

---

**«Двуличные» антибиотики:  
Спасающие жизнь  
и уничтожающие  
микробиоту**

---



# «ДВУЛИЧНЫЕ» АНТИБИОТИКИ: СПАСАЮЩИЕ ЖИЗНЬ И УНИЧТОЖАЮЩИЕ МИКРОБИОТУ

**Открывается новая страница истории: антибиотики, появившиеся в XX веке, несмотря на свою несомненную пользу в борьбе с инфекциями, сейчас вызывают серьезные медицинские опасения, связанные с их влиянием на микробиом и антибиотикорезистентностью.**

Хотя потребность в более рациональной антибиотикотерапии назрела давно, мы не должны упускать из виду, что за последние 80 лет широкое применение антибиотиков спасло миллионы жизней. Они — наше основное оружие в борьбе с бактериальными инфекциями. **Вместе с вакцинацией антибиотики увеличили среднюю продолжительность жизни примерно на 20 лет.**<sup>1</sup>

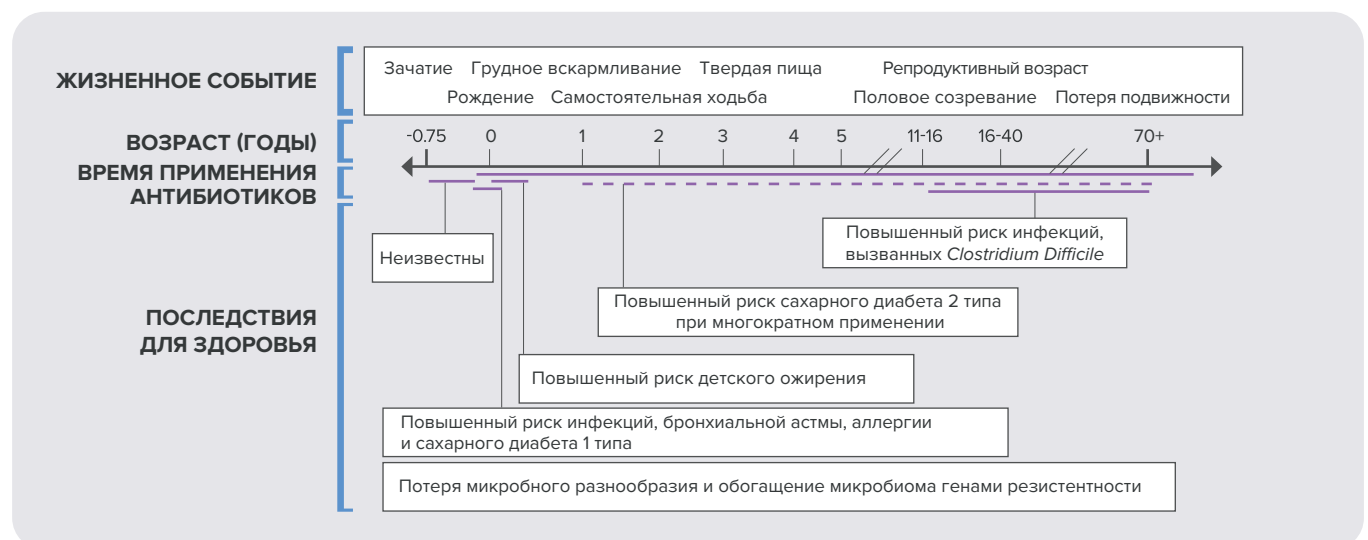
**«Ежедневно, примерно 18 человек из 1000 получают антибиотики».**<sup>1</sup>

## ОТ ЭПОХИ АНТИБИОТИКОВ К ЭПОХЕ МИКРОБИОТЫ

К сожалению, антибиотики убивают не только болезнетворные бактерии, но и комменсалов.<sup>2</sup> **Поражается кишечная и другая микробиота человека — кожная, легочная, урогенитальная,** — защищающая нас от избыточного роста патогенной флоры.

Хотя до сих пор сложно дать сколько-нибудь точное определение здоровой микробиоты или адекватно описать дисбиоз, наука начинает понимать влияние антибиотиков на функционирование этих экосистем, а также последствия таких изменений для здоровья в краткосрочной и долгосрочной перспективе<sup>3</sup> (см. рисунок 1).

**РИСУНОК 1.** Последствия антибиотикоиндуцированного дисбиоза для здоровья (по материалам Langdon *et al.*, 2016<sup>3</sup>)



Сиреневые линии показывают, что применение однократной дозы антибиотиков в течение периода связывали с последствиями для здоровья; пунктирная сиреневая линия показывает, что для наблюдения связи требуется применение нескольких доз антибиотиков в течение определенного периода.

1. WHO <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance>.  
 2. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545. 3. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8(1):39. 4. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, *et al*. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-232. 5. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva; 2018.

# СОДЕРЖАНИЕ

Кишечная микробиота

*Страницы 4–5*

Урогенитальная микробиота

*Страницы 6–7*

Кожная микробиота

*Страницы 8–9*

Микробиота ушей, носа и горла

*Страница 10*

Легочная микробиота

*Страница 11*

# ОТ ДИАРЕИ К ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ: ПОДРОБНО ЗАДОКУМЕНТИРОВАННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, ВЫЗВАННОГО ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ.

**Антибиотикотерапия иногда может проходить без очевидных краткосрочных побочных эффектов. Тем не менее дисбиоз может стать причиной диареи у 35% пациентов, а в долгосрочной перспективе антибиотикоиндуцированные изменения микробиоты могут стать фактором риска аллергических, аутоиммунных или метаболических заболеваний.**

Антибиотики являются мощным средством борьбы с бактериальными инфекциями. При этом исследования также документально подтвердили их пагубное воздействие на триллионы бактерий-комменсалов, обитающих в кишечнике. Развивающийся в результате этого дисбиоз нарушает способность кишечной микробиоты выполнять свои защитные функции. В краткосрочной перспективе дисбиоз открывает дверь оппортунистическим патогенам и селекции бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. **В долгосрочной перспективе микробиота кишечника может не восстановиться, несмотря на способность к обновлению.**<sup>1,2</sup> Считается, что это служит почвой для целого ряда заболеваний. Недавние исследования показали, что антибиотики способны изменять бактериальное разнообразие и численность нормального микробиома, и это влияние может быть продолжительным (обычно сохраняется 8-12 недель после отмены антибиотиков).<sup>3,4</sup>

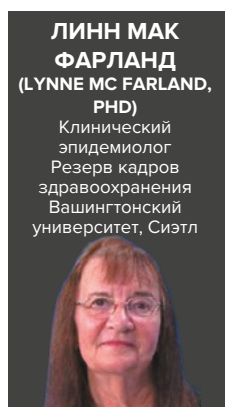
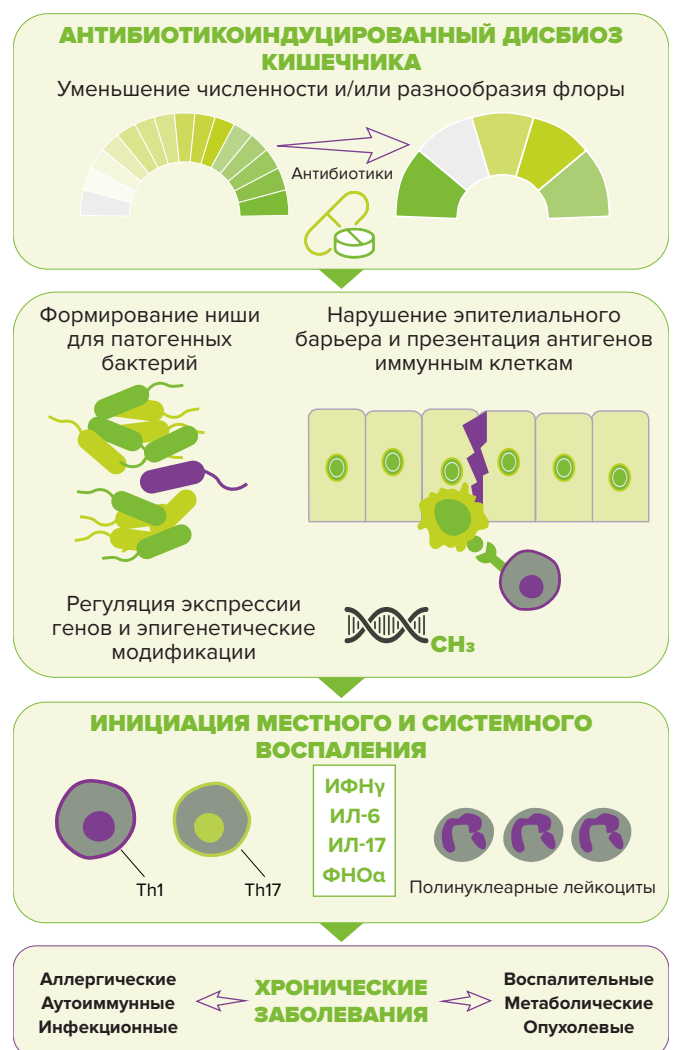
**Диарея развивается у ≤35% пациентов, получающих антибиотики.**<sup>3,5,6</sup>

## ДИАРЕЯ — САМОЕ ЧАСТОЕ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

Основным краткосрочным последствием антибиотикотерапии у некоторых пациентов является изменение моторики кишечника, которое чаще всего приводит к диарее. Частота антибиотикоассоциированной диареи зависит от нескольких факторов, таких как возраст, условия, тип антибиотика, и может состав-

лять 5-35%.<sup>3,5,6</sup> Среди детей она может достигать до 80%.<sup>3</sup> В большинстве случаев диарея является чисто функциональной и вызвана антибиотикоиндуцированным дисбиозом. Обычно она соответствует легкой степени и проходит через 1-5 дней. Применение антибиотиков с более широким спектром противомикробной активности, таких как клиндамицин, цефалоспорины и ампициллин/амоксициллин, характеризуются более высокой частотой диареи.<sup>6</sup>

**РИСУНОК 2.** Эффекты антибиотикоиндуцированного дисбиоза кишечника (источник: по материалам Queen и соавт., 2020 г.)<sup>10</sup>



### ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Антибиотики негативно влияют на кишечную микробиоту, что может привести к непредвиденным последствиям, включая антибиотикоассоциированную диарею (у ≤35% пациентов) и появление антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, которые вызывают опасения об увеличении затрат на здравоохранение и смертности.

1. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. 2. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. 3. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. 4. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes*. 2017;8(1):17-32.

## ДИАРЕЯ ВЫЗВАННАЯ *C. DIFFICILE*

В 10-20% случаев диарея является результатом инфекции, вызванной микроорганизмом *Clostridioides difficile* (ранее известным как *Clostridium difficile*), колонизирующим микробиоту.<sup>6</sup> Эта бактерия, которая персистирует в окружающей среде в форме спор, является грамположительным спорообразующим облигатным анаэробом. Заражение происходит при проглатывании спор. При определенных обстоятельствах — например, при антибиотикоиндуцированном дисбиозе, — споры способны прорасти, в результате чего вегетативные бактериальные клетки этого условно-патогенного микроорганизма могут колонизировать кишечник. В инфекционной фазе *C. difficile* продуцирует 2 токсина, которые повреждают колоноциты и вызывают воспалительную реакцию с различной клинической картиной: от умеренной диареи до псевдомембранозного колита, токсического мегаколона или смерти.

## Почти треть случаев антибиотикоассоциированной диареи связана с *C. difficile*.<sup>3</sup>

Наиболее значимые из частых факторов риска инфекции, вызываемой *C. difficile* (ИКД), включают возраст >65 лет, применение ингибиторов протонной помпы, сопутствующие заболевания и, конечно же, применение антибиотиков. Последнее является наиболее значимым модифицируемым фактором риска ИКД. Связь антибиотиков с ИКД установлена в больницах, а позднее — в амбулаторных условиях,<sup>7</sup> где риск заражения варьируется от среднего у людей, получающих пенициллины, до высокого у получающих фторхинолоны и максимального у получающих клиндамицин. Тетрациклины не повышают этот риск.<sup>8</sup> В стационаре **максимальный риск развития ИКД сопряжен с применением цефалоспоринов (от 2-го до 4-го поколения), клиндамицина, карбапен-**

## ОТКРЫТАЯ ДВЕРЬ ДЛЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Подозревают, что нарушение микробиоты кишечника под действием антибиотиков **повышает риск нескольких хронических заболеваний за счет локального и системного усиления воспалительных реакций**, которое приводит к нарушению регуляции метаболизма и иммунного гомеостаза<sup>10</sup> (рисунок 1).

Перинатальный период, характеризующийся развитием иммунной системы наряду с созреванием кишечной микробиоты, оказался особенно чувствительным этапом, в течение которого антибиотикоиндуцированный дисбиоз приводит к долгосрочным последствиям для здоровья, то есть к более высокому риску заболеваний в более позднем возрасте, включая воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона), atopические заболевания (например, бронхиальная астма) и нарушения обмена веществ (например, сахарный диабет 2 типа, ожирение).

**мов, триметоприма/сульфонамидов, фторхинолонов и комбинаций пенициллинов.**<sup>9</sup>

## КОГДА КИШЕЧНИК СТАНОВИТСЯ РЕЗЕРВУАРОМ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

При воздействии антибиотиков микробные сообщества реагируют в краткосрочной перспективе не только изменением своего состава, но также развитием, оптимизацией и распространением генов антибиотикорезистентности. **Микробиота кишечника, подвергаясь чрезмерному воздействию антибиотиков, в настоящее время считается важным резервуаром генов резистентности** как у взрослых, так и у детей.<sup>2</sup> Усложняя борьбу с бактериальными инфекциями, антибиотикорезистентность стала серьезной проблемой общественного здоровья.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- 53-летняя женщина обратилась к врачу с 3-дневным анамнезом респираторных симптомов (кашель, боль в горле и насморк), лихорадки и общей слабости. Сопутствующие заболевания отсутствовали. Врач назначил ей анализ мокроты и 10-дневный курс лечения цефаклором внутрь (500 мг 2 р/сут). Посев мокроты дал отрицательный результат.
- На 3-й день антибиотикотерапии она поступила в стационар с острой диареей (водянистый стул шесть раз в сутки и спазмы в животе) и сохраняющимися респираторными симптомами. Посевы мокроты и стула дали отрицательные результаты. Она прекратила прием антибиотиков, но диарея сохранялась в течение двух следующих дней.
- Врач назначил ей эритромицин (500 мг 3 р/сут) и пробиотик на одну неделю. Респираторные симптомы и диарея разрешились за четыре дня, и через день ее выписали без осложнений.

5. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 6. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445-461. 7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:194. 8. Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-2332. 9. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-891. 10. Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1092-1103.

# УРОГЕНИТАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА: СПЕКТР МИКОЗОВ ИЛИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПОСЛЕ КАЖДОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ

**Порочный круг: вагинальные инфекции, такие как вульвовагинальный кандидоз, часто появляются после антибиотикотерапии, а иногда и после применения антибиотиков, используемых для лечения самих этих инфекций. С инфекциями мочевыводящих путей ситуация не лучше: антибиотики, часто применяемые для их лечения, стали фактором риска их же возникновения.**

До недавнего времени моча считалась стерильной. По сравнению с другой микробиотой, эта экосистема имеет низкую биомассу.<sup>1</sup> В то время как консенсус относительно ее точного состава еще не достигнут, было идентифицировано около 100 видов 4 основных типов (Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria и Bacteroidetes).<sup>2</sup> И хотя роль микробиоты мочи в настоящее время является предметом дискуссий, хорошо известно, что уменьшение разнообразия является фактором риска инфекций мочевыводящих путей.

## После лечения антибиотиками у 10-30% женщин развивается кандидозный вульвовагинит.<sup>5</sup>

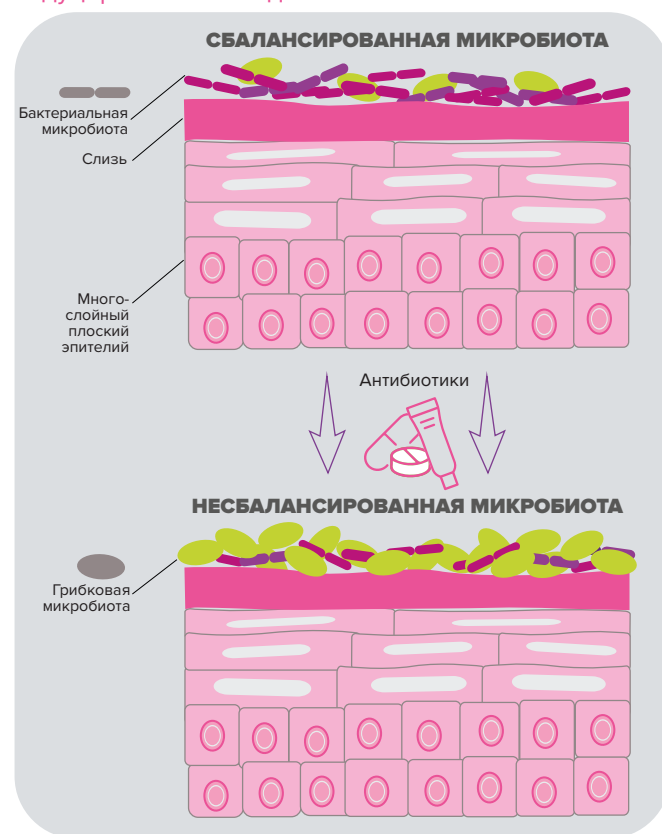
При этом микробиота влагалища, с другой стороны, выигрывает от низкого разнообразия и преобладания лактобацилл.<sup>3</sup> Несмотря на значительную вариативность у различных женщин, во влагалищной флоре описано 5 микробных сообществ: в 4 преобладают один или несколько видов рода *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*), а одно является полимикробным.<sup>4</sup> **В обоих случаях дисбиоз после лечения антибиотиками может повышать риск инфекции.<sup>5</sup>**

## СПЕКТР ГРИБКОВ ПРИ КАЖДОМ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

Этого опасаются многие женщины, получающие лечение антибиотиками, — развития постантибиотического вульвовагинального кандидоза. И это опасение более чем оправдано: **антибактериальная терапия, системная или вагинальная, считается одним из основных факторов, ведущих к вульвовагинальному кандидозу.<sup>5</sup>** Эта инфекция может

быть связана с нарушением микробиоты влагалища наряду с пролиферацией дрожжевых грибов *Candida* (в большинстве случаев *C. albicans*). Ее наиболее частыми клиническими признаками являются зуд в вульве, чувство жжения, сопровождающееся болью или раздражением во влагалище, которые могут привести к диспареунии или дизурии.<sup>6</sup>

**РИСУНОК 3.** Пролиферация дрожжевых грибов, индуцированная воздействием антибиотиков



**ДОКТОР  
ЖАН МАРК  
БОБОТ  
(DR. JEAN-MARC  
BOBOT, MD, PhD)**  
Андролог  
и инфекционист,  
Институт Альфреда  
Фурнье, Париж  
(Франция)

## ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

«Инфекции мочевыводящих путей тесно связаны с дисбалансом любой из трех микробиот: микробиоты мочи, поскольку моча нестерильна; микробиоты влагалища, с которой микробиота мочи имеет много общего; и микробиоты кишечника, откуда происходят возбудители инфекций мочевыводящих путей (например, *E. coli*, которая попадает из заднего прохода в преддверие вульвы, а затем в мочевой пузырь)».

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, et al. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020 Apr 28;11(2):e00218-20. 2. Morand A, Cornu F, Dufour JC, et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18. 3. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I, et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019 Aug 23;136:103696. 4. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324-335. 5. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep*. 2019 Nov 9;21(11):44.

## ПОРОЧНЫЙ КРУГ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Хотя его этиология остается неясной, антибиотико-индуцированный дисбиоз может быть частью последующего развития бактериального вагиноза — основной формы вагинальной инфекции: доминантные лактобациллы вытесняются полимикробной флорой многих родов бактерий (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* и др.). Может сформироваться порочный круг: хотя антибиотики можно использовать для лечения бактериального вагиноза, они также, наряду с половым анамнезом, спринцеванием влагалища, использованием контрацептивов, возрастом, стадией менструального цикла, употреблением табака, входят в число многочисленных факторов риска этого типа инфекции.<sup>7</sup>

## МИКРОБИОТА МОЧИ: СЛУЧАЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ИЗ УЧЕБНИКА

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) каждый год развиваются у миллионов мужчин (годовая заболеваемость в США — 3% в год) и женщин (10%)<sup>1</sup>. Рецидивирующие ИМП вносят значительный вклад в эту заболеваемость: несмотря на адекватную антибактериальную терапию, более чем у 30% женщин развивается повторный эпизод в следующие 12 месяцев.<sup>8</sup> ИМП становится все труднее лечить из-за быстрого распространения лекарственной устойчивости среди грамотрицательных организмов, особенно UPEC (уропатогенная *Escherichia coli*), которая вызывает примерно 80% ИМП.<sup>8</sup> Парадоксально, но антибиотики широкого спектра действия, используемые для лечения как внебольничных, так и госпитальных ИМП, стали фактором риска их возникновения.<sup>8</sup> Подозревают, что в этом участвуют механизмы, затрагивающие как кишечную, так и вагинальную микробиоту: антибиотики в кишечнике,

## ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: ЧТО НАЗНАЧАТЬ?

Согласно обновленному немецкому клиническому руководству 2017 г. по ведению неосложненных инфекций мочевыводящих путей у взрослых пациентов.<sup>9</sup>

- Для лечения острого неосложненного цистита одинаково рекомендуются фосфомицин-триметамол, нитрофурантоин, нитроксолин, пивмециллин и триметоприм (в зависимости от местного уровня резистентности). Котримоксазол, фторхинолоны и цефалоспорины не рекомендуются в качестве антибиотиков первого ряда из-за опасений по поводу возможности неблагоприятного действия на микробиом.
- В случае острого неосложненного цистита с легкими или умеренными симптомами вместо антибиотиков можно рассмотреть только симптоматическое лечение в зависимости от предпочтений пациента и после обсуждения возможных побочных явлений и исходов.
- Для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей рекомендуются в первую очередь не антибиотики.

главном резервуаре UPEC, усиливают воспаление и способствует пролиферации *E. coli*; во влагалище они уменьшают колонизацию видами *Lactobacillus*, которые подавляют вагинальную инвазию UPEC, с последующим проникновением бактерий из влагалища в мочевыводящие пути. По этой причине в настоящее время эксперты рекомендуют применять их с осторожностью и разработать варианты лечения, сохраняющие микробиоту.<sup>8</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, представленный доктором Жаном Марком Боботом, MD, PhD

- 18-летняя Солен консультировалась по поводу рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. В течение примерно 3 месяцев у нее имел место рецидивирующий кандидоз (2 эпизода в месяц) с обильными белями и интенсивным вульвовагинальным зудом. Эти эпизоды очень негативно влияли на ее повседневную жизнь, не говоря уже о половой жизни.
- Влагалищный соскоб подтвердил присутствие *Candida albicans* с промежуточной микробиотой влагалища (оценка по шкале Ньюджента — 6 баллов). У Солен есть постоянный партнер, у которого нет никаких симптомов. Она не страдает сахарным диабетом. Кандидоз появился через несколько недель после начала ежедневного лечения акне антибиотиками (циклинами). Эти антибиотики способствуют дисбиозу влагалища и развитию грибков.
- После консультации дерматолога пероральные циклины были заменены местным лечением, кандидоз разрешился в течение 2 недель.

**В случаях акне использование антибиотиков следует ограничивать или дополнять приемом пробиотических препаратов для сохранения баланса влагалищной микробиоты**

6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016 Nov;42(6):905-27. 7. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec 24;245:143-148. 8. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(4):211-226. 9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*. 2018;100(3):271-278.

# АНТИБИОТИКИ — ОБОЮДООСТРЫЙ МЕЧ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Действие антибиотиков на микробиоту кожи изучали в основном в контексте лечения акне. Применение антибиотиков может иметь ряд неблагоприятных последствий, включая нарушение микробиоты, резистентность бактерий и риск последующих инфекций кожи или других участков тела.**

Микробиота кожи человека, которую долгое время считали в основном источником инфекции, в настоящее время признана важным фактором сохранения и поддержания здоровья организма.<sup>1</sup> **Способствуя иммунной защите**, она играет ключевую роль в восстановлении тканей и выполнении барьерных функций, подавляя колонизацию или инфицирование условно-патогенными микроорганизмами.<sup>2</sup>

## КАЖДОМУ УЧАСТКУ КОЖИ — СВОЯ МИКРОБИОТА

Микробиота кожи служит прибежищем миллионов бактерий, а также грибов и вирусов. *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (ранее известные как *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Actinomyces*, *Streptococcus* и *Prevotella* являются наиболее распространенными родами бактерий на коже человека.<sup>3</sup> Однако **относительное обилие таксонов бактерий в значительной степени зависит от местной микросреды рассматриваемого участка кожи и особенно от его физиологических характеристик**, то есть от того, является ли он сальным, влажным или сухим. Следовательно, липофильные виды *Cutibacterium* преобладают на сальных участках, в то время как виды *Staphylococcus* и *Corynebacterium* особенно многочисленны на влажных.<sup>4</sup>

## ОТ ФИЗИОЛОГИИ К ПАТОЛОГИИ: АМБИВАЛЕНТНАЯ РОЛЬ С. ACNES

Факультативный анаэроб *S. acnes* является одним из наиболее распространенных бактериальных видов в микробиоме кожи. Он участвует в развитии акне — хронического воспалительного заболевания кожи со сложным патогенезом.<sup>5</sup>

## АНТИБИОТИКИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: ДРУГ ИЛИ ВРАГ?

При атопическом дерматите (АД) у пациентов наблюдается дисбиоз кожной микробиоты, который характеризуется чрезмерным ростом *Staphylococcus aureus*, играющим решающую роль в проявлениях АД.<sup>14</sup> Хотя лечение антибиотиками было неэффективно в лечении АД,<sup>15</sup> способно вызывать резистентность бактерий и привести к пагубному воздействию на комменсалов кожи,<sup>14,16</sup> их всё равно часто используют с этой целью.

В отличие от прежних представлений, недавние исследования показывают, что гиперпролиферация *S. acnes* — не единственный фактор в возникновении акне.<sup>6</sup> Действительно, **акне вызывают потеря баланса между различными штаммами *S. acnes* вместе с дисбиозом микробиоты кожи.**<sup>6</sup> Более того, взаимодействие между *S. epidermidis* и *S. acnes* имеет решающее значение в регуляции гомеостаза кожи: *S. epidermidis* подавляет рост *S. acnes* и воспаление кожи. В свою очередь *S. acnes* путем секреции пропионовой кислоты, которая участвует в поддержании кислых значений pH пилосебацейных фолликулов, ингибирует развитие *S. epidermidis*. *Malassezia*, наиболее распространенный грибок кожи, также играть роль в развитии рефрактерных форм акне за счет рекрутинга иммунных клеток, хотя его роль требует дополнительного изучения.<sup>6</sup>

## ЛЕЧЕНИЕ АКНЕ — ВАЖНЫЙ ИСТОЧНИК АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Несмотря на регулярное использование **местных и пероральных антибиотиков для лечения акне, они вызывают несколько проблем.**

**ПРОФЕССОР  
БРИЖИТ ДРЕНО  
(PROF. BRIGITTE  
DRÉNO, MD, PHD)**

Руководитель департамента онкодерматологии  
Руководитель отдела GMP  
отделения клеточной и геномной  
терапии Университетской  
больницы Нанта (Франция)  
Заместитель декана  
медицинского факультета,  
Нант



## ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Антибиотики убивают чувствительные бактерии кожи (*Cutibacterium acnes*), одновременно создавая дыры в микробиоте, которые заполняют резистентные бактерии. Это приводит к дисбиозу кожи и сверхэкспрессии бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. У 60% пациентов, получавших лечение акне, обнаруживают штаммы *S. acnes*, резистентные к макролидам, при этом 90% штаммов *Staphylococcus epidermidis* также резистентны к макролидам.

Применение антибиотиков может иметь последствия и в ортопедии, в которой также выявляли множество устойчивых к макролидам штаммов *S. acnes*. Во время операции — например, протезирования тазобедренного сустава, — существует риск формирования абсцесса. Лечить его будет еще сложнее, поскольку эта бактерия выделяет биопленки, которые фиксируются к протезу. По этой причине для профилактики селекции резистентных бактерий важно ограничивать использование местных антибиотиков настолько это возможно (максимальный курс лечения — 8 дней).

1. Eger M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):62-69. 2. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190-200. 3. Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020;47(10):1110-1118. 4. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. 5. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23-e33. 6. Dréno B, Dagnelle MA, Khammari A, et al. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep 10. 7. Park SY, Kim HS, Lee SH, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. 8. Karadag AS, Aslan Kayiran M, Wu CY, et al. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10:1111/jdv.16686. 9. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344.



Первой проблемой, акцентируемой экспертами, является нарушение микробиоты кожи, хотя точных данных по этому вопросу пока мало. Недавнее продольное исследование сравнивало микробиоту щек 20 пациентов с акне до и после шести недель пероральной терапии доксициклином. Интересно, что воздействие антибиотиков сопровождалось увеличением бактериального разнообразия. По мнению авторов, это могло быть связано с уменьшением колонизации *S. acnes*, которые высвобождали пространство для роста других бактерий.<sup>7</sup>

## Дерматологи назначают больше антибиотиков, чем любые другие специалисты. Две трети этих назначений касаются лечения акне.<sup>8</sup>

Однако наиболее серьезное беспокойство по поводу использования антибиотиков для лечения акне связано с резистентностью бактерий. Обнаруженная в 1970-х, она является серьезной проблемой в дерматологии с 1980-х годов.<sup>8</sup> Резистентность *S. acnes* наиболее подробно задокументирована: последние данные указывают на то, что частота резистентности в отдельных странах достигает >50% в случае эритромицина, 82–100% в случае азитромицина и 90% в случае клиндамицина. Хотя тетрациклины по-прежнему в значительной степени эффективны против большинства штаммов *S. acnes*, частота резистентности к ним растет, составляя от 2% до 30% в разных географических регионах.<sup>9</sup>

При этом резистентность к антибиотикам не ограничивается *S. acnes*: хотя показано, что местные антибиотики, применяемые пациентами с акне (особенно в режиме монотерапии), способствуют появлению резистентных кожных бактерий, таких как *S. epidermidis*, применение пероральных антибиотиков сопровождалось увеличением числа антибиотикорезистентных *S. pyogenes* в ротоглотке.<sup>10,8</sup>

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Подросток обратился к дерматологу по поводу акне на лице — на лбу, подбородке, щеках. Он получал местное лечение эритромицином.
- Через 4-5 недель после начала лечения у него на лице появились новые папулы и пустулы. Он повторно обратился к врачу, который назначил эритромицин внутрь.
- 1 месяц спустя пациент вернулся к врачу, потому что высыпания распространились на шею (обильное импетиго). Врач взял образец одной из пустул для посева.
- Он выявил стафилококк, а антибиотикограмма — резистентность к макролидам. Врач назначил перекись бензоила, которая позволила достичь ремиссии в течение 10 дней.

### Стратегии Международного альянса по совершенствованию терапии акне, направленные на уменьшение антибиотикорезистентности *Cutibacterium acnes* и других бактерий<sup>5</sup>

#### ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

- Комбинировать местный ретиноид с пероральным или местным противомикробным средством

#### При необходимости добавления антибиотика к терапии:

- Ограничивать лечение короткими периодами; отменять его при недостаточном улучшении или прекращении улучшения
- Пероральные антибиотики в идеале следует использовать 3 месяца
- Параллельно назначать препарат, содержащий бензоилпероксид, или использовать его в период вымывания
- Не использовать исключительно в режиме монотерапии
- Избегать одновременного использования пероральных и местных антибиотиков
- Не менять антибиотики без надлежащего обоснования

#### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- Использовать местные ретиноиды с добавлением бензоилпероксида при необходимости
- Избегать назначения антибиотиков

По материалам Walsh TR и соавт., 2016 г.<sup>5</sup>

Кроме того, сообщалось, что с лечением акне антибиотиками может быть связана повышенная частота инфекций верхних дыхательных путей и фарингита.<sup>11,12</sup>

### ПРИЗЫВ К ОГРАНИЧЕННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ

Возможные последствия антибиотикорезистентности, вызванной лечением акне, многочисленны: неэффективность самого лечения акне (см. клинический случай), инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (местные или системные) и распространение резистентности в популяции.<sup>8</sup>

Несмотря на это, частота назначения антибиотиков для лечения акне остается высокой, а само лечение проводят дольше, чем рекомендовано в руководствах.<sup>13</sup> На фоне этой растущей обеспокоенности эксперты призывают к более осторожному применению антибиотиков в лечении акне.<sup>13</sup> В частности, Международный альянс по улучшению результатов лечения акне предложил свою стратегию (см. вставку ниже).

10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Thiboutot D, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 2: Perspectives on Antibiotic Use and the Microbiome and Review of Microbiologic Effects of Selected Specific Therapeutic Agents Commonly Used by Dermatologists. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(5):11-17. 11. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):326-332. 12. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1132-1136. 13. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, et al. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):538-549. 14. Wan P, Chen J. A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2020;10(1):53-61. 15. George SM, Karanovic S, Harrison DA et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 29;2019(10):CD003871. 16. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2015;8:479-483.

# МИКРОБИОТА УШЕЙ, ГОРЛА И НОСА: АНТИБИОТИКИ БРОСАЮТ ВЫЗОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ НАШЕЙ ОБОРОНЫ

*Нарушая микробиоту ушей, носа и горла, антибиотики могут открыть дверь условно-патогенным микроорганизмам, вызывающим инфекции уха и дыхательных путей. Их эффекты могут быть особенно контрпродуктивными в случаях острого среднего отита.*

То, что обычно называют «микробиотой ушей, носа и горла», на самом деле является несколькими отдельными микробиотами, а не одной. На эти различные микробиоты антибиотики могут действовать индивидуально, от полости рта до глотки, а также внутри околоносовых пазух и даже в среднем ухе. Этот раздел в основном посвящен влиянию антибиотиков на микробиоту верхних дыхательных путей (ВДП), то есть классическому примеру из учебника: микробиота ВДП, по-видимому, является одной из гарантий здоровья ушей, но ей угрожают антибиотики, особенно назначаемые по поводу острого среднего отита.

**Показано, что в течение 7 дней после применения антибиотиков по поводу инфекций ВДП заболеваемость острым средним отитом повышается в 2,6 раза.**

## МИКРОБИОТА ВДП — СОЮЗНИК ЗДОРОВЬЯ УШЕЙ

ВДП колонизируются различными комменсалами (*Dolosigranulum Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Streptococcus*) сразу после рождения. Растущий объем данных указывает, что большая относительная численность видов-комменсалов (*Dolosigranulum spp.* и *Corynebacterium spp.*), а также большее разнообразие носоглоточной

микробиоты<sup>1</sup> сопряжены с более низкой частотой колонизации ВДП *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*<sup>2,3</sup> — тремя отопатогенами, вызывающими острый средний отит (ОСО).

## АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ: ВЫСОКИЙ РИСК ПРИ МИНИМАЛЬНОЙ ПОЛЬЗЕ

Применение антибиотиков влияет на микробиоту ушей, горла и носа, уменьшая количество защитных видов и увеличивая количество грамотрицательных бактерий (*Burkholderia spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Bradyrhizobiaceae*),<sup>4,5</sup> а также *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.<sup>5</sup> В результате приобретения резистентности к противомикробным препаратам эти бактерии, которые в ином случае не могли бы успешно конкурировать в данной нише, получают возможность размножаться во время лечения до такой степени, которая может сделать их патогенными.<sup>6</sup>

Кроме того, считается, что антибиотики малоэффективны в большинстве случаев ОСО у детей (основная причина назначения антибиотиков у детей)<sup>7</sup> и других инфекций ВДП (фарингиты или простуда)<sup>7,8</sup> ввиду частого небактериального характера этих состояний: 60-90% детей с ООС выздоравливают без антибиотиков.<sup>9,10</sup> Наконец, антибиотики приводят к дисбиозу кишечника, который может проявляться такими побочными эффектами, как антибиотикоассоциированная диарея<sup>3,11</sup> (см. раздел РРХХ о кишечной микробиоте).

ПРОФЕССОР  
НАТАША  
ТИСЬЕ  
(PR. NATASCHA  
TEISSIER,  
MD, PhD)

Детское  
оториноларинго-  
логическое  
отделение  
Больница  
Роберта Дебре  
Париж,  
Франция



## ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

«Во флоре, не подвергавшейся лечению антибиотиками, существует гармоничный баланс между различными комменсальными бактериями. Нарушение этого баланса антибиотиками может способствовать размножению определенных бактерий, способных стать патогенными. В частности, повторное применение антибиотиков способствует селекции бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, которые больше не поддаются контролю комменсальной флорой, что приводит к более частому возникновению инфекционных осложнений. По этой причине важно сохранить местную флору и ее естественный баланс, ограничив применение антибиотиков ситуациями, когда они абсолютно необходимы.»

1. Xu Q, Gill S, Xu L, et al. Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. *Front Genet.* 2019;10:1176. 2. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *mBio.* 2011;2(1):e00245-10. 3. Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, et al. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262-6270. 4. Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, et al. Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):504-15. 5. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74-81. 7. Mather MW, Drinnan M, Perry JD et al. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;123:102-109. 8. Easton G, Saxena S. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children: how can we improve? *London J Prim Care (Abingdon).* 2010;3(1):37-41. 9. Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust.* 2009;191(S9):S44-9. 10. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD000219. 11. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104.

# АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МИКРОБИОТА ЛЕГКИХ ПЛАТИТ ВЫСОКУЮ ЦЕНУ

**Антибиотики широкого спектра действия, используемые для лечения инфекций легких, считаются одним из основных факторов общей антибиотикорезистентности.**

Исторически легкие здоровых людей считали стерильными; микробиота нижних дыхательных путей (от гортани до альвеол)<sup>1</sup> описана лишь недавно.<sup>2,3</sup> Наряду с вирусными и грибковыми сообществами в здоровой микробиоте легких доминируют **шесть типов бактерий**: Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Acidobacteria и Actinobacteria.<sup>1,2,4</sup>

**«В западных популяциях лечение инфекций легких является основным фактором резистентности к антибиотикам<sup>4</sup>».**

## ПОТЕРЯ РАЗНООБРАЗИЯ МИКРОБИОТЫ ЛЕГКИХ

Дисбиоз наблюдается при ряде респираторных заболеваний, включая инфекции легких, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и муковисцидоз (МВ).<sup>5,6</sup> При этом **непосредственное действие антибиотиков на микробиоту легких изучали лишь в небольшом количестве исследований**. Недавнее исследование показало, что лечение азитромицином уменьшает бактериальное разнообразие у пациентов с персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой,<sup>1</sup> а его клиническая польза остается спорной.<sup>1,7,8</sup> Лечение азитромицином уменьшает альфа-разнообразие у пациентов с ХОБЛ.<sup>1</sup> У людей с МВ антибиотики, по-видимому, являются основными факторами уменьшения разнообразия микробиоты дыхательных путей.<sup>5</sup>

## ОСЬ «КИШЕЧНИК-ЛЕГКИЕ»

Респираторные заболевания, хронические легочные нарушения и микробные инфекции часто сопровождаются кишечными симптомами<sup>12</sup>. Действительно, показано, что экосистема кишечника претерпевает изменения при некоторых респираторных заболеваниях.<sup>12</sup> Хотя основной механизм этого остается неясным, взаимное влияние кишечника и легких может частично объяснить, почему антибиотикоиндуцированный дисбиоз кишечника в раннем возрасте может быть фактором риска аллергического ринита и бронхиальной астмы в последующем.<sup>12</sup>

## ПРОКЛЯТИЕ АНТИБИОТИКОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

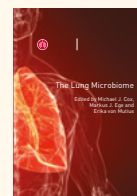
Хотя известно, что нерациональное применение антибиотиков приводит к появлению и селекции устойчивых бактерий, **при легочных инфекциях всё еще широко проводят антибиотикопрофилактику в отсутствие микробиологического диагноза**.<sup>4</sup> 4 из 12 резистентных к антибиотикам «приоритетных возбудителей», обозначенных ВОЗ, поражают легкие: *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*.<sup>4,9</sup> В научном сообществе существует консенсус, что ключевым путем минимизации резистентности к противомикробным препаратам является рационализация терапии инфекций легких.<sup>4,10,11</sup>

## Содействие исследованиям, повышение осведомленности



Международный альянс против респираторных заболеваний (GARD), учрежденный ВОЗ в 2006 г. для борьбы с хроническими респираторными заболеваниями, утверждает: **«Более рациональное применение антибиотиков может уменьшить огромную проблему резистентности к ним. Врачи по всему миру сталкиваются с ситуациями, когда инфицированные пациенты не могут получить адекватное лечение, потому что этиологический микроорганизм полностью устойчив к доступным антибиотикам»**.<sup>11</sup>

В странах Европы продвижением научных исследований, обеспечением доступа к ресурсам и повышением осведомленности общественности и лиц, ответственных за политику в здравоохранении, занимается Европейское респираторное общество (ERS). **«Наша миссия — обеспечивать здоровье легких, уменьшать вызванный болезнями дискомфорт и продвигать стандарты респираторной медицины во всем мире. В основе нашей деятельности — наука, образование и пропаганда здоровья»**. В последней монографии «Микробиом легких»<sup>13</sup> рассмотрены различные компоненты респираторного микробиома — вирусы, грибы, бактерии, — описано его развитие с самых ранних лет, обсуждается возникновение болезней (бронхиальная астма, ХОБЛ, рак...), а также новые разработки и методы лечения.



1. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93. 2. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity.* 2020;52(2):241-255. 3. Mathieu E, Escibano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. Published 2018 Aug 21. 4. Cookson WOCM, Cox MJ, Moffatt MF. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):111-120. 5. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(15):5809-5814. 6. Chung KF, Huffnagle GB, Huang YJ. The lung microbiome in obstructive airways disease: potential pathogenetic roles. In: Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. *The Lung Microbiome 2019* (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2017. 7. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056-2019. Published 2019 Dec 23. 8. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment?. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-1081. 9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 25 February 2017. 10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 *Thorax* 2009;64:iii1-iii55. 11. Forum of International Respiratory Societies. *The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. 12. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150-S156. 13. *The Lung Microbiome*. Edited by Cox MJ, Ege MJ, and von Mutius E. 2019. Monograph of European Respiratory Society.

# КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

## ЧТО ЖЕ В ИТОГЕ?

Антибиотики, которые считают одним из важнейших открытий XX века, спасли миллионы жизней. Но они также оказывают пагубное воздействие на микробиоту:

- **антибиотикоиндуцированный дисбиоз**, который имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия для здоровья;
- **специфичный для макроорганизма пул генов резистентности к противомикробным препаратам и организмов**, развивающихся в результате нерационального или избыточного применения антибиотиков.

Это указывает на необходимость осторожно и более рационального применения антибиотиков.

Антибиотикоиндуцированный дисбиоз может затрагивать любую микробиоту:

**кишечную** — диарея, основной краткосрочный побочный эффект, развивается у 35% пациентов, получающих антибиотики;<sup>1,2,3</sup>

**урогенитальную** — после лечения антибиотиками у 10-30% женщин развивается вульвовагинальный кандидоз;<sup>4</sup>

**кожную** — у 60% пациентов, получающих лечение акне, выделяют штаммы Cutibacterium acnes, резистентные к макролидам;

**ушей, носа и горла** — антибиотики, назначаемые при инфекциях верхних дыхательных путей, в 2,6 раза повышают заболеваемость острым средним отитом;

**легочную** — антибиотики широкого спектра действия, используемые для лечения инфекций легких, считаются одним из основных факторов общей антибиотикорезистентности.

## ЧТО ДЕЛАТЬ?

### Для профилактики дисбиоза:

- перейдите на более разнообразную диету с высоким содержанием клетчатки — диета оказывает значительное влияние на состав кишечной микробиоты;<sup>5</sup>
- используйте **пробиотики**<sup>5</sup> — при приеме в достаточном количестве эти живые микроорганизмы (дрожжи или бактерии) приносят пользу здоровью макроорганизма;<sup>7</sup>
- используйте **пребиотики** — субстрат, который избирательно используют микроорганизмы-симбиоты, приносящие пользу здоровью.<sup>8</sup>

### Для восстановления функциональности дисбиотической микробиоты:

- используйте **пробиотики**<sup>6</sup> (грибы или бактерии);
- рассмотрите возможность трансплантации фекальной микробиоты (только для лечения рецидивирующей инфекции, вызванной Clostridioides difficile).<sup>9</sup>

### Для борьбы с резистентностью к противомикробным препаратам:

- оцените возможность фаготерапии<sup>10</sup> — фаги, естественные «хищники» бактерий, использовали для лечения бактериальных инфекций до появления антибиотиков;
- исследуйте CRISPR-Cas9<sup>11</sup> — эти «молекулярные ножницы» можно использовать для внесения правок в гены;
- рассмотрите лечение на основе наноматериалов<sup>12</sup> — физические свойства некоторых наноматериалов наделяют их способностью воздействовать на биопленки.

1. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. 2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 3. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 4. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44. 5. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 6. Guamer F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. 2017. 7. FAO. *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation* (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2006) 8. <https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/> 9. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66 : 569-80. 10. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016;8(1):39. 11. Gholizadeh P, Köse S, Dao S, et al., How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr 20;13:1111-1121. 12. Makabenta JMW, Nabawy A, Li CH et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug 19.

