

## МЕСТО АНТИБИОТИКОВ В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.В. Головенко, Т.К. Корнева, Т.Л. Михайлова, И.А. Лягина  
ФГУ "ГНЦ колопроктологии" Росмедтехнологий, Москва

Обсуждается проблема применения антибактериальных средств в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Представлены результаты многочисленных исследований по применению комбинированной антибактериальной терапии наряду с лечением глюкокортикостероидами, пробиотиками, химиопрепаратами при различных формах ВЗК. Данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что не только антибиотики, а именно комплекс из нескольких "технологических" приемов позволит с прогнозируемым эффектом управлять такой сложной системой, как микрофлора желудочно-кишечного тракта, у больных ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, микрофлора кишечника, антибактериальные препараты

**Т**очная этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), до сих пор неизвестна. Однако важную роль в их возникновении отводят микрофлоре кишечника (нормофлоре). Нормофлора человека – это качественное и количественное соотношение в отдельных органах и системах разнообразных популяций микробов, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [2]. Полагают, что микробы-симбионты, или комменсалы, формирующие микробиологические системы макроорганизма, определяют стабильность нормальной микрофлоры человека и принимают самое непосредственное участие в регуляции многих физиологических процессов и биохимических реакций, происходящих в организме хозяина [1, 2, 14, 34, 52].

Дистальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка являются областями с наивысшей бактериальной концентрацией [14, 52]. Именно в этих отделах локализуется воспаление у больных ЯК и БК. В настоящее время в качестве основного триггерного (разрешающего) фактора, который "запускает" каскад воспалительных реакций, приводящих к формированию клинико-морфологической картины ЯК и БК у лиц с генетической предрасположенностью к этим заболеваниям,

считается нарушение баланса протективных и агрессивных комменсальных кишечных бактериальных видов [52, 62]. Есть все основания считать, что у больных ВЗК утеряна иммунологическая толерантность к бактериям, населяющим желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [22].

У больных ЯК и БК уменьшается содержание в ЖКТ "полезных", или протективных, комменсальных бактериальных видов. К ним относятся *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus salivarius* и отдельные виды *Escherichia coli*. В то же время увеличивается содержание "агрессивных" бактериальных видов – *Bacteroides*, *Enterococcus faecalis*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium varium*, *Helicobacter* и инвазивных видов *E. coli* [37, 39, 41, 60]. Дисбаланс протективных и агрессивных комменсальных бактериальных видов может приводить к усилению клинических проявлений ВЗК в виде увеличения частоты дефекаций, изменения консистенции кала; возникновению таких неприятных симптомов, как вздутие живота, урчание и ноющие боли.

Первая атака ЯК и БК нацеливает большинство врачей на проведение дифференциальной диагностики с инфекционными энтероколитами. Однако у пациентов с уже установленным диагнозом ВЗК каждое очередное обострение обычно рассматривается как реактивация хронического аутоиммунного воспалительного процесса

в слизистой оболочке толстой кишки. В то же время больной ВЗК, как и любой человек, может подвергаться воздействию патогенных кишечных микроорганизмов. Повторное появление симптомов ЯК и БК связывают со многими вирусными, бактериальными и паразитарными патогенами [34, 36, 52].

*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Yersinia* выявлены менее чем у 2 % пациентов с рецидивами ВЗК в развитых странах [66] и лишь в 4 % случаев обострения в Индии [36], что свидетельствует об экономической нецелесообразности поиска конкретных болезнетворных микроорганизмов в случае неосложненного обострения ВЗК [62]. Однако значительно более высокая частота обнаружения *Yersinia* и токсигенной *E. coli* в резецированных тканях при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет предположить, что при культуральном анализе истинная встречаемость патогенов при доказанном ВЗК недооценивается [35].

Наиболее распространенным условно-патогенным микроорганизмом, участвующим в развитии рецидивов ВЗК, является *Clostridium difficile* [30, 61]. Как сообщали Greenfield С. и соавт., у 28 % пациентов с ВЗК за год наблюдения по крайней мере один раз обнаруживались признаки инфекции *C. difficile* [30]. Результаты теста на токсин в ходе исследования госпитализированных больных и пациентов

контрольных групп оказались положительными у 13 % пациентов с БК, 14 – с ЯК, 12 % – больных диареей (группа контроля) и у 1 % здоровых лиц (группа контроля). У 31 % пациентов, принимавших антибиотики, и у 13 % получавших сульфасалазин был выявлен токсин *C. difficile*. У большей части пациентов терапевтический ответ на терапию, направленную против *C. difficile*, был удовлетворительным. Как показали работы Weber R. и соавт., у 17 % пациентов с ВЗК, обследованных в период рецидивов симптоматики, выявлены бактериальные патогены (в т. ч. и при повторных анализах): *C. difficile* – у 9 % и энтеропатогенная *E. coli* – у 5 % [66].

Обострения ВЗК, связанные с инфекциями, вероятно, встречаются чаще, чем принято считать в настоящее время. Это объясняется ограничениями в выявлении вирусов и кишечных патогенов с помощью культурального анализа. Использование других методов – ПЦР, иммуноферментного (ИФА), иммунохроматографического анализов, ГЖХ (газожидкостной хроматографии) – масс-спектрометрии существенно повышает частоту их выявления [10, 14]. Тем не менее сложно определить, являются ли бактериальные или вирусные суперинфекции при ВЗК следствием снижения сопротивляемости организма в результате изъязвления СО, медикаментозного подавления иммунитета, недостаточного питания, применения антибиотиков, увеличения контакта с нозокомиальными возбудителями при продолжительной госпитализации, или, напротив, эти инфекции сами изменяют течение идиопатического ВЗК.

Таким образом, результаты изучения микрофлоры при ВЗК являются научной базой для использования различных методов воздействия на дисбиотически измененную нормофлору кишечника и на триггерную патогенную микрофлору. Наиболее логичным и первоочередным выглядит применение антибактериальных препаратов, призванных подавить или уничтожить патогенетически значимые виды микроорганизмов.

### Результаты исследования эффективности антибиотиков на экспериментальных моделях ВЗК

Результаты позитивного воздействия антибиотиков (особенно комбинаций препаратов широкого спектра действия) на просветную микрофлору косвенно свидетельствуют о способности микроорганизмов нормофлоры поддерживать воспаление кишки в экспериментальных условиях. Применявшийся в течение 7 дней метронидазол существенно уменьшал проницаемость слизистой оболочки и практически полностью устранял изъязвления и воспаление в тонкой кишке [67].

Применение метронидазола или цiproфлоксацина предотвращало развитие колита у трансгенных HLA-B27 крыс и у мышей, которым вводился декстран сульфат натрия (вещество, применяемое для моделирования экспериментального колита) [48]. Аналогичные результаты получены при использовании цiproфлоксацина и комбинации метронидазола с неомицином у мышей с исключенными генами, ответственными за синтез интерлейкина-10 (ИЛ-10). Нарушение синтеза ИЛ-10 приводит к развитию у животных ВЗК [33].

Антибиотики широкого спектра действия (комбинация имипенема и ванкомицина) не только предотвращали возникновение колита, но и вызывали обратное развитие уже имеющегося заболевания. При использовании комбинаций препаратов широкого спектра действия содержание бактерий в просвете кишки уменьшилось в большей степени, чем при назначении метронидазола или цiproфлоксацина в отдельности [48]. У морских свинок и мышей антибиотики с широким спектром действия или активные в отношении анаэробов препараты препятствовали развитию экспериментального колита, а также уменьшали гистологические проявления колита [43]. Применение антибиотиков приводило к практически полному исчезновению гранулем и очагов фиброза в препаратах толстой кишки у животных с экспериментальным колитом [65]. Комбинации антибиотиков широко-

го спектра действия оказались эффективными практически во всех других исследованиях с экспериментальными моделями колита и илеита у мышей [34, 23, 44, 17].

Эти наблюдения позволяют предположить участие сложной по своему составу комменсальной микрофлоры в поддержании воспаления в кишечнике. Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что метронидазол избирательно уменьшает проявления дистального колита, а цiproфлоксацин препятствует развитию воспаления слепой кишки [33]. Это подтверждает теорию, согласно которой разные бактерии вызывают воспаление в различных отделах кишечника, а при выборе антибиотиков для лечения БК следует учитывать область поражения [33]. Подобная “специализация” микроорганизмов безусловно связана с морфологическими, биохимическими и физиологическими особенностями СО различных отделов ЖКТ, с одной стороны, и механизмами адгезии у бактериальных клеток, с другой. Для того чтобы вызвать деструктивные изменения на слизистой оболочке ЖКТ, микробная клетка должна адгезироваться, иммобилизоваться на эпителиальной клетке. Если она обладает набором соответствующих ферментов, процесс адгезии переходит в инвазию и пенетрацию, приводя к деструктивным изменениям слизистой оболочки и, соответственно, развитию ВЗК [2, 7, 14].

Исследования ВЗК у людей должны подтвердить эффективность различных комбинаций антибиотиков.

### Результаты клинических исследований эффективности антибиотиков при БК

В Консенсусе Европейской организации Крона и колита – ECCO (European Crohn’s and Colitis Organization), представляющей собой форум специалистов по ВЗК из большинства европейских стран, даны рекомендации по назначению антибиотиков при различных клинических вариантах БК [58].

У взрослых при активной форме БК любой локализации без перианальных осложнений системные антибактериальные средства (метронидазол и

ципрофлоксацин) не рекомендуются в качестве первой линии терапии ни в виде монотерапии, ни в комбинации с препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Основным аргументом против использования системных антибиотиков являются высокая частота побочных эффектов и противоречивые результаты исследований по оценке эффективности данных препаратов.

Steinhart А.Н. и соавт. показали, что при активной БК добавление цiproфлoксацина и метронидазола к будесониду не давало преимуществ перед монотерапией будесонидом [57].

Цiproфлoксацин при активной БК был так же эффективен, как месалазин: удовлетворительный терапевтический ответ через 6 недель отмечен у 40–50 % больных [18]. Комбинация цiproфлoксацина с метронидазолом оказалась менее эффективной по сравнению с кортикостероидами: ремиссия отмечена соответственно в 46 и 63 % случаев – результаты статистически недостоверны [46].

При БК с изолированным поражением толстой кишки без периаанальных осложнений эффективность метронидазола в суточной дозе 10–20 мг/кг массы тела в отношении возникновения ремиссии оказалась аналогичной таковой плацебо, однако индекс активности болезни Крона (ИАБК) у больных, принимавших метронидазол, понизился на 67 пунктов на фоне дозы 10 мг/кг и на 97 пунктов на фоне дозы 20 мг/кг, в то время как в группе плацебо снижение составило один пункт ( $p = 0,002$ ) [59]. Метронидазол при этой форме БК Консенсус ЕССО рекомендует назначать только ограниченной группе пациентов, которые отказываются от лечения кортикостероидами.

У пациентов с изолированным поражением тонкой кишки метронидазол не имел преимуществ перед другими лекарственными средствами, причем исследование удалось завершить лишь 56 из 105 пациентов, 17 больных отказались от дальнейшего участия из-за побочных эффектов. В ходе перекрестного исследования степень терапевтического ответа на метронидазол не отличалась от таковой для сульфас-

лазина (частота возникновения ремиссии – 25 % в каждой группе, плацебо не применялось). В то же время метронидазол чаще оказывался эффективным у пациентов, у которых применение сульфасалазина не принесло результатов по сравнению с сульфасалазином в обратной ситуации [63].

Консенсус ЕССО рекомендует применять системные антибиотики при среднетяжелой форме БК любой локализации без периаанальных осложнений только при подозрении на наличие септических осложнений [58]. При тяжелой форме БК с поражением илеоцекального отдела бывает трудно провести границу между активностью заболевания и септическими осложнениями. В этом случае системные антибиотики должны использоваться у пациентов с повышением температуры или локальной болезненностью или в тех случаях, когда с помощью диагностических методов визуализации выявляют абсцесс брюшной полости [58].

Антибиотики в качестве первой линии терапии Консенсус ЕССО рекомендует использовать лишь при периаанальной БК. Чаще всего применяют метронидазол и цiproфлoксацин. Эффективность других антибиотиков требует дальнейшего изучения. Мета-анализ шести испытаний антимикробактериальной терапии показал, что течение заболевания изменялось лишь в ходе тех двух исследований, в которых для инициации ремиссии использованы кортикостероиды [15]. К настоящему времени отсутствуют плацебо-контролируемые рандомизированные исследования по эффективности метронидазола и/или цiproфлoксацина при БК с периаанальными осложнениями. Основой для использования этих препаратов являются неконтролируемые серии наблюдений.

Dejaco С. и соавт. в проспективном открытом контролируемом исследовании пациентов с параректальными свищами в качестве “моста” к иммуносупрессивной терапии азатиоприном использовали антибиотики. Больные получали метронидазол или цiproфлoксацин в течение 8 недель. Пациенты были разделены на три

группы: 1-я – получала только антибиотики, во 2-й – после 8 недель антибактериальной терапии был добавлен азатиоприн (2,0–2,5 мг/кг/сут) и в 3-й – азатиоприн был добавлен в начале исследования. На 8-й неделе у 50 % пациентов был верифицирован ответ на антибиотикотерапию. Не отмечено никаких статистических различий в раннем ответе среди тех, кто получал сопутствующую иммуносупрессивную терапию с начала исследования, и тех, кто не получал ее (41 против 54 %). Однако на 20-й неделе у пациентов, получавших поддерживающую терапию азатиоприном после прекращения антибиотикотерапии, выявлен лучший ответ, чем у тех, кто ее не получал (48 против 15 %) [21]. Результаты исследований антибиотиков при БК с периаанальными осложнениями свидетельствуют о том, что они эффективны в плане уменьшения симптомов заболевания, но редко приводят к полному выздоровлению. Обычно после отмены этих препаратов возникают обострения. Средняя рекомендуемая доза метронидазола составляет 750–1500 мг/сут. Средняя рекомендуемая доза цiproфлoксацина – 500–1000 мг/сут.

### Длительность лечения антибиотиками

Спорным остается вопрос о длительности лечения антибиотиками. Побочные эффекты метронидазола и цiproфлoксацина по-прежнему затрудняют лечение. Помимо симптомов непереносимости при кратковременном приеме метронидазола (рвота, металлический привкус, отвращение к алкоголю), которые отмечаются почти в 50 % случаев, длительное применение препарата ограничивается развивающейся вторичной полиневропатией [49]. Прием препарата должен быть прекращен при любых проявлениях невропатии.

Цiproфлoксацин при краткосрочном использовании переносится легче, хотя могут развиваться такие побочные эффекты, как головная боль, диарея, тошнота и аллергические высыпания. При длительном лечении цiproфлoксацином могут возникать тендинит и разрывы ахиллова сухожилия, осо-

бенно при одновременном применении кортикостероидов [64]. Консенсус ЕССО рекомендует 6-месячное введение ципрофлоксацина, но многие исследователи считают приемлемым более длительное его применение (до развития побочных эффектов).

Метронидазол также можно назначать в течение 6 месяцев или до появления побочных эффектов. В ходе долгосрочного исследования отдаленных результатов лечения у небольшой группы пациентов больные получали метронидазол до 36 месяцев. Наиболее часто отмечаемым побочным эффектом была дозозависимая парестезия, возникавшая в среднем через 6,5 месяцев [16].

В клинических исследованиях также изучалась эффективность метронидазола в профилактике послеоперационных осложнений и рецидивов БК. Метронидазол, назначенный в течение 3 месяцев после операции, существенно снижал частоту тяжелых эндоскопических рецидивов БК в течение года послеоперационного наблюдения, однако через 12 месяцев эффект не сохранялся [49]. Частота клинических рецидивов также уменьшалась, что являлось самым важным результатом лечения. В ходе этого исследования у 60 пациентов, получавших лечение, сравнивали риск развития рецидивов при применении метронидазола и плацебо. Эта разница в рисках (18 %) сопоставима с суммарной разницей, полученной в ходе мета-анализа испытаний 5-АСК у 1141 пациента (15 % в паре 5-АСК/плацебо) [19]. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение метронидазола для профилактики послеоперационных рецидивов, однако такой подход редко применяется в клинической практике из-за побочных эффектов метронидазола при длительном лечении [58].

Другой антибактериальный препарат группы нитроимидазолов – орнидазол в дозе 1 г/сут, также был эффективным в профилактике послеоперационных осложнений у 80 пациентов с БК, по данным наблюдений в течение года, но по сравнению с метронидазолом хуже переносился больными [50].

Альтернативой ципрофлоксацину и метронидазолу в настоящее время

является антибиотик рифаксимин. В РФ рифаксимин зарегистрирован под торговым названием “Альфа нормикс” (Альфа Вассерман, Италия), выпускается в таблетках, содержащих 200 мг активного вещества. Рифаксимин является полусинтетическим производным рифамицина, который обычно используется для лечения инфекций, вызванных микобактериями. Рифаксимин обладает бактерицидным действием за счет подавления синтеза рибонуклеиновой кислоты и белков бактерий. Он практически не всасывается в кишечнике и почти полностью (97 %) выводится с калом. Препарат характеризуется широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции [32]. Рифаксимин рекомендовал себя как исключительно безопасное средство: в ходе клинических испытаний при различных заболеваниях побочные эффекты наблюдались менее чем у 2 % пациентов. Эти явления были представлены преимущественно желудочно-кишечными реакциями – тошнотой, рвотой, вздутием живота, абдоминальной болью, редко – уртикарной сыпью [32]. Рифаксимин рекомендуется для лечения желудочно-кишечных инфекций, вызванных бактериями, чувствительными к данному антибиотику, например острых желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников. Препарат так же широко используется для лечения ВЗК (ЯК и БК), синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, дивертикулярной болезни с клиническими проявлениями, профилактики инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что рифаксимин может успешно применяться в виде монотерапии при легкой и среднетяжелой формах БК, а в комбинации с аминосалицилатами и глюкокортикостероидами – при обострениях ЯК. Shafran и соавт. провели открытое испытание эффективности и безопас-

ности применения рифаксимицина в дозе 600 мг/сут у 29 пациентов с легкой и среднетяжелой формами БК. Длительность приема препарата составила 16 недель. К концу исследования у 59 % пациентов отмечена ремиссия (ИАБК < 150 баллов). Был зарегистрирован лишь один случай незначительного побочного эффекта препарата, что доказывает безопасность его применения [53].

В исследовании Prantero С. и соавт. изучалась эффективность различных дозировок рифаксимицина в лечении легкой и среднетяжелой форм БК. Пациенты, включенные в исследование (n = 83), были рандомизированы в три группы. Длительность лечения составила 12 недель. Больные 1-й группы получали рифаксимин в дозе 800 мг 1 раз в сутки плюс плацебо. Во 2-й группе пациенты принимали 800 мг рифаксимицина 2 раза в сутки, в 3-й – плацебо 2 раза в сутки. Клиническая ремиссия была достигнута у 32 % больных в 1-й группе, 52 % – во 2-й и 33 % – в 3-й. Клинический ответ отмечен у 48 % пациентов 1-й группы, 67 % – 2-й и 41 % – 3-й. Разница в эффективности терапии между группами была статистически недостоверной. Лечение оказалось неэффективным у 12 % больных 1-й группы, 4 % – 2-й и 33 % – 3-й. У больных с повышенным уровнем С-реактивного белка до начала лечения частота ремиссии и терапевтического ответа на рифаксимин оказалась значительно выше в группе, пациенты которой принимали препарат по 800 мг 2 раза в сутки, по сравнению с группой, в которой рифаксимин получали по 800 мг 1 раз в сутки или плацебо (p < 0,05). Таким образом, дозировка рифаксимицина 800 мг 2 раза в сутки оказалась эффективнее однократного приема 800 мг рифаксимицина или плацебо [47].

Campieri М. и соавт. провели рандомизированное исследование, в ходе которого изучали эффективность рифаксимицина для профилактики послеоперационных рецидивов при БК. В исследовании участвовали 40 больных. Эффективность 3-месячного курса рифаксимицина (1,8 г/сут) с последующим назначением 6 г смеси пробиотиков (препарат VSL-3) в тече-



ние 9 месяцев сравнивалась с таковой применения месалазина (4 г/сут в течение 12 месяцев). После 3 месяцев лечения у пациентов, получавших рифаксимин, частота возникновения тяжелых рецидивов (по данным эндоскопии) была значительно ниже, чем в группе пациентов, получавших месалазин (2 на 20–10 % и 8 на 20–40 % соответственно). Такие различия сохранялись к концу исследования — после применения пробиотиков (4 на 20–20 % и 8 на 20–40 % соответственно). Таким образом, результаты этого исследования позволяют предположить, что последовательное назначение рифаксимины и высококонцентрированной смеси пробиотиков VSL-3 эффективно в профилактике тяжелых рецидивов БК после сегментарной резекции кишки, выявляемых эндоскопически [20].

**Результаты клинических исследований эффективности антибиотиков при ЯК**

В Европейском консенсусе ЕССО по диагностике и лечению ЯК даны рекомендации по использованию антибиотиков в различных клинических ситуациях с позиций доказательной медицины [62]. Результаты зарубежных клинических исследований эффективности метронидазола, тобрамицина, ципрофлоксацина и ванкомицина в качестве дополнения к глюкокортикостероидам при тяжелой атаке ЯК показали, что данные антибиотики не влияют на исход заболевания [24, 45]. На основании итогов проведенных исследований Консенсус ЕССО считает, что основным показанием к назначению антибиотиков при тяжелой атаке ЯК является токсическая дилатация ободочной кишки. В этом случае к стандартной терапии глюкокортикостероидами, иммуносупрессорами и антицитокинными препаратами рекомендуется добавлять метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки [62].

Многолетний опыт лечения больных ЯК в ГНЦ колопроктологии позволяет нам рекомендовать использование антибиотиков при всех тяжелых атаках ЯК, протекающих с фебрильной температурой. В качестве первой

**СЕЛЕКТИВНЫЙ  
КИШЕЧНЫЙ АНТИБИОТИК  
ШИРОКОГО СПЕКТРА  
ДЕЙСТВИЯ**



- Острые желудочно-кишечные инфекции
- Синдром избыточного бактериального роста
- Дивертикулярная болезнь толстой кишки
- Печеночная энцефалопатия
- Воспалительные заболевания кишечника
- Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах



Регистрационное удостоверение № ЛС-001993 от 15.09.2006

линии антибактериальной терапии мы используем комбинацию фторхинолонов II–III поколений (ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, пefлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки) с метронидазолом в дозе 1,5 г/сут. Все препараты вводятся внутривенно в течение 7–10 дней. В качестве препарата второй линии мы используем карбопенем Тиенам (имипенем/циластин натрия, MSD) по 1,0 3–4 раза в сутки. Назначение антибиотиков при тяжелой атаке ЯК, на наш взгляд, является эффективной профилактикой септических осложнений и развития токсической дилатации ободочной кишки.

Gilat T. и соавт. изучили эффективность метронидазола в качестве противорецидивного средства при ремиссии ЯК. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 40 пациентов с ремиссией ЯК длительностью менее 12 месяцев. Одной группе пациентов проведено противорецидивное лечение метронидазолом (0,6 г/сут), другой – сульфасалазином (2 г/сут). Через год противорецидивного лечения метронидазол оказался более эффективным, чем сульфасалазин, однако разница была статистически недостоверной. Значимых побочных эффектов при лечении метронидазолом отмечено не было; в частности, не наблюдалось развития парестезий [25]. Тем не менее эксперты Консенсуса ЕССО пришли к выводу, что полученных к настоящему моменту данных недостаточно, чтобы рекомендовать цiproфлоксацин и метронидазол для поддерживающей терапии ЯК.

У больных ЯК, которым была выполнена операция формирования тазового илеоанального резервуарно-анастомоза, нередко развивается воспаление резервуара – резервуарит. Основой лечения данного осложнения являются антибиотики. Наиболее распространенный вариант лечения – использование метронидазола или цiproфлоксацина, которые часто дают быстрый ответ.

В небольшом рандомизированном исследовании Shen B. и соавт. сравнили эффективность применения цiproфлоксацина и метронидазола у больных ЯК с резервуаритом: 7 пациен-

тов получали цiproфлоксацин 1 г/сут и 9 – метронидазол 20 мг/кг/сут в течение 2 недель. Цiproфлоксацин снижал индекс активности резервуарита (ИАР) с  $10,1 \pm 2,3$  до  $3,3 \pm 1,7$  балла ( $p = 0,0001$ ), в то время как метронидазол уменьшал ИАР с  $9,7 \pm 2,3$  до  $5,8 \pm 1,7$  балла ( $p = 0,0002$ ). В группе цiproфлоксацина по сравнению с таковой метронидазола отмечено значительно более выраженное снижение ИАР ( $p = 0,002$ ), балла симптомов ( $p = 0,03$ ) и эндоскопического балла ( $p = 0,03$ ), кроме того, побочных эффектов не наблюдалось (в группе метронидазола – у 33 % пациентов) [54].

Примерно у 10–15 % пациентов с воспалением резервуара развивается хронический резервуарит. Больные с этой патологией часто не отвечают на стандартную терапию месалазином и кортикостероидами, что является распространенной причиной ликвидации резервуара [24]. Shen B. и соавт. изучили эффективность комбинаций различных антибиотиков при хроническом рефрактерном резервуарите. В исследование были включены 16 пациентов с продолжительностью заболевания более 4 недель и отсутствием ответа на терапию одним антибиотиком в течение более 4 недель. Пациенты основной группы получали цiproфлоксацин (1 г/сут) и тинидазол (15 мг/кг/сут) в течение 4 недель. Группа сравнения состояла из 10 человек, которые принимали месалазин перорально (5–8 г/сут) и использовали его местно. У пациентов основной группы на фоне приема цiproфлоксацина и тинидазола отмечено значительное снижение ИАР и достоверное улучшение качества жизни ( $p < 0,002$ ). В группе больных, принимавших антибиотики, клиническая ремиссия была достигнута в 87,5 % случаев, в группе пациентов, которым проведена терапия месалазином, – в 50 % случаев [55]. В другом исследовании 44 пациента с рефрактерным резервуаритом получали метронидазол в дозе 0,8–1,0 г/сут и цiproфлоксацин 1,0 г/сут в течение 28 дней. После курса лечения у 36 (82 %) пациентов достигнута ремиссия резервуарита [40].

Альтернативой антибиотикам является использование будесонида в дозе

9 мг/сут перорально в течение 8 недель, которое позволило добиться ремиссии у 15 из 20 (75 %) пациентов, в течение месяца не отвечавших на цiproфлоксацин и метронидазол [27].

В настоящее время интенсивно изучается эффективность применения при ЯК рифаксимины. Gionchetti P. и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование рифаксимины при лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК, резистентных к терапии глюкокортикостероидами. Пациентов включили в исследование в отсутствие у них терапевтического ответа на внутривенное введение кортикостероидов (метилпреднизолона 1 мг/кг/сут) в течение 7–10 дней. Была проведена рандомизация 28 пациентов. Затем в течение 10 дней в дополнение к проводившейся стандартной стероидной терапии больные получали либо 400 мг рифаксимины 2 раза в сутки, либо плацебо. До и после лечения проведена клиническая и эндоскопическая оценка состояния больных. В группе больных, принимавших рифаксимин, частота стула и интенсивность ректальных кровотечений была значительно ниже, чем в группе, получавшей плацебо. Эндоскопические показатели активности ЯК также быстрее улучшались в группе больных, принимавших рифаксимин [28].

В последние годы рифаксимин активно используется для лечения резервуарита. Gionchetti P. и соавт. изучили эффективность рифаксимины у 18 больных, которые не ответили на терапию метронидазолом, цiproфлоксацином или амоксициллин/клавулоновой кислотой в течение 4 недель. Пациенты получали перорально рифаксимин в дозе 2 г/сут и цiproфлоксацин – 1 г/сут в течение 15 дней. У 16 из 18 пациентов (88,8 %) достигнуто либо улучшение ( $n = 10$ ), либо ремиссия ( $n = 6$ ). При этом побочные эффекты терапии отсутствовали. На основании результатов исследования авторы пришли к выводу, что в случае устойчивого резервуарита необходима комбинация антибиотиков для расширения противомикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов [29].

Консенсус ECCO при хроническом резервуарите в случае отсутствия эффекта от монотерапии цiproфлoксацином рекомендует использовать комбинацию цiproфлoксацина с имидазоловыми антибиотиками или рифаксиминoм либо пероральный будесонид.

Shen B. и соавт. изучили эффективность использования рифаксими́на в качестве средства поддерживающей терапии у 51 больного ЖК с хроническим антибиотикозависимым резервуаритом. Рифаксимин назначали пациентам с ремиссией резервуарита, достигнутой после 2-недельного курса антибактериальной терапии различными антибиотиками. Рифаксимин назначен в средней суточной дозе 200 мг. Через 3 месяца поддерживающего лечения у 33 больных (65 %) сохранялась ремиссия. Из этих 33 больных у 26 (79 %) ремиссия наблюдалась в течение 6 месяцев от начала поддерживающего лечения, а у 19 (58 %) — длилась 12 месяцев. У двух (6 %) больных ремиссия продолжалась в течение 24 месяцев. Только у одного больного отмечен побочный эффект от приема рифаксими́на — транзиторная сыпь на лице [56].

### Заключение

На наш взгляд, обсуждая результаты применения антибиотиков в лечении ВЗК, следует отметить, что кишечные микроорганизмы в ЖКТ здорового человека и больного живут в микробных популяциях, подчиняясь общебиологическим законам взаимодействия живых организмов и окружающей среды [9]. Законы жизни популяции определяют численность того или иного вида, форму и размеры клеток, варьирование их, ритм и динамику размножения, популяционные взрывы и снижение численности до самого минимального уровня. Между популяциями различных видов возникают сложнейшие отношения “хищник—жертва”, “паразит” (“оккупант—хозяин”), конку-

ренция за микрoзоны (убежища): за пищевые ресурсы — с одной стороны, зависимость внутри трофических цепей, с другой.

Эти теоретические рассуждения мы приводим с целью показать, что управление микробными популяциями — процесс чрезвычайно сложный и не всегда его результаты могут быть спрогнозированы. Возвращаясь к спорным данным об эффективности антибиотиков в терапии ВЗК, хотим подчеркнуть, что управление микробными популяциями возможно при использовании различных “технологий” [3, 4, 6]. Одной из таких технологий является уничтожение нежелательных видов. Этого пытаются добиться с помощью антибиотиков или химиопрепаратов. Трудности, возникающие при применении метода, заключаются в невозможности доставить антибиотик полностью сохраненным на место действия; а при успешной доставке — найти мишень, т. е. именно тот вид, который предполагают уничтожить. Даже если процесс доставки и выбора прошел успешно, уничтожаемая популяция никогда не понизит численность до нулевого уровня. Оставшись в минимальном количестве, она становится не доступной для антибиотиков вследствие наличия микрoзон для минимального числа особей, куда не проникают антибиотики. Постепенно при возникновении благоприятных условий может вновь наступить “популяционный взрыв” [9]. Поэтому “технологию” уничтожения обязательно надо сочетать с введением “конкурентов”, т. е. интродукцией бактериальных клеток сапрофитных микроорганизмов. Спектр медицинских бактериальных препаратов, к сожалению, весьма беден и не расширяется в последние десятилетия. Вероятно, следует обратить внимание на те виды бактерий и, может быть, беспозвоночных и простейших, которые никогда не рассматривались в клинической микробиологии как нормальные и

необходимые ассоцианты экологической системы ЖКТ.

В настоящее время не используется такой способ воздействия на микробные популяции ЖКТ и управление ими, как подавление миграции. Макроорганизм чувствует себя хорошо, если эволюционно свойственные ему микроорганизмы находятся в стабильных “популяциях” своих биотопов, определившихся в ходе эволюции. Миграция видов приводит к тому, что, сменив локус обитания (биотоп), они из “резидентов” превращаются в “оккупантов”, вступая в конкурентные отношения с местными популяциями, изменяя их и окружающую среду (эпителиальные клетки слизистой оболочки ЖКТ). Воздействие на виды, склонные к миграции, даст возможность благополучного существования стабильных популяций. В первую очередь к ним относятся лакто-, пропионовые, бифидобактерии, некоторые грамположительные анаэробные кокки, формирующие нормальное осуществление трофических процессов в эпителиоцитах слизистой оболочки ЖКТ [1, 51]. Все методы воздействия, включая подавление клеток, интродукцию конкурентных видов, воздействие на процессы миграции с целью стабилизации микрофлоры на нормальном уровне, конечно, связаны с пищевыми ресурсами внутри ЖКТ. Образно говоря, содержимое ЖКТ здорового или больного человека — это “пастбище” для микроорганизмов. Характер этого пастбища: состав пищи, скорость ее поступления, бедность или обилие пищевых ресурсов, теснейшим образом связанные с жизнью популяций микробов, их численностью, ритмом жизни, конкурентоспособностью, а значит, и с состоянием слизистой оболочки ЖКТ, где они обитают.

Таким образом, не только антибиотики, а именно комплекс из нескольких “технологических” приемов, позволит с прогнозируемым эффектом управлять такой сложной системой, как микрофлора ЖКТ у больных ВЗК.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихоро Н.И. и др. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое

значение в гастроэнтерологической практике // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. Т. 10.

№ 5. С. 63–70.

2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-

- лабораторный синдром. М., 2007.
3. Бондаренко В.М., Чуприна Р.П., Воробьева М.А. Механизм действия пробиотических препаратов // Биопрепараты. 2003. № 3. С. 2–5.
  4. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журнал микробиологии. 2004. № 1. С. 84–92.
  5. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журнал микробиологии. 2002. № 2. С. 83–89.
  6. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н., Бондаренко В.М. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты // Журнал микробиологии. 2005. № 5. С. 108–114.
  7. Григорьев А.В. Бактериальная гистадгезия // Медицинский Вестник. 2003. Т. 3. № 2. С. 15–22.
  8. Ковальчук Л.В., Долгина Е.Н., Ганковская Л.В. и др. Цитокиновый профиль биологических жидкостей организма человека // Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6. № 4. С. 460–464.
  9. Кожевин П.А. Микробные популяции в природе. М., 1989.
  10. Кононов А.В., Миронова О.Н. Гистобактериоскопический и бактериологический методы исследования колонобиоптатов и характеристика пристеночной микрофлоры как показатель биоценоза толстой кишки. Пособие для врачей. 2005. С. 12–23.
  11. Осипов Г.А. Невидимый орган – микрофлора человека. Lu Novellas esteticques. 2004; 3:10–15.
  12. Павлова И.Л., Левченко Е.М. Электронно-микроскопическое исследование адгезивности бактерий. ЖМЭИ. 2002. № 1. С. 1–6.
  13. Тец В.В., Заславская Н.В. Эффективность действия антибиотиков на бактерии в биопленках // Журнал микробиологии. 2005. № 5. С. 24–26.
  14. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998. Т. 2.
  15. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:725–29.
  16. Brandt LJ, Berstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383–87.
  17. Bamias G, Marini M, Moskaluk CA, et al. Down-regulation of intestinal lymphocyte activation and Th 1 cytokine production by antibiotic therapy in a murine model of Crohn's disease. *J Immunol* 2002;169:5308–14.
  18. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 674–78.
  19. Camma C, Viscido A, Latella G, et al. Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic post-operative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2002;34:A86.
  20. Campieri M, Rizzello F, Vcnturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled study versus mesalazine. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl. 1):A781.
  21. Dejaco C, Harrer M, Wealthier T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1113–1120.
  22. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102:448–55.
  23. Fukuda M, Kanauchi O, Araki Y, et al. Prebiotic treatment of experimental colitis with germinated barley foodstuff: a comparison with probiotic or antibiotic treatment. *Int J Mol Med* 2002;9:65–70.
  24. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363–71.
  25. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, et al. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:392–95.
  26. Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49(3):467–84.
  27. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231–36.
  28. Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: A double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999;44:1220–21.
  29. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:713–18.
  30. Greenfield C, Aguilar-Ramirez JR, Pounder RE, et al. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Gut* 1983;24:713–17.
  31. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. Corticosteroid-sparing effect of rifaximin, a nonabsorbable oral antibiotic in active ulcerative colitis: Preliminary clinical experience. *Curr Ther Res* 2004;65:292–96.
  32. Gillis JC, Brogden RN: Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49:467–84.
  33. Hoentjen F, Harmstan HJ, Brant H, et al. Antibodies with a selective aerobic or anaerobic spectrum have different therapeutic activities in various regions of the colon in IL-10 deficient mice. *Gut* 2003;52(12):1721–27.
  34. Hans W, Scholmerich J, Gross V, et al. The role of the resident intestinal flora in acute and chronic dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:267–73.
  35. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA, et al. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1552–58.
  36. Kochhar R, Ayyagari A, Goenka MK, et al. Role of infectious agents in exacerbations of ulcerative colitis in India. A study of Clostridium difficile. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:26–30.
  37. Konstantinov SR, Fitzsimons N, Vaughan EE, et al. From composition to functionality of the intestinal microbial communities. In: Tannock GW, ed. *Probiotics and prebiotics: where are we going?* Wymondham, UK: Caister Academic Press 2002:59–84.
  38. Lukas M, Konecny M, Zboril V. Rifaximin in patients with mild to moderate activity of ulcerative colitis: An open label study. *Gastroenterology* 2002;122(Suppl. 1):A434.
  39. Mishkin D, Boston FM, Blank D, et al. The glucose breath test: a diagnostic test for small bowel stricture(s) in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:489–94.
  40. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:909–17.
  41. Neut C, Bulois R Desreumaux P, et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J*



- Gastroenterol 2002;97:939–46.
42. Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1334–42.
  43. Onderdonk AB, Hermos J A, Dzik JL, et al. Protective effect of metronidazole in experimental ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978;74:521–26.
  44. Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr 1 a*, spontaneously develop colitis. *J Immunol* 1998;161:5733–44.
  45. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:651–64.
  46. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328–32.
  47. Prantera C, Lochs H, Campieri M, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(8):1117–25.
  48. Rath HC, Schultz M, Freitag R, et al. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun* 2001;69:2277–85.
  49. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617–21.
  50. Rutgeerts P, Assche GV, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of post-operative Crohn's disease: a randomized, double blind, placebocontrolled trial. *Gastroenterology* 2005;128:856–61.
  51. Roediger WE, Duncan A, Kapanins O et al. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;104:802–09.
  52. Sartor RB. Microbial agents in the pathogenesis, differential diagnosis, and complications of inflammatory bowel diseases. In: Bfaseri MJ, Smith PD, Ravdin JI et al, eds. *Infections of the gastrointestinal tract*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 383–413.
  53. Shafran I, Johnson LK. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8):1165–69.
  54. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301–05.
  55. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:498–508.
  56. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, et al. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterology* 2008; 8:26–33.
  57. Steinhart AH, Feagan B, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; 123:33–40.
  58. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. and for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1–15.
  59. Sutherland LR, Singleton J, Sessions J, et al. Double-blind, placebocontrolled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071–75.
  60. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44–54.
  61. Trnka YM, LaMont JT. Association of *Clostridium difficile* toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981;80:693–96.
  62. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008;2:24–62.
  63. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550–62.
  64. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case control study. *BMJ* 2002;324:1306–07.
  65. Videla S, Vilaseca J, Guarner F, et al. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut* 1994; 35:1090–97.
  66. Weber R, Koch M, Heizmann WR, et al. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992;14: 302–08.
  67. Yamada T, Deitch E, Specian RD, et al. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation* 1993;17:641–62.