

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>

Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция

Ю. Успенский^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Барышникова^{2,3}, кандидат медицинских наук, доцент

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

²Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Совместное использование антибиотиков и метабиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов.

Ключевые слова: терапия, антибиотикотерапия, нежелательные последствия, дисбиоз кишечника, метабиотики.

Для цитирования: Успенский Ю., Барышникова Н. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция // Врач. – 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>

Революционное открытие А. Флемингом в 1928 г. пенициллина – первого из антибактериальных препаратов (АБП) – явилось началом новой эры в фармакотерапии инфекционных заболеваний. Широкое применение пенициллина на фронтах во время мировой войны показало впечатляющие результаты – удалось спасти огромное число жизней военнослужащих союзнических армий [1, 2]. Также стали появляться новые АБП: в 1939 г. был выделен грамицидин, в 1942 – стрептомицин, в 1945 – хлортетрациклин, в 1947 – левомецетин [3]. В 50-м годах XX века имелось уже более десятка АБП, а в 60–70-е годы их производство многократно увеличилось. Так, в 1954 г. в США было произведено всего несколько килограммов АБП, а в 2000 г. – почти 23 млн. В России сегодня применяют 30 различных групп АБП, а общее число антимикробных препаратов (без учета генериков) приближается к 200. Каждый год врачи прописывают >100 млн курсов лечения АБП [1].

Мощные АБП спасают жизни и существенно снижают показатели смертности во всем мире, однако со временем стали отмечать, что увлечение АБП, иногда бесконтрольное, приводит к ряду нежелательных последствий [4, 5]:

1. Нарушения микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь толстой кишки как самого большого

биотопа микроорганизмов в организме человека, которые могут проявляться в виде:

- дисбиотической реакции — транзиторное нарушение микрофлоры на фоне или после приема АБП, проявляющееся транзиторной кишечной диспепсией и не приводящее к тяжелым последствиям;
 - антибиотик-ассоциированной диарее (ААД), по официальным данным развивающейся у 3–29% пациентов, принимающих АБП;
 - псевдомембранозного колита — наиболее тяжелое проявление дисбиоза толстой кишки, ассоциированное с инфекцией *Clostridium difficile*.
2. Возможное развитие заболеваний, вызванных оппортунистическими микроорганизмами.
3. Формирование резистентности микроорганизмов к АБП и др.

Таблица 1

Динамика состояния микробиоценоза кишечника у пациентов с гастроэнтерологическим заболеваниями на фоне приема АБП; Ig КОЕ/г (M±m)

Показатели	Состояние микрофлоры толстой кишки	
	до лечения	после лечения
Бифидобактерии	7,86±0,36	7,21±0,59
Лактобациллы	6,93±0,34	6,10±0,23*
Бактероиды	6,54±0,53	6,19±0,53
Энтерококки	5,72±0,50	6,17±0,31
<i>Escherichia coli</i> с нормальной ферментативной активностью	3,08±0,89	1,71±0,79
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	3,84±0,95	5,17±0,98
Гемолитические микроорганизмы:		
<i>Proteus</i> spp.	0,68±0,46	1,12±0,64
<i>Klebsiella</i> spp.	1,79±0,79	0,93±0,63
<i>Citrobacter</i> spp.	1,41±0,75	2,12±0,81
<i>Enterobacter</i> spp.	1,08±0,63	1,03±0,70
3,88±0,84	4,57±0,84	
Стафилококки	1,11±0,50	1,68±0,50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,82±0,44	0,36±0,25
Грибы рода <i>Candida</i>	1,39±0,58	1,69±0,69
Степень дисбиоза	2,14±0,18	2,29±0,19

Примечание. * – p<0,05.

Таблица 2

Частота развития ААД при приеме различных АБП

АБП	Частота встречаемости ААД, %
Клиндамицин, линкомицин	20–30
Амоксициллин/клавуланат	10–25
Цеффиксим	15–20
Ампициллин	5–10
Цефалоспорины (кроме цеффиксима), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклины	2–5
Фторхинолоны	1–2

Проблему развития побочных эффектов терапии АБП (АБТ) усугубляет и так называемый человеческий фактор. Далеко не безобидные АБП не всегда назначаются рационально и обоснованно. В ряде случаев во многих городах России при назначении фармакотерапии АБП в амбулаторной практике у взрослых не учитывается спектр наиболее вероятных возбудителей, фармакокинетические особенности лекарств, профиль нежелательных реакций, современные данные о резистентности к АБП [6]. Кроме того, иногда АБП назначаются при вирусных инфекциях с целью профилактики еще не присоединившихся бактериальных осложнений. Второй серьезной проблемой является самолечение инфекций населением, что обусловлено доступностью antimicrobных препаратов и низким уровнем контроля при их продаже в аптечной сети. По оценкам американских ученых, в каждом 2-м случае больные принимают АБП неоправданно или без рекомендации врача [6], что становится основной причиной развития резистентности микроорганизмов к АБП, формирование которой 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 [2].

Рассмотрим более подробно нежелательные последствия приема АБП, связанные с нарушениями микрофлоры толстой кишки. С внедрением в рутинную медицинскую практику АБП, в том числе широкого спектра действия, возросло число инфекций, вызванных оппортунистическими микроорганизмами эндогенного происхождения или обнаруживаемых в больничном окружении. Следовательно, можно предполагать, что прием АБП способствует нарушению микробной эндоземосистемы организма человека, воздействуя не только на возбудителя в месте локализации инфекции, но и на нормальную (облигатную) микрофлору ЖКТ, преимущественно толстой кишки — наиболее представительного микробного биотопа макроорганизма [7]. Используемые в клинической практике АБП независимо от групповой принадлежности оказывают на состояние кишечного микробиоценоза стереотипное универсально-неблагоприятное действие.

Согласно нашим данным, на фоне приема АБП широкого спектра действия (пенициллины, макролиды) пациентами с гастроэнтерологическим заболеваниями в стационаре наблюдается снижение представительства главной (облигатной) бифидо- и лактофлоры кишечника и увеличение представительства условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (табл. 1) [8]. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных данной категории уже исходно имело место нарушение кишечной микробиоты, что является дополнительным фактором риска развития ААД.

Даже при назначении индивидуально подобранного препарата (с учетом чувствительности к нему возбудителя) при правильной дозе и коротком адекватном курсе лечения полное восстановление количественного и качественного состава микрофлоры кишечника происходит не ранее чем через 1 мес, а довольно часто (3–29% случаев) развивается ААД. Итак, что же такое ААД? Это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение ≥2 последовательных дней, возникших на фоне применения антибактериальных средств [3, 9, 10]. Наиболее часто ААД вызывают АБП следующих групп (табл. 2) [11].

Перед назначением АБП пациенту необходимо учесть возможные факторы риска развития ААД [3, 11–13]: возраст до 5 лет 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 АБП (слишком короткий или длительный курс, частая смена АБП, высокие дозы препаратов); длительное пребывание в стационаре; лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, а также врожденные иммунодефициты.

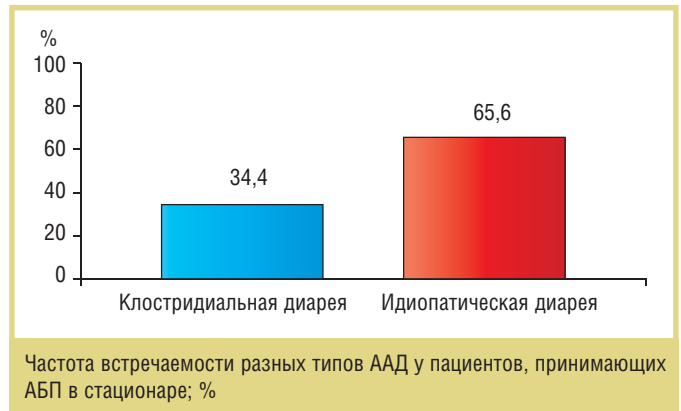
Этиологическим фактором в развитии ААД в 15–25% случаев является *C. difficile* [12, 13], *C. difficile* – облигатная анаэробная грамположительная спорообразующая палочка, продуцирующая два экзотоксина: токсин А (энтеротоксин А) и токсин В (преимущественно цитотоксин В). Данный тип ААД сопряжен с развитием целого ряда осложнений и неблагоприятных последствий: рецидив диареи (до 20% случаев); псевдомембранозный колит – наиболее тяжелое проявление ААД. Это острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное микроорганизмом *C. difficile*, клинические проявления которого варьируют от кратковременной диареи до тяжелого колита с фибринозными бляшками на слизистой оболочке толстой кишки; токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация; внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство.

В реальности частота встречаемости клостридиальной диареи может быть выше, чем говорит официальная статистика. Согласно нашим данным, полученным в процессе двухлетнего наблюдения пациентов, принимающих АБП в стационаре, инфекция *C. difficile* выявлена у 32 из 93 пациентов, у которых была зафиксирована ААД (см. рисунок). Обращало на себя внимание, что в большинстве случаев это были ослабленные пациенты старшей возрастной группы (больные, госпитализированные в инфарктное отделение, кардиореанимацию, отделение сочетанной травмы).

Второй вариант ААД – это идиопатическая ААД (не клостридиальная), в патогенезе которой принимают участие различные факторы [11]: стимуляция двигательной активности кишечника (гиперкинетическая диарея) при назначении АБП, содержащих клавулановую кислоту; неполное всасывание АБП из просвета кишечника (гиперосмолярная диарея) при назначении цефоперазона и цефиксима; нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к нарушению функции кишечника и изменению энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Повышенное количество деконъюгированных желчных кислот поступает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея).

Название «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего развитие диареи.

К возможным возбудителям идиопатической ААД относятся *S. aureus*,



Klebsiella oxytoca, *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp. [11, 14]. Данный тип ААД протекает более благоприятно, чем клостридиальная диарея, не приводит к тяжелым осложнениям, в частности к псевдомембранозному колиту.

STADA

БАКТИСТАТИН® – СОЗАН ДЛЯ ЗДОРОВОГО КИШЕЧНИКА!

Метаболиты *Bacillus subtilis* Природный сорбент цеолит Пребиотик

БАКТИСТАТИН в отличие от других¹ содержит 3 компонента, которые усиливают действие друг друга и помогают поддерживать собственную микрофлору кишечника в норме!

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

¹ На основании анализа состава продуктов сегмента. Информация по составу продуктов взята с официального сайта – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Роспотребнадзор, май 2016. <http://www.gosrotebнадзор.ru>. Раздел Реестр свидетельств о государственной регистрации <http://fr.csc.ru> Информация предназначена для медицинских работников.

Какие же способы профилактики и лечения ААД существуют в настоящее время? На основании многих исследований показано, что наиболее эффективным способом является дополнительное использование препаратов для улучшения микрофлоры ЖКТ и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих АБП, что положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость АБТ [1, 2, 4, 10]. Эффективность и актуальность назначения пробиотиков совместно и одновременно с АБП с целью профилактики ААД подтверждена результатами метаанализа [15]. При этом имеет место статистически значимое снижение риска развития ААД на 44%, а диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile*, – на 71% [16].

Однако для ослабленного пациента использование препаратов, содержащих живые микроорганизмы, может потенцировать ухудшение самочувствия вследствие дополнительной микробной нагрузки. Следовательно, актуальным при ААД, особенно в случае развития клостридиальной диареи, считается использование метабиотиков. Согласно определению Б.А. Шендерова, метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и (или) их метаболитов и (или) сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфические для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и (или) поведенческие реакции, связанные с деятельностью индогенной микробиоты организма-хозяина. Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биоценозе микроорганизмов тех или иных видов [17].

Высокоэффективным метабиотиком является средство на основе метаболитов бактерии *Bacillus subtilis* – Бактистатин. Метабиотик Бактистатин является трехкомпонентным, в его состав входят:

- стерилизованная культуральная жидкость *Bacillus subtilis* 3 – собственно метабиотический компонент (содержит продукты метаболизма микроорганизмов: бактериоцины, лизоцим, каталазы, подавляющие рост условно-патогенных микроорганизмов). Как видно, Бактистатин не содержит живых бактерий, а только продукты жизнедеятельности *Bacillus subtilis* (активные метаболиты), что обеспечивает быстроту действия и повышает его профиль безопасности по сравнению со средствами на основе живых бактерий, не обладает антагонизмом по отношению к собственной микробиоте человека, не потенцирует возможного развития перекрестной антибиотикорезистентности за счет переноса генов резистентности к патогенным и условно-патогенным бактериям;
- селективный природный сорбент цеолит связывает низкомолекулярные токсины – метан, сероводород, аммиак и др., тяжелые металлы и радионуклиды;
- гидролизат соевой муки – пребиотический компонент (источник аминокислот, обеспечивает питательные потребности нормофлоры кишки).

Таким образом, в случае использования комплексного метабиотика мы получаем максимальный терапевтический эффект при минимально возможных побочных действиях и низком риске аллергических реакций. При использовании метабиотика Бактистатин с первого дня АБТ обеспечивается

эффективная и своевременная профилактика кишечной диспепсии, нарушений микрофлоры ЖКТ и развития ААД.

В качестве альтернативных способов профилактики рецидивов инфекции *C. difficile* рассматривается «фекальная трансплантация», когда больному проводят инстилляцию каловых масс, полученных от здоровых доноров [18]. Однако данный вариант лечения требует дальнейшего изучения для четкой оценки его эффективности и безопасности. Кроме того, в настоящее время проходят клиническую апробацию моноклональные человеческие антитела к токсинам *C. difficile*, связывающие токсины А и В, что также может быть высоко перспективным как в лечении эпизодов ААД, так и в предотвращении развития рецидивов инфекции [19].

В заключение следует заметить, что согласно как клиническим наблюдениям, так и результатам многочисленных исследований, совместное использование АБП и метабиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Данное сочетание может быть рекомендовано при 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. Метабиотик Бактистатин является важным компонентом при лечении и профилактике нарушений микрофлоры кишечника с первого дня приема АБП. Хочется надеяться, что назначение препаратов для улучшения микрофлоры совместно с любым курсом АБТ прочно войдет в широкую медицинскую практику, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, а также существенно повысит уровень здоровья в популяции.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности // Врач. – 2012; 1: 26–8 [Baryshnikova N., Belousova L. Antibiotics and probiotics: provision of efficacy and safety // Vrach. – 2012; 1: 26–8 (in Russ.)].
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / СПб: СпецЛит, 2006; 590 с. [Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka / SPb: SpetsLit, 2006; 590 s. (in Russ.)].
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия // Архив внутренней медицины. – 2013; 2 (10): 46–53 [Uspenskii Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotik-assotsirovannaya diareya: aktual'nost' problemy, profilaktika i terapiya // The Russian Archives of Internal Medicine. – 2013; 2 (10): 46–53 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53>.
4. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 3-е изд., испр. и доп. Под ред. А.Н. Суворова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенского / СПб: ИнформМед, 2013; 270 с. [Disbios kishhechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. 3-e izd., isp. i dop. Pod red. A.N. Suvorova, E.I. Tkachenko, Yu.P. Uspenskogo / SPb: InformMed, 2013; 270 s. (in Russ.)].
5. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ [электронный ресурс]. [Andreeva I.V. Dokazatel'noye obosnovaniye primeneniya probiotikov dlya lecheniya i profilaktiki zabolevaniy ZhKT [elektronnyi resurs] (in Russ.)]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/GKT/probiotik.html> (дата обращения 15.12.2019).
6. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / М., 2002; 384 с. [Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii / M., 2002; 384 s. (in Russ.)].
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1 / М.: Грантъ, 1988; с. 246–85 [Shenderov B.A. Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noye pitaniye. T. 1 / M.: Grant, 1988; s. 246–85 (in Russ.)].

8. Барышникова Н.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2008; 8: 92–9 [Baryshnikova N.V. Korreksiya narushenii mikrobiotsenoza kishechnika u bol'nykh khronicheskim gastroduodenitom, assotsiirovannym s *Helicobacter pylori* // Eksperim. i klin. gastroenterol. – 2008; 8: 92–9 (in Russ.)].

9. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз // Справочник поликлинического врача. – 2006; 4 (8): 59–62 [Khavkin A.I., Zhikhareva N.S. Antibiotik-assotsiirovanniy disbakterioz // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2006; 4 (8): 59–62 (in Russ.)].

10. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2011; 4 (3): 185–97. DOI: 10.1177/1756283X11399115

11. Шулпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // PMЖ. – 2007; 15 (6): 1–6 [Shul'pekova Yu.O. Antibiotikoassotsiirovannaya diareya // RMZh. – 2007; 15 (6): 1–6 (in Russ.)].

12. 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. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x.

13. 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.

14. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // РЖГГК. – 2007; 3: 65–70 [Korneyeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: patho-morphology, clinical presentation, treatment // RZhGGK [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2007; 3: 65–70 (in Russ.)].

15. 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. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x.

16. Videlock E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012; 35 (12): 1355–69. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.

17. Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции» // PMЖ «Медицинское обозрение». – 2017; 2: 106–10 [Kruglyi stol «Metabiotiki: novaya ideya ili estestvennoe razvitie probioticheskoi kontseptsii» // RMZh «Meditsinskoe obozrenie». – 2017; 2: 106–10 (in Russ.)]. URL: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy_stol_Metabiotiki_novaya_ideya_ili_estestvennoe_razvitie_probioticheskoy_kontseptsii/#ixzz67befLJov (дата обращения 09.12.2019)

18. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // Clin. Infect. Dis. – 2003; 36: 580–5. DOI: 10.1086/367657.

19. Babcock G., Broering T., Hernandez H. et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters // Infect. Immun. – 2006; 74: 6339–47. DOI: 10.1128/IAI.00982-06.

INTESTINAL DYSBIOSIS AND ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN A HOSPITAL SETTING: PREVENTION AND CORRECTION

Professor **Yu. Uspensky**^{1,2}, MD; **N. Baryshnikova**^{2,3}, Candidate of Medical Sciences

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

The combined use of antibiotics and metabiotics substantially increases the efficiency and safety of therapy. The use of metabiotics can create a controlled intestinal microbiocenosis, since the metabolic, signaling, transport and other functions of representatives of the endogenous microbiota are of more importance than the quantitative content of microorganisms of certain species in the biotope.

Key words: therapy, antibiotic therapy, undesirable sequels, intestinal dysbiosis, metabiotics.

For citation: Uspensky Yu., Baryshnikova N. Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: prevention and correction // Vrach. – 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>