром устойчивости к АМП, одновременно с началом этиотропной терапии, т. е. с первых суток лечения.

При назначении пробиотиков врач должен четко понимать, что эта группа препаратов не может давать значимого клинического эффекта через 1-2 приема. Для достижения того или иного положительного результата требуется от нескольких суток до нескольких недель лечения в зависимости от поставленной цели.

Кроме того, целью назначения пробиотика все чаще становится не исчезновение каких-то конкретных симптомов заболевания, а именно предупреждение негативных последствий лечения антибиотиками.

Например, если при «обычной» инфекционной диарее эффект заметен к исходу двух суток, то при проведении лечебно-профилактических мероприятий при ААД показана большая профилактическая эффективность *S. boulardii*, что позже было подтверждено в ходе проведенного метаанализа. Метаанализ эффективности и безопасности применения *S. boulardii* за период с 1976 по 2009 год включал 31 рандомизированное плацебо контролируемое исследование с общим количеством пациентов 5029. Показано, что препараты на основе *S. boulardii* продемонстрировали статистически достоверно превышающую плацебо эффективность и безопасность в 84% оцениваемых случаев. По данным метаанализа был показан достоверный эффект от использования *S. boulardii* в профилактике антибиотикассоциированной диареи (относительный риск 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35-0,63; $p < 0,001$), снижении частоты нежелательных лекарственных реакций на фоне эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*.

Клинически значимый эффект при лечении ААД и снижении негативных эффектов антибиотикотерапии имеется и у препаратов на основе лактобацилл и энтерококков. Исследования специалистов Гетеборгского университета (Швеция) показали, что при лечении инфекционных заболеваний, требующих назначения АМП, общий риск развития учащенного или жидкого стула был статистически достоверно ниже в группе пациентов, получавших *Lactobacillus plantarum* (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52-0,92; $p=0,012$); то же самое касалось и тошноты (ОР 0,51; 95% ДИ 0,30-0,85; $p=0,0097$). Метаанализ восьми рандомизированных исследований с общим количеством пациентов 1372 позволил установить, что объединенная частота эрадикации *H. pylori* составила 82,26% (95% ДИ 78,01-86,51) и 76,97% (95% ДИ 73,11-80,83) в группах применения лактобактерий и плацебо соответственно, а ОР составил 1,78 (95% ДИ 1,21-2,62). Общая частота нежелательных явлений между сравниваемыми группами не отличалась и составила 30,84% (95% ДИ 24,82-36,86) на фоне добавления пробиотиков к эрадикационной терапии и 42,24% (95% ДИ 35,89-48,59) при использовании плацебо, при этом ОР был равен 0,49 (95% ДИ 0,24-1,02). В то же время на фоне применения лактобактерий отмечалась меньшая частота возникновения диареи, вздутия живота и нарушений вкуса.

ААД является состоянием, при котором длительность применения пробиотика имеет важное значение. Так, по данным профессора С.В. Бельмера, максимальной эффективностью у детей обладают курсы терапии длительностью 21 день: через 7 суток эффективность составила 74,1%, через 14 суток – 85,2% и через 21 сутки – 88,9%.

Таким образом, возможность одновременного назначения АМП и пробиотиков существует.

Какие преимущества может иметь совместное применение антибиотика и пробиотика?

Потенциальными целями такой терапии могут рассматриваться снижение частоты и/или выраженности нежелательных лекарственных реакций; снижение частоты и/или выраженности негативного влияния на микробиоценозы, повышение общей эффективности терапии.

Еще одним вариантом компенсации негативного воздействия на микробиоценоз кишечника является применение

пробиотиков. Под пробиотиком предлагается понимать неусваиваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избыточной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в кишечнике (преимущественно бифидобактерий и лактобацилл). Преимуществом пробиотика является возможность использовать его в различной дозировке. Так, например, дисахарид лактулоза может использоваться в пребиотической дозе (до 10 мл в сутки), «послабляющей» дозе (до 40 мл в сутки) и «антиоксической» дозе (более 60 мл в сутки). При этом в любом случае препарат будет сохранять свои пребиотические свойства. Аналогичная дозозависимость есть и у инулина, только в качестве «бонуса» высокой дозы выступает антиоксическая активность препарата или, например, снижение избыточной массы тела и улучшение состояния нормофлоры кишечника. Еще одним потенциально важным направлением применения инулина и пробиотиков является гипогликемический и гиполлипидемический потенциал данной комбинации. Следует отметить необходимость достаточно длительных курсов для достижения значимого бифидо- и лактогенного действия пробиотиков (от 2 до 4 недель).

Для понимания потенциальных возможностей применения пробиотиков следует учитывать, что основной – пребиотический – эффект опосредован через нормальную микрофлору кишечника, а именно бифидобактерии, бактероиды, клостридии, лактобациллы и некоторые другие виды бактерий. Остальная часть – «небифидогенное действие» – зависит от свойств самого пробиотика и имеет некоторые отличия. Следовательно, быстрота развития пребиотического действия, выраженность этого эффекта будут прямо зависеть от наличия жизнеспособных представителей кишечного микробиоценоза, способных усваивать эти ингредиенты.

Ни один из обсуждавшихся выше способов уменьшения негативного влияния антибиотиков на микрофлору желудочно-кишечного тракта не позволяет самостоятельно добиться 100% гарантированного положительного эффекта. Наиболее эффективным может считаться комплексное применение этих возможностей, позволяя защищать нормофлору кишечника в период проведения этиотропной терапии, «нейтрализовать» побочные эффекты антибиотикотерапии (хеликобактерный гастрит, острые кишечные инфекции (ОКИ), усиливать saniрующий эффект АМП (ОКИ, хеликобактерная инфекция), сокращать продолжительность основных симптомов заболевания (ОКИ), предупреждать реинфицирование (ОКИ), снижать вероятность формирования полимикробных ассоциаций и модифицировать иммунный ответ по основному заболеванию (пневмония, воспалительные заболевания кишечника).

Целенаправленное использование пробиотиков с учетом не только стимулирующего влияния на нормофлору, но и «небифидогенных» эффектов, таких как увеличение частоты и объема стула, увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, снижение уровня холестерина, изменение липидного профиля и активности печеночных ферментов, антиоксическое действие, восстановление профиля желчных кислот в химусе, антиканцерогенное действие и другие, позволяет по-новому оценить перспективы такого подхода в самых различных областях медицины.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Лечащий врач, 2010, №11.