

Антибактериальные антибиотики и бактериальные пробиотики: возможно ли совместить несовместимое

В. И. КОЧЕРОВЕЦ

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

Antibacterial Antibiotics and Bacterial Probiotics: is it Possible to Combine the Incompatible

V. I. KOCHEROVETS

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Цель исследования. Проанализировать информационную базу данных обоснованности и эффективности одномоментного применения бактериальных пробиотических препаратов с противобактериальными антибиотиками в процессе антимикробной терапии. **Материал и методы.** В обзор включены материалы зарубежных и отечественных исследователей, опубликованные в современной периодической и монографической литературе. **Результаты.** Представлен понятийный материал основных терминов и определений «идеальных» антибиотиков и пробиотиков. Установлена доминирующая роль пробиотических бактериальных препаратов в группе лекарственных пробиотиков для медицинского применения на российском фармацевтическом рынке. Проведена сравнительная оценка данных по паспортизации, идентификации и чувствительности к антибиотикам ряда коммерческих пробиотических культур. Отмечены особенности современной практики изучения и интерпретации результатов тестов на чувствительность к антибиотикам пробиотических бактериальных культур и клинически значимых микроорганизмов. Рассмотрены вопросы теории и практики совместного применения антибиотиков, пробиотиков и метабиотиков в процессе антимикробной терапии. **Заключение.** Современная информационная база данных практики совместного применения бактериальных пробиотических препаратов и антибиотиков в процессе антимикробной терапии крайне ограничена и свидетельствует о наличии серьёзных обстоятельств, потенциально снижающих эффективность пробиотикотерапии. Одним из направлений, позволяющих обойти эту ситуацию, является приём метабиотиков в форме лекарственных препаратов.

Ключевые слова: антибиотики, амоксициллин, пробиотики, метабиотики, лактобациллы.

The purpose of the study was to analyze validity and effectiveness of simultaneous application of bacterial probiotics and antibacterial antibiotics during antimicrobial therapy. **Materials and methods.** The review includes materials of foreign and domestic researchers published in modern periodical and monographic literature. **Results.** The conceptual material of the main terms and definitions of «ideal» antibiotics and probiotics is presented. The dominant role of bacterial probiotics in the group of medical probiotics in the Russian pharmaceutical market was established. A comparative assessment of the data on the passportization, identification, and sensitivity to antibiotics of a number of commercial probiotic cultures was carried out. The article considers theoretical and practical joint use of antibiotics, probiotics, and metabiotics during antimicrobial therapy. **Conclusion.** The current practice of joint use of probiotics and antibiotics in the process of antimicrobial therapy is extremely limited and indicates the presence of serious circumstances that reduce the effectiveness of probiotic therapy. One of the directions that exclude this situation is the use of metabiotics in the form of medications.

Keywords: antibiotics, amoxicillin, probiotics, metabiotics, lactobacilli.

В настоящее время для клиницистов и исследователей в сфере медицинского применения пробиотиков одной из актуальных тем является обоснованность и эффективность одномоментного приёма бактериальных пробиотических препаратов с противобактериальными антибиотиками в процессе целевой антимикробной терапии [1]. При всей бесспорности положительного эффекта антибиотикотерапии и отдельных штаммов

при пробиотикотерапии существуют определённые сомнения в оптимальности совместного приёма антибактериальных антибиотиков и бактериальных пробиотиков [2]. Это не удивительно даже по чисто формальным обстоятельствам на уровне лексики. В переводе с греческого языка термин пробиотик («pro-» — для; «bios» — жизнь) можно трактовать как активатор жизни. Напротив, антибиотики являются антонимом пробиотикам («anti-» — против; «bios» — жизнь) [3]. Не секрет, что многие фармакологические и фармацевтические характеристики препаратов данных лекарственных групп являются разнонаправленными по

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. ПМГМУ им. И. М. Сеченова

механизму действия и адресной мишени [4]. Применительно к цели нашего обзора рассмотрим фармакотерапевтические характеристики указанных лекарственных средств.

Антибактериальные антибиотики

Современное представление учёных и клиницистов об идеальном антибиотике можно проанализировать в следующем контексте.

Определение. Антибиотики — это химические вещества способные в разведённом состоянии убивать или подавлять рост микроорганизмов [5].

Требования к идеальному антибиотику [6]:

1. Селективность.
2. Водорастворимость.
3. Минимум побочных проявлений.
4. Низкая стоимость.
5. Медленное развитие устойчивости.
6. Стабильность.

Указанные выше позиции, сформулированные в Bhattacharjee 2016 [6], необходимо кратко прокомментировать исходя из оригинального текста.

Селективность — это способность убивать инфекционные микроорганизмы при минимальном вреде для клеток хозяина. Селективность антибиотиков одна из самых существенных характеристик. Она может осуществляться двумя возможными путями:

а) когда мишень представлена только инфицируемыми бактериями, а организм хозяина при этом остаётся интактным;

б) когда мишенью в инфекционном микроорганизме являются его отдельные структуры (клеточная стенка, бактериальные ферменты и другие формы). При этом они должны существенно отличаться от человеческих. Например, у человека нет химических структур, специфических для бактериальной клеточной стенки (пептидогликан, тейхоевая кислота) и цитоплазматической мембраны отдельных видов (липополисахарид).

Водорастворимость. Антибиотик должен быть водорастворим, чтобы транспортироваться через биологические жидкости тела в места инфекции.

Минимум побочных проявлений. Побочные проявления антибиотика должны быть минимальными. Их наличие абсолютно не исключается и регламентировано инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Наиболее часто это возможные аллергические реакции и неблагоприятное взаимодействие с пищей и другими лекарственными средствами, которые принимает пациент.

Низкая стоимость. Доступность антибиотиков для пациентов зависит от стоимости производства, которая должна быть достаточно низкой, чтобы они смогли их приобрести.

Медленное развитие устойчивости. Медленное развитие устойчивости зависит не только от

характеристик антибиотика, но и от частоты его применения.

Стабильность/ Биостабильность. Желательно чтобы препарат в процессе производства и хранения был стабилен при комнатной температуре. Некоторые антибиотики требуют режима холодильника. Находясь в теле пациента антибиотик должен определённое время не разрушаться, чтобы эффективно выполнить свою миссию.

Для идеального антибиотика разрушение в печени и выведение почками должны быть медленными. Это зависит не только от природы антибиотика и его характеристик, но и от частоты применения.

Достоверно известно, что антибиотики работают против бактерий, грибов и паразитов, но они не эффективны против вирусов. Эти лекарственные средства преимущественно используют для лечения бактериальных инфекций. Антибиотики путём блокирования у бактерий жизненных процессов убивают их или останавливают рост. Таким образом, по своей природе они могут быть бактерицидными или бактериостатическими. В случае способности действовать на широкий круг бактерий, антибиотик называют препаратом широкого спектра (амокксициллин и гентамицин). Если антибиотик действует только в отношении нескольких типов бактерий, его классифицируют как препарат узкого спектра (бензилпенициллин).

В целом антибактериальная активность антибиотиков осуществляется с помощью следующих механизмов:

- подавление синтеза клеточной стенки;
- нарушение целостности клеточной мембраны;
- подавление белкового синтеза;
- подавление синтеза нуклеиновых кислот.

В свете современных знаний антибактериальные лекарственные средства — это химические соединения, которые убивают или подавляют рост бактерий. В практике термин «антибиотик» часто применяется как синоним «антибактериальный». Исторически термин «антибиотик» первоначально обозначал антибактериальные соединения микробного, т.е. природного происхождения. Синтетических антибиотиков на тот момент практически не было [7].

Бактериальные пробиотики

В последние годы сформировалась сфера науки, изучающая пробиоз. Препараты с пробиотической активностью — пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики получили коммерческое продвижение как продукты потребления и средства поддержания здоровья человека и животных.

За прошедшие полвека смысловое наполнение термина «пробиотики» получило около двух

десятков литературных редакций. В нашей стране наиболее известны следующие варианты.

Определение. 1) «Пробиотики — живые микроорганизмы, приём которых в адекватных количествах оказывает благоприятное воздействие на организм хозяина» (FAO, 2001) [8, 9].

2) «Пробиотики — препараты из живых микроорганизмов и веществ микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивное действие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию его микробной экологической системы» [10].

Первое определение имеет международный статус, а второе — национальный. Их соседство не паритет, а некий консенсус в понимании проблемы пробиоза отечественными исследователями и зарубежными коллегами.

Одним из исторических синонимов термина «пробиотик» является термин «биотерапевтический агент», который был предложен для обозначения микроорганизмов со специфическими терапевтическими свойствами, направленными на подавления роста патогенных бактерий [11].

Требования к «идеальному» пробиотику [12]:

1. Происходить из состава нормальной микробиоты кишечника человека.

2. Не должен обладать патогенными свойствами и передавать устойчивость к антибиотикам.

3. Быть стабильным в кислой среде желудка и устойчивым к действию желчи, кислорода и ферментов.

4. Проявлять высокую адгезивную активность к кишечному эпителию.

5. Вырабатывать антимикробные вещества для укрепления кишечного барьера.

6. Быть безопасным при употреблении и оказывать оздоровительный эффект.

Оценка биотерапевтической активности пробиотических культур тесно сопряжена с предполагаемыми механизмами лечебного или оздоровительного эффекта. Адресное воздействие может быть как на уровне одного органа, так и системно. Применительно к ЖКТ это, прежде всего, различные физиологические состояния и заболевания желудка, печени и кишечника. Границы воздействия пробиотиками условны, т. к. все органы и ткани человека взаимосвязаны. Поэтому уместно добавить, что даже локальные изменения органов ЖКТ могут иметь системные клинические проявления. Наиболее известные механизмы действия пробиотиков предполагают наличие:

- активности в отношении поддержания или модулирования микробиоты кишечника;
- контроля оппортунистических патогенов;
- стимулирования иммунитета;
- клеточной пролиферации/дифференциации эпителия слизистых;

- усиления целостности кишечного барьера.

Клиническая эффективность пробиотического штамма зависит от суточной дозы пробиотика (от того, какое количество КОЕ жизнеспособных бактериальных клеток пациент принимает за сутки). При этом учитывается, что полезный эффект пробиотика имеет видоштаммспецифичный, а не только дозозависимый характер. Пробиотические штаммы реализуют свои позитивные эффекты посредством различных механизмов, которые при этом являются уникальными для каждого из них [13].

Достоверность, профиль безопасности и эффективности рассматриваются как фундаментальные требования для разработки, производства и продвижения препаратов с пробиотической активностью. Основные формы выпуска пробиотиков: капсулы, саше или в составе пищевых продуктов.

Современные бактериальные пробиотики главным образом являются представителями рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые не обладают патогенными характеристиками. Пробиотические штаммы относительно редко причастны к оппортунистическим инфекциям [14]. Это, как правило, наблюдается у пациентов с нарушенным иммунитетом или у больных гепатитом [15].

Применительно к материалам этой публикации здесь акцентируется внимание на бактериальных пробиотических препаратах как доминирующей группе медицинских пробиотиков на российском фармацевтическом рынке.

Наиболее используемыми бактериальными видами пробиотических культур являются те, которые особо тщательно проверены в клинических и лабораторных исследованиях. Это *Lactobacillus acidophilus*, *L.bulgaricus*, *L.casei*, *L.gasseri*, *L.plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *B.lactis*, *B.longum*, *Enterococcus faecium*. Указанные культуры широко известны и имеют длительный период коммерческого обращения. База данных по изучению эффективности и безопасности *L.johnsonii*, *L.reuteri*, *L.rhamnosus*, *B.breve*, *B.infantis*, *E.faecalis*, *Streptococcus salivarius*, используемых в качестве пробиотических микроорганизмов, относительно меньше.

Идентификация и классификация микроорганизмов являются отправной точкой для изучения микробных характеристик. Точные и современные методы должны подтвердить идентичность каждого коммерческого пробиотического штамма. Эксперты FAO/ВОЗ по пробиотикам рекомендуют вначале идентифицировать культуру с помощью фенотипических тестов, а затем провести генетическую идентификацию с помощью ДНК-ДНК гибридизации, 16S рРНК секвенирования и других одобренных методов [9]. Установление подлинной идентичности микроорганизма является первым шагом к оценке его безопасности и эффективности. Подлинная видовая иденти-

фикация крайне важна для подтверждения пробиотической активности, которая является штаммоспецифической и, таким образом, требует идентификации микроорганизма на уровне штамма.

В настоящее время перечень видов пробиотических микроорганизмов стал разнообразнее. В составе пробиотических продуктов используют культуры *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, а также представителей других таксономических групп (пропионобактерии, бациллы, отдельные штаммы непатогенной кишечной палочки, грибы-сахаромицеты). Однако более широкое видовое представительство потенциальных пробиотических микроорганизмов в действительности ограничено объективной реальностью.

В то время как лактобациллы, бифидобактерии, лактококки и грибы позиционируются как пробиотические организмы GRAS (Generally recognized as safe) группы (пробиотики хорошо изучены в клинических исследованиях и «широко признаны как безопасные» по решению FDA), другие пробиотики по своим характеристикам не могут быть туда включены. Это относится к некоторым энтеробактериям и энтерококкам, штаммы которых способны проявить пробиотическую активность. В ЕС функции, подобные FDA, осуществляет Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA), которое устанавливает безопасность пробиотиков в рамках QPS (Qualified Presumption of Safety), т.е. в соответствии с квалифицированной презумпцией безопасности. Например, по мнению экспертов EFSA статус «безопасных» имеют около 50 видов из числа *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., *Propionibacterium freudenreichii* и *Streptococcus thermophilus*.

Существует список микроорганизмов с продолжительной и достаточно безопасной историей пищевого применения. Он одобрен европейскими регулирующими органами и включает также преимущественно лактобациллы и бифидобактерии. В отдельных странах континентальной Европы пробиотики считаются лекарствами, и их назначают наряду с антибиотиками. В других странах пробиотики продают как пищевые добавки и отпускают без рецепта. К сожалению, повсеместно предлагаемые препараты типа «биойогуртов», не всегда содержат пробиотические штаммы, которые были бы клинически полезными [16].

Более того, исследования в рамках ЕС установили, что 28% пробиотических культур, используемых производителями и дистрибьюторами в коммерческих целях, не соответствуют заявленной паспортизации (неправильно идентифицированы) [17].

Существует одна сложная проблема у бактериальных пробиотических культур — это риск передачи устойчивости к антимикробным сред-

вам другим микроорганизмам. Факт распространения генов антибиотикоустойчивости у микрофлоры кишечника и в пищевой цепочке стал известен еще 20 лет тому назад [18—20]. Риск является реальным как в настоящее время, так и на перспективу. Следовательно, если пробиотические бактерии несут в себе гены приобретённой резистентности, они могут их передать патогенным штаммам или микроорганизмам микробиоты кишечника. В частности, некоторые лактобациллы и энтерококки, обладая плазмидами, включающими гены антибиотикорезистентности, осуществляют их горизонтальный перенос другим бактериям. Микробиота человека включает многие бактериальные виды, которые способны воспринимать чужой генетический материал в форме ДНК. Этот процесс на регулярной основе может реализовываться между бактериями кишечника человека.

Теория и практика совместного применения антибиотиков и пробиотиков

Наиболее часто применяемые в медицинской практике антибиотики: β -лактамы, макролиды, сульфаниламиды и хинолоны, которые также иногда применяются в комбинациях [21, 22]. Выбор антибиотика зависит от типа микроорганизма, наиболее часто ассоциируемого с данным заболеванием. Пробиотические и патогенные микробы отличаются по уровню и спектру антибиотикочувствительности. На эффективность пробиотиков могут повлиять генетические особенности кишечной микробиоты конкретного субъекта, окружающие факторы, диета и применение антибиотиков. Инфекционная диарея традиционно является мишенью для пробиотиков. Следовательно, приём пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее (ААД) теоретически казался бы логичен, так как теоретически может помочь снизить риск диареи. Подобный сюжет это финальная часть неудачного течения антибиотикотерапии исходного инфекционного заболевания. В медицинской практике вопрос о безопасной антибиотикотерапии возникает на этапе подбора антимикробного средства и комплементарного ему пробиотического препарата с целью снижения риска возникновения нежелательных проявлений, в том числе и в форме ААД. Этот тезис наиболее заманчив с точки зрения получения максимального лечебного эффекта при минимальных финансовых затратах на медицинское и фармацевтическое сопровождение целевой антибиотикотерапии. Однако материал официальной инструкции по медицинскому применению пробиотического бактериального лекарственного препарата редко содержит необходимую информацию о спектре и уровню антибиотикочувствительности

производственных культур препарата к большинству назначаемых антибиотиков. В то же время актуализированные данные по таксономическому положению пробиотических штаммов-продуцентов и спектру их чувствительности к ряду антибиотиков (к сожалению, редко используемых) могут присутствовать только в нормативной документации (НД), которая является конфиденциальной, т.е. недоступной для практикующих врачей.

Указанные сведения крайне необходимы специалистам для рациональной оценки на этапе планирования сочетанной антибиотико- и пробиотикотерапии с целью повышения эффективности этиотропного лечения и профилактики побочных проявлений вследствие дисбиотических нарушений нормальной микробиоты. Инициативные попытки отдельных исследователей получить необходимую информацию собственными силами приводят к неоднозначным результатам и выводам. Иногда они просто парадоксальны по отношению к НД производителя бактериального пробиотического лекарственного средства.

Ниже в формате дайджеста приводятся данные ряда клинико-лабораторных исследований, посвящённых паспортизации и определению профиля чувствительности (устойчивости) ряда коммерческих пробиотических культур из состава лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации и за рубежом.

Исследование № 1.

***Lactobacillus casei* вариант *rhamnosus* Döderlein (Lcr35).** А. М. Савичева и Е. В. Рыбина [23] с помощью диско-диффузионного метода определили спектр антибиотикочувствительности пробиотического штамма *Lactobacillus casei* вариант *rhamnosus* Döderlein (Lcr35), входящего в состав коммерческого лекарственного препарата. В набор для определения антибиотикорезистентности лактобацилл были включены диски, содержащие следующие антимикробные средства: пенициллин, ампициллин, амоксициллин + клавуланат, карбенициллин, гентамицин, нетилмицин, хлорамфеникол, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефазолин, цефтазидим, цефотаксим, эритромицин, азитромицин, клиндамицин, метронидазол. По версии авторов, это наиболее часто назначаемые в гинекологической практике антибактериальные препараты.

Исследователи установили, что пробиотическая культура Lcr35 была чувствительной к пенициллину, ампициллину, амоксициллин + клавуланату, карбенициллину, гентамицину, нетилмицину, хлорамфениколу, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину. Изученные лактобациллы оказались резистентными к цефазолину, цефтазидиму, цефотаксиму, эритромицину, азитромицину, клиндамицину и метронидазолу.

Авторская интерпретация полученных результатов неоднозначна. Во-первых, исследователи считают, что данные лактобациллы чувствительны к пенициллинам только на основании грамположительного варианта организации клеточной стенки. По их мнению, подобное характерно для всех грамположительных бактерий. Но возникает вопрос, почему этот принцип не применим к цефалоспорином? Они оказались неактивны в отношении Lcr35, несмотря на то, что работают по идентичному с пенициллинами антибактериальному механизму в отношении грамположительных бактерий. Во-вторых, результат по устойчивости аэробной культуры Lcr35 к метронидазолу был *a priori* очевиден и абсолютно ожидаем, так как 5-нитроимидазол действует только на строгие анаэробные микроорганизмы [24]. Кроме того, при оценке активности клиндамицина по отношению к лактобациллам необходимо учитывать его реальные концентрации во влажной жидкости как при системном, так и при местном применении антибиотика. Они могут существенно превышать референтные значения видовых МИК лактобацилл.

Постановка теста на чувствительность к антибиотикам и оценка результатов предусматривает изучение наиболее распространённых внебольничных и внутрибольничных патогенов, перечень которых приводится в нормативных документах (НД) производителя конкретного препарата. Например, в РФ подобная информация по препаратам левофлоксацина в отношении лактобацилл отсутствует [25, 26]. Кстати клиническая интерпретация антибиотикочувствительности (устойчивости) лактобацилл достаточно редкое событие, так как они крайне редко причастны к патологическим процессам. Следовательно, и референтная база по спектру чувствительности к антибиотикам клинически значимых штаммов лактобацилл объективно ограничена.

При проведении и планировании работ подобных исследованиям А. М. Савичевой и Е. В. Рыбиной целесообразнее руководствоваться показателями, методами и нормативами НД конкретного пробиотического лекарственного препарата. При отсутствии необходимых материалов следует ориентироваться на требования и критерии EFSA (Европейского управления безопасности пищевых продуктов) по оценке пробиотических штаммов лактобацилл, в том числе и при определении спектра и уровня чувствительности к антибиотикам.

Исследование № 2.

***Enterococcus faecium*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum*.** Группа исследователей [27] (М. В. Сухорукова, А. В. Тимохова, М. В. Эйдельштейн, Р. С. Козлов, 2012) из НИИ антимикробной терапии (Смоленск, Россия) провела комплексное изучение нескольких партий (серий)

широко распространённого в России коммерческого лекарственного препарата П N012084/01.

С помощью микробиологических исследований были изучены таксономические характеристики и установлена видовая принадлежность пробиотических бактериальных культур. Дополнительно авторы определили уровень и спектр антибиотикочувствительности штаммов *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* из состава препарата. Все выделенные культуры с высокой степенью достоверности были идентифицированы до вида. При определении чувствительности производственных штаммов к девяти антибиотикам и одному сульфаниламиду в пределах тестируемых концентраций, индивидуальные значения МПК антимикробных средств практически совпадали с видовыми медианами энтерококков, лактобацилл и бифидобактерий. При этом, по данным исследователей, штаммы *Enterococcus faecium* были резистентны только к ампициллину и ципрофлоксацину, а *Lactobacillus gasseri* соответственно к гентамицину, эритромицину, тетрациклину и хлорамфениколу (по версии EUCAST/EFSA).

Культуры *Bifidobacterium longum* были чувствительны ко всем исследованным антимикробным средствам, т.е. к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, ванкомицину, гентамицину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу, ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу. Сконцентрировав своё внимание главным образом на потенциальной угрозе распространения устойчивости с участием бактериальных пробиотиков из этого коммерческого продукта, исследователи не отметили самое существенное. При установленном спектре и уровню чувствительности производственных штаммов *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* к большинству применяемых в медицинской практике антибиотиков целесообразность приёма данного лекарственного препарата во время антибиотикотерапии крайне сомнительна. Пробиотические бактерии просто погибли, т.к. на современном фармацевтическом рынке по-прежнему доминируют β -лактамы, преимущественно пенициллины, макролиды и цефалоспорины [21].

Применительно к анализу вышеизложенных материалов была рассмотрена гипотетическая ситуация нежелательного взаимодействия пробиотика и антибиотика в толстой кишке. В качестве модели был избран пробиотический препарат содержащий живые лактобациллы, бифидобактерии и энтерококки и антибиотик амоксициллин для перорального применения. Данный выбор был обусловлен доминирующим положением указанных средств в медицинской практике. Например, в недавнем когортном исследовании при острых респираторных инфекциях семейные вра-

чи назначают антибиотики 65% пациентам. При этом в 51% случаев лечение проводилось амоксициллином. Бензилпенициллин или феноксиметилпенициллин и эритромицин пациенты принимали, соответственно, в 17,0 и 12,7% случаев [28]. Амоксициллин — полусинтетический антибиотик, аналог ампициллина. Имеет расширенный спектр бактерицидной активности в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий [30]. Приоритет пенициллинов в целом и амоксициллина в частности очевиден и с позиции самых продаваемых амбулаторных антибиотиков в РФ. В 2015—2017 гг. ежегодные продажи амоксициллина превысили 25 млн упаковок [29].

Принимая во внимание расчёты в материале А. А. Юрятина 2017 [2], можно отметить, что концентрации антибиотика в толстой кишке могут теоретически в 13—162 раза превышать его свободную концентрацию в крови. Дополнительно надо учитывать, что 10—20% системного амоксициллина выводится печенью. Эта часть антибиотика также со временем окажется в толстой кишке. Удивительно, но амоксициллин путём воздействия на микрофлору кишечника, снижает реабсорбцию других лекарственных средств, принятых перорально [30]. В итоге можно ожидать достаточно высокие концентрации амоксициллина в кишечнике. По версии EUCAST (2018), это количество более чем в 20 раз превысит порог регламентированной резистентности (МПК 8 мг/л) для пробиотических бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков. В таких условиях следует ожидать определённое снижение эффективности лекарственной пробиотикотерапии с использованием указанных бактериальных культур.

Исследование № 3.

***Escherichia coli* штамм Nissle 1917.** Не менее красноречивыми являются материалы по чувствительности представителя непатогенных кишечных палочек — *Escherichia coli* штамм Nissle 1917. Это один из наиболее клинически изученных в мире пробиотических штаммов в составе коммерческих препаратов [31]. В обзорной статье турецких исследователей S. Altuntaş, M. Korukoğlu, V. Altuntaş представлены комплексные материалы по различным аспектам изучения и применения пробиотического штамма EcN (*Escherichia coli* Nissle 1917) [32]. В части профиля чувствительности культуры к антибиотикам следует обратить внимание на следующие данные. Из 36 испытанных антибиотиков только к 9 наименованиям установлена устойчивость пробиотической культуры, которая была вполне ожидаемой, т.к. имела преимущественно фенотипический характер (таблица). Не трудно заметить, что *in vitro* штамм был чувствителен к 27 антибиотикам из числа доминирующих на фармацевтическом рынке классов антимикробных препаратов. Совершенно очевидно,

Спектр антибиотикочувствительности пробиотического штамма *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 (модифицировано из [32, 33])

Класс антибиотиков	Чувствителен	Устойчив
Пенициллины	Ампициллин, амоксициллин/клавуланат, азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин, тикарциллин	Бензилпенициллин
Цефалоспорины	Цефалотин, цефазолин, цефаклор, цефотаксим, цефтриаксон, латамоксеф, цефоперазон	Цефсулодин
Карбапенемы	Имипенем	
Аминогликозиды	Стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин	
Хинолоны	Пипемидовая кислота, норфлоксацин, цiproфлоксацин	
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин	
Макролиды		Эритромицин
Рифамицины	Рифампицин	Рифампицин (вариабельная чувствительность)
Линкозамиды		Клиндамицин
Нитроимидазолы		Метронидазол
Гликопептиды		Ванкомицин, тейкопланин
Сульфаниламиды	Триметоприм/сульфаметоксазол	
Нитрофураны	Нитрофурантоин	
Стрептограмин		Хинупристин/дальфопристин
Другие группы	Хлорамфеникол	

что совместный приём пробиотических препаратов, содержащих штамм *Escherichia coli* штамм Nissle 1917, и указанных выше 27 антибиотиков однозначно приведёт к существенному снижению качества пробиотикотерапии.

Заключение

Представленные выше данные исследований по паспортизации и определению профиля чувствительности (устойчивости) ряда коммерческих пробиотических культур из состава лекарственных препаратов свидетельствуют о ряде не до конца решённых вопросов. Известно, что в последние годы происходит активный процесс реклассификации многих грамположительных неспорообразующих палочек [34, 35]. Благодаря применению современных молекулярных инструментов идентификации микроорганизмов часть лактобацилл была реклассифицирована. Произошли изменения в таксономии широко известных видов лактобацилл. Так, исходя из генетических характеристик, прежний вид *Lactobacillus acidophilus* распределился, главным образом, между видами *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus crispatus*. *Lactobacillus fermentum* отнесли к *Lactobacillus reuteri*, а штаммы *Catenabacterium catenaforme* идентифицировали как *Lactobacillus ruminis* [36, 37].

В силу разных причин, некоторые коммерческие пробиотические штаммы лактобацилл по-прежнему не актуализированы в формате современной генотипической классификации [38]. Это создаёт постоянную путаницу в оценке характеристик (в т.ч. и по спектру антибиотикоустойчивости) коллекционных штаммов лактобацилл, находящихся в обращении со старыми и новыми видовыми названиями [39]. Стало очевидным, что если не применить современные молекулярные методы идентификации, могут возникнуть трудности в таксономическом позиционировании пробиотических лактобацилл, так как неко-

торые из них являются строгими анаэробами, а другие — факультативными анаэробами [40].

Изучение чувствительности лактобацилл к антибиотикам это отдельная самостоятельная проблема. Известно, что ряд видов требуют для своего роста сложных сред и специальных условий культивирования. Более того, параметры показателей pH и Eh, а также некоторые компоненты из состава питательных сред, могут непосредственно воздействовать на исследуемый субстрат, в том числе и на антибиотики. Например, антимицробную активность метронидазола следует изучать в строгих анаэробных условиях, аминогликозидов — в присутствии молекулярного кислорода, а клиндамицина — независимо от характеристик атмосферы культивирования. В настоящее время применение классического диско-диффузионного метода для изучения антибиотикочувствительности анаэробов считается неадекватным [41].

Особое место занимают методы изучения и критерии интерпретации результатов тестов на чувствительность к антибиотикам клинически значимых микроорганизмов. Они могут иметь национальный, континентальный или интерконтинентальный уровень распространения и применения. В США это формат требований CLSI [42], в Европе — EUCAST [43] и в РФ — МУК [44]. Вопросы гармонизации этих документов находятся на самой ранней фазе рассмотрения. Учитывая ограниченную информацию по чувствительности лактобацилл из состава лекарственных средств, оценку результатов проводят по критериям, предназначенным для пищевых лактобацилл в рамках требований и критериев EFSA (Европейского управления безопасности пищевых продуктов).

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», 115054, Россия, Москва, ул. Валовая 35, тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru HLKF-RU-00358-Pharm-НСР. На правах рекламы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочеровец В.И. Хилак форте: современная модель метабиотика с биотерапевтической активностью. Монография по продукту. — М.: ООО «Прайм-Медиа», 2018. — 72 с. / *Kocherovets V.I.* KНilak forte: sovremennaya model' metabiotika s bioterapevticheskoj aktivnost'yu. Monografiya po produktu. M.: ООО «Prajm-Media», 2018; 72. [in Russian]
2. Юратин А.А. Легко ли ужиться антибиотикам и пробиотикам в кишечнике? Спросим у фармакокинетики. Практика педиатра. — 2017. — № 1. — С. 58—64. / *Yuryatin A.A.* Legko li uzhit'sya antibiotikam i probiotikam v kishhechnike? Sprosim u farmakokinetiki. Praktika pediatria 2017; 1: 58—64. [in Russian]
3. Кура Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища. Акушерство и гинекология. — 2017. — № 5. — С. 32—8. DOI:10.18565/aig.2017.5.32-8 / *Kira E.F.* Probiotiki v vosstanovlenii mikrobiocenoza vlagalishcha. Akusherstvo i ginekologiya 2017; 5: 32—8. DOI:10.18565/aig.2017.5.32-8 [in Russian]
4. Государственный реестр лекарственных средств 2018. <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 05.03.2018. / Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv 2018. <http://grls.rosminzdrav.ru>. Data obrashcheniya 05.03.2018. [in Russian]
5. *Anderson D.*, ed. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 30th ed. Saunders; 2003.
6. *Bhattacharjee M.K.*, ed. Chemistry of Antibiotics and Related Drugs. Springer; 2016: 219.
7. *Technavio.* Global Antibiotics Market 2014—2018. Report. www.technavio.com/report/global-antibiotics-market-2014-2018
8. *Guarner F., Schaafsma G.J.* Probiotics. Int J Food Microbiol. 1998; 39 (3): 237—238.
9. FAO/WHO working group. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina; 2001.
10. Отраслевой стандарт введен в действие ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ Минздрава России от 9 июня 2003 г. № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». / Otrasl'evoj standart vveden v dejstvie OST 91500.11.0004-2003. Prikaz Minzdrava Rossii ot 9 iyunya 2003 g. № 231 «Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Protokol vedeniya bol'nykh. Disbakterioz kishhechnika». [in Russian]
11. *Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357 (9262): 1076-1079.
12. *Govender M., Choonara Y.E., Kumar P., du Toit L.C., van Vuuren S., Pillay V.* A review of the advancements in probiotic delivery: Conventional vs. non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. AAPS Pharm Sci Tech 2014; 15 (1): 29—43.
13. *Penner R., Fedorak R.N., Madsen K.L.* Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. Curr Opin Pharmacol 2005; 5 (6): 596—603.
14. *Douillard F.P., de Vos W.M.* Functional genomics of lactic acid bacteria: from food to health. Microb Cell Fact 2014; 13: Suppl 1: S8.
15. *Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E. et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 371 (9613): 651—659.
16. *D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J.* Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ 2002; 324 (7350): 1361.
17. *Salminen S., von Wright A.* Probiotics: safety and efficacy. In: Lahtinen S., Ouwehand A.C., Salminen S., von Wright, eds. Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects. 4th ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2012; 689—704.
18. *Sommer M.O.A., Dantas G., Church G.M.* Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. Science. 2009; 325 (5944): 1128—1131.
19. *Davies J.* Antibiotic resistance in and from nature. Microbiol Spectrum 2013; 1(1): OH-0005-2012. doi:10.1128/microbiolspec.OH-0005-2012.
20. *Sommer M.O., Church G.M., Dantas G.* The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. Virulence 2010; 1 (4): 299—303.
21. *Demain A.L., Lancini G.* Bacterial pharmaceutical products. In: Dworkin M. et al., eds. The Prokaryotes. A Handbook of the Biology of Bacteria. 3rd ed. Singapore: Springer; 2006; 810—831.
22. *Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M.* A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis 2014; 14: 13.
23. *Савичева А.М., Рыбина Е.В.* Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотноше-
- ний штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. Акушерство и гинекология. — 2014. — № 7. — С. 79-83. / *Savicheva A.M., Rybina E.V.* Issledovanie *in vitro* rosta, razmnozheniya, antibiotikorezistentnosti, konkurentnykh vzaimootnoshenij shtamma *Lactobacillus casei rhamnosus*. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 7: 79—83. [in Russian]
24. *Кочеровец В.И.* Ещё раз об известном. Акушерство и гинекология. 2009; 3: 66—68. / *Kocherovets V.I.* Eshche raz ob izvestnom. Akusherstvo i ginekologiya. 2009; 3: 66—68. [in Russian]
25. *Кочеровец В.И.* Глево: современная таблетированная форма левофлоксацина системного действия: монография по продукту. — М. — СПб.: Полифорум, 2015. — 79 с. / *Kocherovets V.I.* Glevo: sovremennaya tabletirovannaya forma levofloksacina sistemnogo dejstviya: monografiya po produktu. M.: — Spb.: Poliforum, 2015; 79. [in Russian]
26. *Кочеровец В.И., Буянтян Н.Д.* Современные лекарственные препараты левофлоксацина в клинической практике: учебное пособие. — М. — СПб.: Полифорум, 2016. — С. 107. / *Kocherovets V.I., Buniatyun N.D.* Sovremennyye lekarstvennyye preparaty levofloksacina v klinicheskoy praktike: uchebnoye posobie. M.: Spb.: Poliforum, 2016; 107. [in Russian]
27. *Сухорукова М.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С.* Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика «Линекс». Клинический микробиологический журнал. — 2012. — Т. 14. — № 3. — С. 248—251. / *Sukhorukova M.V., Timokhova A.V., Ejdelshtejn M.V., Kozlov R.S.* CHuvstvitel'nost' k antibiotikam shtammov bakterij, vkhodjashchikh v sostav probiotika «Lineks». Klin mikrobiol i antimikrob khimioter 2012; 14: 3: 248—251. [in Russian]
28. *Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P.* Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. Ann Fam Med 2013; 11 (2): 165—172.
29. Данные IQVIA™, 2018. / *Dannye IQVIA™*, 2018. [in Russian]
30. Инструкция Амоксил США. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050542s026s027s028,050754s013s014s017,050760s012s013s015,050761s012s013s015bl.pdf / Instrukcija Amoksil SSHA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050542s026s027s028,050754s013s014s017,050760s012s013s015,050761s012s013s015bl.pdf [in Russian]
31. *Babickova J., Gardlik R.* Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2015; 21 (40): 11321—11330.
32. *Altuntaş S., Korukluoğlu M., Altuntaş V.* Probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917. Pamukkale Univ Muh Bilim Derg 2017; 23 (7): 933—940. doi: 10.5505/pajes.2017.98475.
33. *Sonnenborn U., Schulze J.* The non-pathogenic Escherichia coli strain Nissle 1917 — features of a versatile probiotic. Microb Ecol Health Dis 2009; 21 (3—4): 122—158.
34. *Vos P., Garrity G., Jones D.*, eds. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol 3: The Firmicutes. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2009; 1450.
35. *Versalovic J., Carroll K.C., Funke G., Jorgensen J.H., Landry M.L., Warrack D.W.* Manual of Clinical Microbiology. Systems for Detection and Identification of Bacteria and Yeasts. Vol 1. ASM Press. 2011.
36. *Mitsuoka T.* The human gastrointestinal tract. In: Wood BJB. The Lactic Acid Bacteria. Vol. 1. Boston, MA: Springer; 1992; 69—114.
37. *Reuter G.* The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession. Curr Issues Intest Microbiol 2001; 2 (2): 43—53.
38. *Червинец Ю.В., Червинец В.М., Миронов А.Ю.* Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Тверь: Ред.из. центр Твер.гос.мед.ун-та, 2016. — 214 с. / *Chervinec Yu.V., Chervinec V.M., Mironov A.Yu.* Simbioticheskie vzaimootnosheniya laktobacill i mikroorganizmov zheludochno-kishhechnogo trakta. Tver': Red.iz. centr Tver.gos.med.un-ta, 2016; 214. [in Russian]
39. *Ботина С.Г.* Реклассификация отечественных производственных культур бактерий рода *Lactobacillus* и сравнительная характеристика их технологических свойств. Материалы II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины» Ростов-на-Дону, сентябрь 2009. — С. 10. / *Botina S.G.* Reklassifikaciya otechestvennykh proizvodstvennykh kultur bakterij roda *Lactobacillus* i sravnitel'naya kharakteristika ikh tekhnologicheskikh svoystv. Materialy II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy biologii, nanotekhnologii i mediciny» Rostov-na-Donu, sentyabr' 2009; 10. [in Russian]
40. *Winn W.C.* Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
41. *Brook I., Wexler H.M., Goldstein E.J.* Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2013; 26 (3): 526—546.

42. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th ed. CLSI supplement M100 (ISBN 1-56238-838-X [Print]; ISBN 1-56238-839-8 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2018.
43. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1. 15 May 2018.
44. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4.2.1890-04. Клинико-микробиологический журнал. — 2004. — Т. 6. — № 4. — С. 306—359. / Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2004; 6: 4: 306—359. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кочеровец Владимир Иванович — д.м.н., профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России.