

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ФОНЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены современные подходы повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Приведены данные исследований, показавших результативность использования пробиотиков на фоне антибактериальной терапии с целью профилактики развития избыточного кандидозного обсеменения кишечника. В качестве наиболее перспективных, для адъювантной терапии, пробиотиков отмечаются средства на основе *Bifidobacteria* spp., *Lactobacilli* spp. и *Enterococcus faecium*, а также их различные комбинации. Описан опыт применения комбинированного препарата на основе метаболитов *Bacillus subtilis* – Бактистатина, показавшего высокую эффективность в отношении регрессии клинических симптомов и повышения комплаентности пациентов. Общеизвестно, что антибактериальные препараты высокоэффективны и широко используются в фармакотерапии различных заболеваний, а сравнимой по силе действия альтернативы им пока не существует.

Тем не менее при назначении антибиотиков следует помнить о риске возникновения целого ряда осложнений и неблагоприятных последствий, таких как:

- антибиотикассоциированная диарея (ААД), развивающаяся у 3–29% пациентов, принимающих антибиотики;
- нарушения микрофлоры (дисбиоз) кишечника, выявляющиеся у 80–90% больных на фоне приема антибиотиков;
- возможное развитие заболеваний, вызванных оппортунистическими микроорганизмами;
- формирование резистентности микроорганизмов к антибиотикам и др. [1–3]

Для повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии используются различные способы (табл. 1).

Эффективность назначения пробиотиков в качестве терапии прикрытия при приеме антибиотиков доказана в ряде исследований. Так, установлено, что использование пробиотиков на фоне антибактериальной терапии способствует профилактике развития избыточного кандидозного обсеменения кишечника (табл. 2).

Согласно результатам мета-анализа (общее число пациентов – 1671), дополнительное использование пробиотиков на фоне приема антибиотиков способствует снижению частоты побочных эффектов антибактериальной терапии с 38,5 до 24,5% [3].

Таблица 1. Основные способы повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии

Способ	Позитивные стороны	Негативные стороны
Увеличение дозы антибиотика	Повышение эффективности терапии	Повышение риска развития ААД и дисбиоза кишечника, увеличение стоимости лечения
Увеличение длительности лечения	Повышение эффективности терапии	Повышение риска развития ААД и дисбиоза кишечника, увеличение стоимости лечения
Короткие курсы лечения	Повышение безопасности терапии	Риск снижения эффективности лечения
Предварительное определение спектра антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний	Индивидуальный подбор антибиотика	Длительность проведения бактериологического анализа, сложность культивирования некоторых микроорганизмов
Использование препаратов пробиотического ряда	Повышение безопасности и эффективности терапии	Назначение дополнительного препарата без объяснения необходимости его приема может приводить к снижению комплаенса

К сожалению, в ряде случаев, 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 месяц, а достаточно часто (в 5–25%, а по некоторым данным, в 3–29% случаев) развивается ААД (3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2 последовательных дней или более, развившихся на фоне применения антибактериальных средств) [3–5].

Основные факторы, повышающие риск развития нарушений микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии, можно разделить на две группы:

Общие: стрессы различного генеза, особенно хронический стресс; нерегулярное и/или несбалансированное по составу нутриентов питание, дефицит пищевых волокон, резкая смена рациона и режима питания, использование ксенобиотиков различного происхождения; нарушение биоритмов, повышенный радиационный фон, магнитные возмущения.

Индивидуальные, связанные с заболеваниями и приемом лекарств: заболевания внутренних органов; терапия гормонами, цитостатиками, лучевая терапия, оперативные вмешательства; острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта; снижение иммунного статуса различного генеза [6].

Говоря о дисбиозе кишечника, следует отметить, что отсутствие этого термина как диагноза в Международной классификации болезней 10-го пересмотра не позволяет отрицать существования данного синдрома, имеющего четкое определение, симптомы и классификацию по степени тяжести. Дисбиоз кишечника – это клинко-микробиологический синдром, характеризующийся количественными, качественными и топографическими изменениями нормальной кишечной микрофлоры, являющийся выражением адаптационных реакций системы «организм человека–нормальная микрофлора», проявляющийся прогрессирующим нарастанием клинических проявлений основного заболевания [6, 7].

Таблица 2. Сравнительная оценка кандидозного обсеменения кишечника при лечении без пробиотика и с пробиотиком в составе комплексной терапии

Уровень обсеменения кишечника <i>Candida albicans</i> (lgКОЕ/г)	Без пробиотика		С пробиотиком	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	3,6	4,5*	4,0	0,0*

* $p < 0,05$.

К основным клиническим проявлениям дисбиоза кишечника относятся периодические схваткообразные боли по ходу толстой кишки, метеоризм, расстройства стула со склонностью к поносу, запору или их чередование. Выделяют четыре степени дисбиоза кишечника. В табл. 3 представлен модифицированный вариант классификации данного синдрома, согласно Методическим рекомендациям по микробиологической диагностике

дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота (1999) с дополнениями, основанными на обобщении литературных данных о клинко-микробиологических параллелях при дисбактериозе кишечника [7].

В зависимости от степени тяжести дисбиоза кишечника варьируются доза и длительность назначения пробиотических препаратов, используемых для коррекции нарушений кишечной микрофлоры.

К факторам риска развития ААД (крайнего проявления дисбиоза кишечника) относят [8–11]:

- Возраст до 5 и старше 65 лет.
- Тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые и сочетанные травмы, уремия, тяжелая сердечная недостаточность и др.).
- Хронические заболевания органов пищеварения.
- Несоблюдение режима приема антибиотиков (слишком короткий или длительный курс, частая смена антибиотиков, высокие дозы препаратов).
- Длительное пребывание в стационаре.
- Лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, а также врожденные иммунодефициты.

Следует помнить также об антибактериальных препаратах, наиболее часто вызывающих ААД (табл. 4) [8].

ААД подразделяется на два варианта, что связано с особенностями течения, диагностических находок, а также подходов к лечению (табл. 5).

Таблица 3. Классификация дисбактериоза (дисбиоза) кишечника

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I	Снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^3 – 10^7 КОЕ/г; уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^5 КОЕ/г; - уровень условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^3 КОЕ/г	- сниженный аппетит; - метеоризм; - неустойчивость стула; - неравномерная окраска каловых масс
II	Снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г; увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до 10^4 – 10^5 КОЕ/г на фоне уменьшения их нормальных форм; - повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г	- боли в животе; - отрыжка, изжога; - чувство распирания после приема пищи; - постоянный метеоризм; - умеренно выраженная диарея; - симптомы гиповитаминоза; - кожные аллергические реакции
III	Снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до 10^2 – 10^4 КОЕ/г; отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов; - повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^5 – 10^8 КОЕ/г	- усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии; - появление трофических расстройств
IV	Отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры; отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью; - подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более 10^8 КОЕ/г	- нарушения общего статуса организма; - симптомы интоксикации; - патологические примеси в кале; - генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

Как видно из представленной таблицы, пробиотики рекомендуются в лечении и профилактике обоих вариантов ААД, их использование больными, получающими антибиотики, положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость антибиотикотерапии [1, 2, 5]. Эффективность и актуальность назначения пробиотиков совместно и одновременно с антибиотиками с целью профилактики ААД подтверждена результатами мета-анализа [13]. При этом имеет место статистически значимое снижение риска развития ААД на 44%, а диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile* – на 71%. Важно отметить, что для достижения максимального эффекта пробиотики следует назначать с первого дня антибиотикотерапии.

Пробиотические препараты кроме коррекции нарушений кишечной микрофлоры обеспечивают ряд дополнительных положительных эффектов, в частности способствуют улучшению иммунологических показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижению аллергизации организма, а также стимуляции местной иммунологической защиты, например укреплению слизистого защитного барьера и снижению выраженности воспаления слизистой оболочки желудка [2, 14]. Таким образом, можно говорить о сверхсуммарном положительном эффекте пробиотиков, а их назначение совместно с антибиотиками способствует не только повышению безопасности, но и эффективности лечения инфекций. Перспективным считается использование в качестве адъювантной терапии при лечении антибиотиками пробиотиков на основе *Bifidobacteria* spp., *Lactobacilli* spp. и *Enterococcus faecium*, а также их различных комбинаций. Эти бактерии являются основными представителями нормального микробиоценоза кишечника и, следовательно, ответственны за большинство положительных эффектов кишечной микрофлоры: от профилактики и коррекции дисбиоза кишечника до стимуляции иммунитета и синтеза витаминов [15].

Таблица 4. Частота развития ААД при приеме различных антибиотиков

Антибиотики	Частота встречаемости ААД (%)
Клиндамицин, линкомицин	20–30
Амоксициллин/клавуланат	10–25
Цефиксим	15–20
Ампициллин	5–10
Цефалоспорины (кроме цефиксима); Макролиды (эритромицин, кларитромицин); Тетрациклины	2–5
Фторхинолоны	1–2

Рис. Состав комбинированного препарата Бактистатин



Актуальным считается использование препаратов на основе *Bacillus subtilis*, т.к. они способствуют существенному угнетению представительства условно-патогенных микроорганизмов в толстой кишке и повышению активности иммунной системы организма человека [2, 16]. Эффективно использование непатогенных дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii* в лечении и профилактике развития ААД, в т.ч. в комбинации с ванкомицином [12]. Результаты последних исследований показали, что актуальным остается использование не просто пробиотиков на основе живых микроорганизмов, а использование метабиотиков – препаратов на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов [17]. Одним из ярких примеров метабиотиков является Бактистатин – комбинированный препарат на основе метаболитов *Bacillus subtilis*. Высокая эффективность данного препарата обусловлена его уникальным составом (см. рисунок).

Согласно нашим данным, при назначении Бактистатина в сочетании с антибиотиками отмечается более быстрый и полный регресс клинических симптомов, уменьшение частоты

встречаемости побочных эффектов антибиотикотерапии, а также достоверное улучшение качества жизни больных, что в свою очередь способствует повышению приверженности пациента к лечению [18]. Улучшение состояния микробиоценоза кишечника практически по всем показателям имело место у лиц, получающих Бактистатин. При приеме антибиотиков без прикрытия пробиотиком наблюдалась тенденция к увеличению выраженности дисбиотических изменений в толстой кишке с достоверным уменьшением количества лактобацилл. Кроме того, обращало на себя внимание, что в группе исследования не наблюдалось учащения стула в отличие от группы сравнения, где имела место четкая тенденция в сторону диареи [18]. Бактистатин устойчив к действию антибиотиков, и, следовательно, может назначаться с первого дня антибиотикотерапии, что обеспечивает максимальный положительный эффект в отношении профилактики и коррекции дисбиотических изменений в кишечнике [19].

Таблица 5. Сравнительная характеристика различных вариантов ААД [8, 12]

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i>	Диарея, не связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> (идиопатическая ААД)
Возбудители	<i>C. difficile</i>	<i>C. perfringens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Наиболее часто возникает после использования антибиотиков	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития ААД в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
После отмены антибиотика	Диарея часто персистирует и рецидивирует (до 20% случаев)	В большинстве случаев разрешение диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80%	Не выявляются
Результаты фиброколоноскопии	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Результаты компьютерной томографии	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Обнаружение токсинов А и/или В в анализе кала	Присутствуют	Отсутствуют
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, рифаксимин, сахаромиды	Отмена препарата, антидиарейные средства, пробиотики
Профилактика	Рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков	Рациональное назначение антибиотиков, использование пробиотиков

В последнее время высокую актуальность приобретает изучение бактериоцинов бактериального происхождения в отношении разработки новых антимикробных препаратов с направленным бактерицидным действием и обладающих меньшим, чем антибиотики, числом побочных эффектов. Бактериоцины рассматривают как факторы межмикробного антагонизма, обеспечивающие регуляцию популяции бактерий и колонизационную устойчивость организма человека и животных к патогенным микроорганизмам. Стерилизованная культуральная жидкость *Bacillus subtilis* 3 в составе Бактистатина помимо прочих компонентов содержит бактериоцины, что также может быть причиной высокой антагонистической активности препарата в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

В заключение заметим, что совместное использование антибиотиков и пробиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии инфекционных заболеваний. Данное сочетание препаратов может быть рекомендовано в лечении острых респираторных заболеваний, острых кишечных инфекций, лямблиоза, в эрадикации *Helicobacter pylori*, в терапии заболеваний мочевыделительной системы и заболеваний, передаваемых половым путем, и т.п. Хочется надеяться, что назначение пробиотиков совместно с курсом антибиотиков, особенно лицам, имеющим факторы риска развития ААД, прочно войдет в рутинную медицинскую практику.

Литература

1. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб., 2006. 590 с.
2. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 3-е издание, исправленное и дополненное / Под ред. А.Н. Суворова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенского. СПб., 2013. 270 с., ил.
3. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ [электронный ресурс]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/GKT/probiotik.html> (дата обращения 22.05.2015).
4. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Анти-биотикас-социированный дисбактериоз. Справочник поликлинического врача. 2006;4(8):59–62.
5. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011;4(3):185–97.
6. Барышникова Н.В. Дисбиоз кишечника и инфекция *Helicobacter pylori*. Особенности патогенеза, клиники и лечения. LAP Lambert Academic Publishing, 2011. 144 с.
7. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: Учебно-методическое пособие. СПб., 2002. 35 с.
8. Шульпекова Ю.О. Антибиотикассоции-рованная диарея. *PMЖ.* 2007;15(6):1–6.
9. Bauer M., Kuijper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin. Microbiol. Infect.* 2009;15:1067–79.
10. Stuart H., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2010;31(5):431–55.
11. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея – новая проблема цивилизации [электронный ресурс]. URL <http://medi.ru/doc/a799304.htm> (дата обращения 01.06.2014).
12. Захарова Н.В. Антибиотикассоциированная диарея: патогенез, лечение. *Врач.* 2013;1:35–
13. Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults-a metaanalysis. *J. Am. Acad. Nurse. Pract.* 2011;23(6):269–74.
14. 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.
15. Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности. *Врач.* 2012;1:26–28.
16. Van Hemel J., Foligne B., Dewulf J., et al. In vitro immunomodulatory and in vivo anti-inflammatory properties of *Bacillus subtilis* strain PB6. International scientific conference on probiotics and prebiotics 14–16 June 2011: Abstracts of poster presentations. С. 123–24.
17. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2013;24 [электронный ресурс]. URL: <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399> (дата обращения 19.01.2014)
18. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Использование синбиотиков для оптимизации лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Профилактическая и клиническая медицина. 2011;3(40):207–13.
19. Барышникова Н.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоции-рованным с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;8:94–101.