

АНТИБИОТИКИ И ПРОБИОТИКИ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Н. Барышникова, кандидат медицинских наук,
Л. Белоусова, кандидат медицинских наук
Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Вследствие нерационального и необоснованного назначения в ряде случаев антибактериальных препаратов развиваются такие осложнения, как антибиотикоассоциированная диарея, дисбиоз кишечника, возрастает также резистентность микроорганизмов к антибиотикам, что существенно снижает эффективность последних. Использование пробиотиков в дополнение к антибиотикотерапии повышает безопасность лечения (снижается выраженность побочных эффектов), а также эффективность лечения за счет иммуномодулирующего действия.

Ключевые слова: побочные эффекты антибиотикотерапии, коррекция, дисбиоз кишечника, терапевтические инфекции.

Антибиотиками называют химиотерапевтические вещества, которые обладают бактериостатическими и бактерицидными свойствами, являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов или изготавливаются из других природных источников и их производных [6]. Название «антибиотик» происходит от термина «антибиозис», который в 1889 г. предложил французский врач П. Вниллеман для обозначения взаимного подавления организмов.

Открытие пенициллина — первого из антибиотиков, получившего широчайшее распространение, в значительной мере носило случайный характер. В 1928 г. при исследовании А. Флемингом изменчивости стафилококков в одну из чашек со стафилококковым газоном по неосторожности попали споры пенициллия. За воскресные дни питательная среда в приоткрытой чашке не засохла (был туман, резко увеличивший влажность в помещении), и вернувшийся в лабораторию Флеминг увидел гибель болезнетворных бактерий вокруг разросшегося пенициллия. Обратив на это внимание, Флеминг стал выяснять причину «неожиданного загрязнения», как он писал потом. Фильтрат культуры имел «селективную активность», т.е. приостанавливал рост микроорганизмов. Флеминг даже решил лечить этим фильтратом загноившиеся раны, но «успеха не было». Поэтому опубликовав в 1929 г. статью с описанием культуры пенициллия, он пенициллином не заинтересовался и считал, что «им не следует заниматься». К счастью, Э. Чейн и Г. Флори в 1938 г. начали работу по воспроизведению открытия А. Флеминга и, кардинально усовершенствовав экспериментальную установку, получили достаточное количество ценного экстракта. Чейн очистил пенициллин и установил его молекулярную структуру. Результаты, полученные при применении пенициллина на фрон-

тах бушевавшей в то время II Мировой войны, были поразительными — удалось спасти огромное число жизней военнослужащих союзнических армий. Флеминг был возведен в рыцарское достоинство, а в 1945 г. Флемингу, Флори и Чейну присудили Нобелевскую премию [8].

В 1950-х годах имелось уже более десятка антибиотиков, а в 1960–1970-е годы их производство многократно увеличилось. Так, в 1954 г. в США было произведено всего несколько килограммов антибиотиков, а в 2000 г. — почти 23 млн. В России сегодня применяют 30 различных групп антибиотиков, а общее число антимикробных препаратов (без учета генериков) приближается к 200. Каждый год врачи прописывают более 100 млн курсов лечения антибиотиками.

Высокоэффективные антибактериальные препараты спасают жизни и существенно снижают показатели смертности, однако увлечение антибиотиками имеет и ряд недостатков, зачастую встречаются необоснованное назначение препаратов данной группы и нерациональная тактика антибактериальной терапии. В 1998 г. в многоцентровом фармакоэпидемиологическом исследовании выявлено, что в 52% случаев антибиотики назначали детям с респираторными вирусными инфекциями. В амбулаторной практике во многих городах России фармакотерапия при внебольничной пневмонии и обострениях хронического бронхита у взрослых в большинстве случаев не учитывает спектр наиболее вероятных возбудителей, фармакокинетические особенности, профиль нежелательных реакций, современные данные о резистентности [6].

Немаловажной является проблема самолечения инфекций населением, что обусловлено широкой доступностью антимикробных препаратов и отсутствием реального контроля при их продаже в аптечной сети. По оценкам американских ученых, в каждом 2-м случае больные принимают антибиотики неоправданно или без рекомендации врача [6], что становится основной причиной развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам и как следствие — крушения надежд в борьбе с инфекцией. Резистентность к антибактериальным препаратам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз [8].

С внедрением в медицинскую практику антибиотиков широкого спектра действия резко возросло число внебольничных инфекций, вызванных оппортунистическими микроорганизмами эндогенного происхождения или обнаруживаемых в больничном окружении. Это факт позволяет предположить, что антибактериальные препараты повреждают микробную экологию хозяина, воздействуя не только на возбудитель в месте локализации инфекции, но и на нормальную микрофлору кишечника [12]. Большое количество наблюдений свидетельствует о способности различных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов даже при использовании в терапевтических дозах вызывать существенные изменения в микробиологии человека. В таблице представлены варианты влияния различных групп антибактериальных препаратов на кишечный микробиоценоз [3].

Таким образом, следует признать, что все наиболее часто применяемые в клинической практике антибиотики независимо от групповой принадлежности оказывают на составы кишечного микробиоценоза стереотипное универсально-неблагоприятное действие. Как правило, снижается представительство главной (облигатной) бифидо- и лактофлоры кишечника, тогда как представительство условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, напротив, значительно увеличивается, т.е. отмечается антибиотико-опосредованная индукция дисбиоза кишечника. Даже при назначении индивидуально подобранного препарата (с учетом чувствительности к нему возбудителя) при правильной дозе и коротком курсе лечения полное восстановление количественного и качественного состава микрофлоры кишечника происходит не ранее чем через 1 мес, а довольно часто (в 5–25% случаев) развивается антибиотикассоциированная диарея: 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более, развившихся на фоне применения антибактериальных средств [10, 16].

Широкое применение антибиотиков, ставшее решающим в борьбе с бактериальными инфекциями, привело к значительному изменению структуры заболеваемости: от острых инфекционных заболеваний к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и новообразованиям, латентно текущим инфекциям, в том числе и «терапевтическим», в развитии которых существенно роль играют изменение эндогенного микробиоценоза и нарушение равновесия между макроорганизмом и эндогенной экосистемой. Важным условием возникновения данной патологии является наличие иммунодефицита в сочетании с малой патогенностью и контагиозностью инфекционного агента, что приводит к развитию воспалительных и морфофункциональных изменений органов [7, 8].

Постулаты теории патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями, таковы [8]:

- нормальный биоценоз организма – одно из решающих условий здоровья;
- терапевтические инфекции обладают слабой вирулентностью и патогенностью, и для формирования патологии требуется участие других факторов – «факторов риска»;
- активация эндогенной микрофлоры, ранее сосуществовавшей в организме по принципу мутуализма и комменсализма, – завершающий этап снижения иммунобиологической защиты и формирования заболеваний;
- формируемая патология внутренних органов детерминирована иммунобиологическими свойствами активированной микрофлоры (терапевтические инфекции) и морфофункциональными особенностями органа.

В настоящее время развитие многих заболеваний внутренних органов связывают с нарушениями кишечной эндоекологии и действием латентных инфекций. Это заболевания не только пищеварительного тракта, но и сердечно-сосудистой системы (дислипидемия и атеросклероз вплоть до возникновения ишемической болезни сердца),

кожи (хроническая крапивница), психологические нарушения (тревожно-депрессивные расстройства) и др. Следовательно, сегодня мы не можем не принять положение, сформулированное В. Тутельяном и Т. Поповой [9], согласно которому кишечная микрофлора должна «рассеиваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей».

Исходя из изложенного выше, можно сформулировать новые принципы лечения терапевтических заболеваний: 1) купирование симптомов болезни; 2) восстановление системы защиты (иммунной системы, неспецифической резистентности); 3) оптимизация и восстановление изменений кишечной эндоекологии [2, 8].

Последний принцип лечения терапевтических инфекций подразумевает использование средств для коррекции нарушений микробиоценоза (микрофлоры) кишечника – пробиотиков. Важно, что все эти препараты, кроме коррекции дисбиотических изменений кишечной микрофлоры, обеспечивают ряд дополнительных положительных эффектов: метаболических (положительное влияние на обменные процессы, нормализация липидограммы, уровня сахара крови и др.), иммунологических (улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижение алергизации организма), а также стимуляцию местной иммунологической защиты: например, укрепление слизистого защитного барьера и снижение выраженности воспаления слизистой оболочки желудка [2, 13, 15]. Таким образом, можно говорить о сверхсуммарном положительном эффекте пробиотиков.

Успехи нутрициологии, изучившей значение всех известных макро- и микронутриентов и потребности в них организма, достижения биотехнологии и органической химии, позволившие получать биологически активные компоненты практически из любого природного вещества, а также фармакологии, расшифровавшей механизмы лечебного действия и особенности биотрансформации многих соединений, возможности современного промышленного производства, разработавшего технологии получения эффективных лекарственных форм из природного сырья, создали предпосылки для начала использования пробиотических биологически активных добавок к пище и развития фармаконутрициологии. В прикладном аспекте представляется важным обоснование весьма обширных и серьезных перспектив

Действие антибиотиков на кишечный микробиоценоз (цит. по [2])

Микроорганизм	Антибиотики					
	ЦФП	АПЦ	АГК	ТРЦ	ЛКЗ	МНЗ
Бифидобактерии	↓	↓		↓	↓	
Лактобактерии	↓	↓	б/и	↓	↓	б/и
Кишечная палочка	↓	↓	↓	↓	↑	б/и
<i>Candida</i>	б/и	б/и	↑	↑	↑	б/и
Клебсиеллы	↑	↑	↓	↓		↑
Клостридии		↓		↓	↑	

Примечание. ЦФП – цефалоспорины, АПЦ – ампициллин, АГК – аминогликозиды, ТРЦ – тетрациклин, ЛКЗ – линкозамиды, МНЗ – метронидазол, б/и – без изменений.

лечения ряда заболеваний (в частности, ишемической болезни сердца) с использованием препаратов пробиотического ряда [2].

На основании многих исследований нами показано, что дополнительное использование пробиотиков и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих антибиотики, положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость антибиотикотерапии [2, 8, 14, 16].

Перспективным считается использование в качестве дополнительных средств пробиотической коррекции *Bifidobacteria* spp., *Lactobacilli* spp. и *Enterococcus faecium*. Эти бактерии являются основными представителями нормального микробиоценоза кишечника и, следовательно, ответственными за большинство положительных эффектов кишечной микрофлоры: от профилактики и коррекции дисбиоза кишечника до стимуляции иммунитета и синтеза витаминов.

Оптимальным представляется совместное использование с антибиотиками комбинированных пробиотических препаратов, содержащих микроорганизмы всех трех указанных выше групп для обеспечения максимального положительного эффекта и повышения приверженности пациентов к лечению. Перспективным также считается использование препаратов на основе *Bacillus subtilis*, так как они, хотя и не являются представителями облигатной микрофлоры человека, способствуют существованию угнетению представительства условно-патогенных микроорганизмов в толстой кишке и повышению активности иммунной системы организма человека [4].

Установлено, что использование препарата Линекс, содержащего все трех перечисленных выше бактериальных компонента кишечной нормофлоры, с антибиотиками пенициллинового (амоксциллин) и цефалоспоринового (цефтриаксон) ряда при пневмонии у взрослых улучшает состояние микрофлоры кишечника и уменьшает выраженность дисбиоза как при пероральном, так и при парентеральном введении антибиотика по сравнению с контрольной группой [5].

У детей получены схожие результаты: на фоне терапии препаратом Линекс диарейный синдром как побочный эффект радикационной терапии был выражен незначительно (в 6% случаев, в группе без пробиотиков – 14%) и не потребовал отмены антибактериальных препаратов, а запор не выявили ни у одного пациента [11]. В другом исследовании показано, что добавление Линекса в комплексную терапию тяжелых форм респираторных инфекций у детей, получающих антибактериальные препараты, является эффективным способом профилактики антибиотикассоциированной диареи (ее частота составила 16,7% у получающих Линекс с антибиотиками и 37,5% – у получающих только антибактериальные препараты).

В заключение заметим, что совместное использование антибиотиков и пробиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Данное сочетание препаратов может быть рекомендовано в лечении острых респираторных заболеваний, острых кишечных

инфекций, лямблиоза, в эрадикации *H. pylori*, в терапии заболеваний мочевыделительной системы и заболеваний, передаваемых половым путем, и т.п. Хочется надеяться, что назначение пробиотиков совместно с любым курсом антибиотиков прочно войдет в рутинную медицинскую практику, что существенно повысит уровень здоровья в популяции и будет способствовать высокой приверженности пациентов к лечению.

Литература

1. Горелов А. В., Усенко Д. В., Трефилова И. Ш. Профилактика антибиотикассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями // Инфекционные болезни. – 2008; 6 (1): 69–72.
2. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под редакцией Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
3. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная микрофлора кишечника и пробиотики: методическое пособие. – М., 2001. – 32 с.
4. Конев Ю. В. Нарушение микробиоценоза кишечника и его лечение // Справочник поликлинического врача. – 2007; 5 (7): 34–38.
5. Симаненков В. И., Ильяшевич И., Коновалова Н. Пробиотическая терапия в комплексном лечении пневмонии // Врач. – 2010; 3: 46–49.
6. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М., 2002. – 384 с.
7. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. – 2004; 2: 67–71.
8. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
9. Тутельян В. А., Попова Т. С. Новые стратегии в лечебном питании. СПб.– М.: Медицина, 2002. – 141 с.
10. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Антибиотикассоциированный дисбактериоз // Справочник поликлинического врача. – 2006; 4 (8): 59–62.
11. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Терапия антибиотикассоциированного дисбактериоза // Русский медицинский журнал. – 2006; 14 (19): http://www.rmj.ru/articles_3526.htm. (дата обращения 28.11.2011).
12. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. – М.: Грантъ, 1988. – С. 246–285.
13. Blum S., Schiffrin E. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? // Curr. Issues. Intest. Microbiol. – 2003; 4 (2): 53–60.
14. Caramia G. Probiotics from Mechnikoff to the current preventive and therapeutic possibilities // Pediatr. Med. Chir. – 2004; 26 (1): 19–33.
15. Fuller R., Gibson G. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health // Clin. Microbiol. Infect. – 1998; 4: 477–480.
16. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2011; 4 (3): 185–197.

ANTIBIOTICS AND PROBIOTICS: PROVISION OF EFFICACY AND SAFETY

N. Baryshnikova, PhD; L. Belousova, PhD

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University

With the advent of antibiotics, there has been a rise in the rate of community-acquired infections. This has caused one to suggest that antibiotics damage the host's microbial environment; probiotics are used to correct the latter.

Key words: side effects of antibiotic therapy; correction of enteric dysbiosis; therapeutic infections.