



УДК: 616.21:615.33:616.3

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ:
ЗАЩИТА ИНДИГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ****Е. И. Ткаченко, С. В. Рязанцев, Л. С. Орешко, А. А. Карпов****ANTIBIOTIC THERAPY OF UPPER
RESPIRATORY TRACT:
PROTECTION OF INDIGENOUS MICROFLORA****Е. И. Tkachenko¹, S. V. Ryazantsev², L. S. Oreschko¹, A. A. Karpov¹**¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова Минздрава России», Санкт-Петербург
(Ректор – проф. О. Г. Хурицава)² ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России»
(Директор – засл. врач РФ, член-корр. РАМН, проф. Ю. К. Янов)

Казалось бы, что, кроме общей задачи лечения пациента, может объединять оториноларинголога, занимающегося лечением верхних дыхательных путей, и гастроэнтеролога, основными точками приложения профессиональной деятельности которого является ЖКТ, включая его верхние и нижние отделы. Однако с точки зрения излечения человека как сложной биологической системы такая связь при современном уровне развития медицины представляется весьма актуальной. Так, «лечить болезнь», не задумываясь о ходе лечения и его последствиях, не является возможным для профессионально подготовленного специалиста. Уникальность человеческого организма, слаженная работа всех его систем и органов требуют не меньшей слаженности в работе врачей различных специальностей, своего рода «комплаенса» со стороны профессионального медицинского сообщества. Такое взаимодействие необходимо для достижения наиболее эффективного результата, т. е. восстановления нарушенных функций организма и профилактики возникновения таковых. В данной работе мы постараемся наглядно показать, что такая взаимосвязь в работе «ото-» и «гастро-» существует, в частности, в вопросе лечения инфекций ВДП и последствий такового для ЖКТ.

В статье обсуждаются причины развития микробиологических нарушений организма, роль пребиотиков в поддержании микрофлоры и перспективы применения экоантибиотиков для лечения инфекции дыхательных путей и профилактики осложнений антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дисбиоз, микрофлора, антибиотики, пребиотики, экоантибиотики.

Библиография: 14 источников.

The article discusses reasons for development of micro-ecological disorder, role of prebiotics in maintaining microflora, and prospects for ecoantibiotics application in treatment of respiratory tract infection, and for complications prevention of antibiotic therapy.

Key words: disbacteriosis, microflora, antibiotics, prebiotics, ecoantibiotics.

Bibliography: 14 sources.

Заболевания инфекционной природы занимают ведущее место в патологии ЛОР-органов. Острые и хронические инфекции дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в клинической практике, с которыми встречаются и оториноларингологи, и врачи терапевтической специальности. К заболеваниям верхних дыхательных путей относят те нозологические формы респираторной патологии, при которых локализация очагов поражения расположена выше трахеи. Среди клинических форм заболеваний верхних дыхательных путей различают ринит, фарингит, назофарингит, тонзиллит, синусит, ларингит, эпиглоттит, острый средний отит. Среди заболеваний нижних отделов респираторного тракта выделяют



такие клинические формы, как трахеит, трахеобронхит, бронхит и пневмонию. Среди возбудителей наибольшее значение в развитии острых заболеваний принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А (пиогенный стрептококк, БГСА *S. pyogenes*), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, анаэробам. Часто причиной острого фарингита являются *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia sp.*, острого риносинусита – *S. pneumoniae*, *H. Influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы, вирусы; острого трахеобронхита – *H. influenzae*, *S. Pneumoniae*. Существенная заболеваемость респираторными инфекциями и высокая частота развития серьезных бактериальных осложнений, вызванных указанными возбудителями, требуют своевременного и обоснованного подключения в терапию антибактериальных лекарственных препаратов, которые занимают основное место в лечении. Адекватная антибактериальная терапия инфекций ВДП приводит к эррадикации возбудителя и позволяет достичь выздоровления, а при обострении хронических инфекций увеличивает продолжительность безрецидивного периода. Однако, несмотря на огромный арсенал высокоактивных антибактериальных средств, лечение респираторных инфекций – это не только возможность справиться с большинством патогенных микроорганизмов, но и широкий спектр негативных воздействий на организм человека. Среди неблагоприятных последствий, таких как аллергические и токсические реакции, развитие остеопороза, вызванных использованием антибиотиков, часто встречаются дисбиотические расстройства. Антибиотики угнетают не только патогенную, но и здоровую микрофлору, вызывая дисбаланс качественной и количественной кишечной микроэкологии.

Здоровая симбионтная микрофлора является высокочувствительной индикаторной системой, мгновенно реагирующей качественными и количественными сдвигами своего состава на изменение экологических условий в местах ее обитания, и имеет общебиологическое значение для макроорганизма. Баланс кишечной микрофлоры является необходимым условием переваривания пищи, усвоения питательных веществ, а также барьером на пути экзогенной инфекции [12]. Микробная флора, заселяющая желудочно-кишечный тракт, выполняет ряд многочисленных физиологических функций, важных для макроорганизма. Ведущую роль в поддержании симбионтных отношений между макроорганизмом и его микрофлорой, а также в регуляции межмикробных взаимоотношений играют основные представители индигенных бактерий желудочно-кишечного тракта – бифидобактерии и лактобациллы [3, 11]. Значимость данных микроорганизмов по отношению к макроорганизму сводится к двум взаимосвязанным функциям: участию в обменном процессе и защите от проникновения инфекции извне. Регуляция обменных процессов:

- опосредуется процессом сбраживания углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот;
- синтез ферментов (гликозидаз, липаз, протеаз), расщепляющих углеводы, белки и жиры;
- витаминизация и детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов за счет биотрансформации и абсорбции.

Значительна роль бифидобактерий и лактобактерий в процессе переваривания пищи. Они способны усиливать гидролиз (расщепление) белков, сбраживать сахар, расщеплять жиры, растворять клетчатку, стимулировать перистальтику кишечника и обеспечивать нормальную эвакуацию его содержимого. Биологически активные вещества, продуцируемые лакто- и бифидобактериями, принимают активное участие в обменных процессах организма, снижают токсическую нагрузку на печень. Типичными продуктами жизнедеятельности (метаболитами) микроорганизмов являются молочная, уксусная, муравьиная и янтарная кислоты, аминокислоты и белки, витамины В₁, В₂, К, никотиновая, пантотеновая и фолиевая кислоты, пиридоксин, цианкобаламин, которые всасываются в кишечнике и используются макроорганизмом [3, 4, 7]. Защитная функция этих микроорганизмов заключается в межмикробном антагонизме и активации локальной иммунной системы. Находясь в пищеварительном тракте человека, кисломолочные бактерии-симбионты вступают в тесные взаимоотношения с другими микроорганизмами и, воздействуя на них, препятствуют избыточному размножению ряда бактерий, периодически поступающих в кишечник с пищей или относящихся к «сопутствующей флоре», вызывающих развитие инфекции в случае снижения резистентности макроорганизма. Лакто-



и бифидобактерии подавляют размножение гнилостных и гноеродных бактерий, продуктами жизнедеятельности которых являются сильнодействующие отравляющие вещества: аммиак, амины, фенол, индол, скатол. В реализации защитных реакций организма напрямую участвует слизистая оболочка кишечника: установлено, что она состоит из иммунологически активной ткани и содержит все популяции иммунокомпетентных клеток организма. В клеточной стенке бифидобактерий содержится большое количество мурамил-дипептида. Данный пептид активирует образование В- и Т-лимфоцитов и макрофагов, которые обеспечивают устойчивость иммунной системы макроорганизма к инфекционным заболеваниям. Средством антагонистического подавления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов является способность лактобацилл и бифидобактерий продуцировать низкомолекулярные метаболиты – монокарбоновые органические кислоты. Таким образом, продукты метаболизма кислотообразующих бактерий обладают различными физиологическими эффектами, участвуя в процессах в энергообеспечении, регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия слизистой оболочки кишки, поддержании антибактериального действия, регуляции ионного обмена и моторной активности кишечника. Установлена детоксицирующая роль микроорганизмов в отношении как к эндогенным, так и экзогенным субстратам с их обезвреживанием, нейтрализацией с последующим выведением нетоксичных или малотоксичных метаболитов. Важным свойством бифидобактерий является то, что они способны снижать степень развития канцерогенеза, обусловленного представителями болезнетворной микрофлоры. Патогенная микрофлора превращает проканцерогены в канцерогены.

В последние годы обнаружена еще одна важная роль бифидобактерий – способность воздействовать на липидный (жировой) обмен организма путем снижения содержания холестерина в сыворотке крови и нормализации уровня циркулирующих в крови липопротеинов и фосфолипидов. Таким образом, вышеперечисленные примеры участия микроорганизмов-симбионтов в жизнедеятельности организма-хозяина свидетельствуют об огромном значении для человека такого симбиоза.

Каковы последствия нарушения равновесия симбиотической флоры в результате длительного применения антибиотиков? Нарушение равновесия «микрофлора – макроорганизм – окружающая среда» приводит к изменениям в сообществе живых организмов, населяющих кишечник, которые наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинико-физиологическом статусе организма. У части больных с нарушениями микрофлоры кишечника могут возникнуть клинические проявления. Проявления дисбактериозов весьма разнообразны: от бессимптомного течения до четко очерченных тяжело протекающих клинических форм. Зачастую уменьшение нормальных симбионтов обычно не сопровождается клиническими проявлениями. Однако на этой стадии нарушается одна из главных функций, осуществляемых нормальной флорой, – защита организма от агрессии болезнетворных микробов. Проблема дисбиоза связана не только с его клиническими диспепсическими проявлениями (диареей, дискомфортом и болями в области живота, тошнотой, рвотой), но и с развитием более тяжелых последствий. Корреляция между клиническими проявлениями и степенью дисбиотических нарушений отсутствует. Установлено, что воздействие цефалоспоринов на микробиоценозы толстой кишки проявляется в снижении содержания кишечных палочек, лактобацилл и бифидобактерий и увеличении клебсиелл, энтеробактеров, протеев, псевдомонад, энтерококков, стафилококков. При назначении полусинтетических пенициллинов уменьшается число кишечных палочек, энтерококков, лактобацилл, бифидобактерий, клостридий, с другой стороны, увеличивается титр клебсиелл, энтеробактеров, цитробактеров, протеев, морганелл и грибов. Аминогликозидные антибиотики снижают в кишечнике число аэробных грамотрицательных бактерий, включая кишечные палочки и клебсиеллы, и не оказывают воздействия на протей, псевдомонады, энтерококки, лактобациллы, однако наблюдается увеличение содержания в фекалиях грибов рода *Candida*. Линкозамины резко угнетают грамотрицательные анаэробные бактерии, аэробные кокки, лактобациллы, стафилококки, стрептококки, бифидобактерии, эубактерии, при этом возрастает количество протеев, псевдомонад, цитробактеров, *Candida*, кишечных палочек и клостридий. Макролидные антибиотики при оральном введении снижают концентрацию аэробных и анаэробных бактерий и одновре-



менно увеличивают титры клебсиелл, энтеробактеров, протеев и псевдомонад [1, 2, 7, 8, 13]. При ухудшении микроэкологических условий количество микрофлоры изменяется вплоть до полного исчезновения (элиминации), это приводит к бурному развитию болезнетворной флоры, дрожжеподобных грибов и грибов рода *Candida* [2]. Внутрикшечное образование токсических веществ ведет к повышенному проникновению их в кровоток, что сопровождается нарушением общего самочувствия (утомляемость, раздражительность, головные боли, сосудистая дистония и др.), а также развитием симптомов непереносимости определенных пищевых продуктов (аллергия). Нарушение пищеварительных процессов при дисбактериозе приводит к нарушению обмена веществ – жирового, углеводного, белкового, водно-солевого, обмена витаминов. При дисбиозе страдает не только полостное пищеварение, но и пристеночное. При воспалительном процессе слизистой оболочки снижается интенсивность регенерации эпителия, это ведет к прогрессирующей атрофии слизистой оболочки, снижению адсорбционной способности эпителиальных клеток, нарушается пристеночное пищеварение, что, в свою очередь, ведет к накоплению в просвете кишки не полностью гидролизированных продуктов, повышению осмотического давления, возникает энтеральный синдром – понос, урчание в кишечнике, вздутие живота. Параллельно с этим развивается дисфункция толстой кишки. Кроме местного и общего воздействия продуктов бактериального метаболизма и токсинов, утрачивается способность микроорганизмов инактивировать пищеварительные ферменты, поступающие из проксимальных отделов кишечника, они выделяются в больших количествах с фекалиями. Следствием дисбиоза является снижение интенсивности эндогенного бактериального синтеза основных витаминов и их кишечного усвоения, нарушается обмен веществ [10].

Лечение инфекций и профилактика дисбиотических расстройств, развившихся в результате антибиотикотерапии, – непростая задача. Восстановление нормального баланса в экосистеме «человек – микробиоценоз» и коррекция симбионтной микрофлоры специальными бифидосодержащими продуктами способны привести к значительному улучшению состояния здоровья при целом ряде заболеваний, плохо поддающихся общепринятой терапии. В лечении кишечных дисбиозов существуют два подхода. Первый заключается в восполнении полезных микроорганизмов путем интервенции чужих микроорганизмов в кишечник. При этом в качестве лечебных средств используют различные культуры пробиотических бактерий в форме специальных препаратов или обогащенные этими бактериями продукты питания. Однако отмечена недостаточная эффективность такого подхода. Это связано с тем, что значительная часть бактерий погибает в агрессивной кислой среде желудка и щелочной среде двенадцатиперстной кишки, а для полноценной коррекции дисбиоза в толстую кишку они поступают в недостаточном количестве. При этом не все бактерии, достигшие толстого кишечника, могут выдержать конкуренцию со стороны патогенной микрофлоры. Кроме того, эти бактерии не всегда совместимы с представителями нормофлоры человека, они могут модулировать иммунное воспаление и в течение небольшого периода элиминируются из организма. Второй путь – использование для профилактики кишечных дисбиозов препаратов, содержащих питательные субстраты для бифидо- и лактобактерий, так называемых пребиотиков – специальных веществ, которые, достигая толстой кишки, образуют питательную среду для собственной нормальной флоры, что в конечном итоге способствует ее нормализации. На сегодня благодаря инновационной разработке российских ученых применение антибактериальных средств, содержащих в составе пребиотика, становится более безопасным для пациента. К пребиотикам относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и (или) метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке.

Для лечения инфекций и профилактики дисбиотических расстройств в отечественных лабораториях был создан новый класс противомикробных препаратов с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры – эокантибиотики. По противомикробной активности препараты нового класса эквивалентны обычным антибиотикам, а по безопасности – значительно превосходят их. Эокантибиотик представляет собой фармакологическую композицию антибиотика в стандартной дозировке и эффективного пребиотика – лактулозы в высокоочищенной кристаллической форме. Лактулоза – химический изомер лактозы – син-



тетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Лактулоза не метаболизируется и не всасывается в тонкой кишке из-за отсутствия фермента, расщепляющего ее, и поступает в толстый кишечник в неизменном виде, в процессе бактериального разложения распадается на короткоцепочечные жирные кислоты. Эта метаболическая цепь превращения лактулозы с образованием большого количества короткоцепочечных карбоновых кислот приводит к сдвигу рН содержимого кишечника в кислую сторону, росту сахаролитической анаэробной флоры и ответственна за терапевтические эффекты при ряде заболеваний органов пищеварения. Известно, что лактулоза является идеальной питательной средой для бифидобактерий и лактатпродуцирующих микроорганизмов. Доказано, что в основе лечебного эффекта лактулозы лежит стимуляция роста сахаролитических ацидофильных бактерий (в том числе лактобактерий) и бифидобактерий, в результате этого подавляется размножение протеолитических бактерий и модифицируется состав фекальной микрофлоры. Кроме того, отмечены значительное подавление роста и развития патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (фузобактерий, клостридий, бактероидов), регуляция моторики, газообразования [5–7].

По данным сравнительного исследования отечественных авторов, изучающих новые перспективы антибиотикотерапии при острых бактериальных риносинуситах с использованием препаратов Экозитрин® («АВВА РУС», Россия) и Клацид® («Эббот Лаборатория Лтд.», Великобритания), было установлено, что клиническая и бактериологическая эффективность этих препаратов является достоверно сопоставимой при лечении пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Результатами проведенного исследования также подтверждено, что фармакологическая композиция макролидного антибиотика с лактулозой снижает негативное влияние антибактериальной терапии на кишечную микрофлору [1].

В заключение следует отметить, что функциональная целостность макроорганизма определяется наличием интегративных регуляторных и трофических связей между организмом хозяина и его нормальной микрофлорой. Изменение состава микроэкологической системы ведет к нарушению обменных процессов, снижению иммунитета, развитию кандидозов, присоединению вторичной инфекции, а в ряде случаев к тяжелым заболеваниям. Применение эоантибиотиков приводит к купированию инфекционного процесса и коррекции дисбиотических расстройств, вызванных терапией основного заболевания. Использование новых лекарственных препаратов, содержащих пребиотики, способных оптимизировать собственную кишечную микрофлору и физиологические функции кишечника, является весьма перспективным в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы антибиотикотерапии острых бактериальных риносинуситов / Ю. К. Янов [и др.] // Рос. оторинолар. – 2010. – № 3 (46). – С. 181–194.
2. Бельмер С. И. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // Источник: www.medlinks.ru
3. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 56–63.
4. Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. – М., 2003. – 224 с.
5. Бутурова Л. И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 21–26.
6. Григорьев П. Я., Яковенко Я. П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – № 2. – С. 71–78.
7. Григорьев П. Я., Яковенко Я. П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: метод. пособие. – М., 2000. – 16 с.
8. Сереброва С. Ю. Ятрогенный дисбиоз кишечника у гастроэнтерологических больных // Рос. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 29. – С. 48–52.
9. Скворцов В. В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 43–47.
10. Хавкин А. И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции: метод. рекомендации. – М., 2004. – 40 с.
11. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1998. – Т. VIII, № 1. – С. 61–65.
12. Шендеров Б. А. Микробиоценозы человека и функциональное питание // Там же. – 2001. – Т. IV, № 11. – С. 78–90.



13. Шептулин А. А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Там же. – 1999. – Т. IX, № 3. – С. 51–53.
14. Edlund C., Nord C.E.. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemoter. – 2000. – Vol. 46, Suppl. S1. – P. 41–41.

Ткаченко Евгений Иванович – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного ГМУ им. И. И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; тел./факс: 8-812-543-95-38, e-mail: tkachenkoe@mail.ru; **Рязанцев** Сергей Валентинович – докт. мед. наук, профессор, зам. директора по науке Санкт-Петербургского НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: +812-316-28-52, e-mail: log-obchestvo@bk.ru; **Орешко** Людмила Саварбековна – докт. мед. наук, профессор каф. пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного ГМУ им. И. И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; тел.: 8-812-543-04-60, тел./факс: +812-543-95-38, e-mail: oreshkol@yandex.ru; **Карпов** Анатолий Анатольевич – аспирант каф. оториноларингологии Северо-Западного ГМУ им. И. И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; тел. 8-812-543-94-13, e-mail: aibolit83@list.ru