

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №2*

2019



УДК 615.33:616 + 056.52

## ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ

© Данилов А.И.<sup>1</sup>, Козлов С.Н.<sup>1</sup>, Вдовиченко В.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

### Резюме

**Цель.** Представить результаты исследований, доказывающих влияние приема антибиотиков на развитие ожирения.

**Методика.** Работа выполнена в рамках изучения воздействия приема антибиотиков в долгосрочной перспективе на организм человека. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.

**Результаты.** Метаболические и физиологические сдвиги в организме человека могут быть вызваны первичным нарушением микробиоты кишечника. Эпидемиологические исследования показали, что лечение антибиотиками в течение первых шести месяцев жизни может увеличить риск накопления избыточного веса в более старшем возрасте. Данный фактор не имеет прямого влияния на потребление калорий или на метаболизм макроорганизма, но оказывает существенное влияние на микробиом.

**Заключение.** Взаимопользные взаимодействия человека с собственными микроорганизмами могут быть изменены многими аспектами современного образа жизни, включая урбанизацию, международные путешествия, диетические изменения, а также прием антибиотиков. Результаты воздействия даже одного курса антибиотиков на специфические микробные популяции в естественных условиях может сохраняться в течение нескольких лет. Рациональное использование антибиотиков имеет первостепенное значение не только для уменьшения распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, но и для минимизации потенциально вредных долгосрочных метаболических последствий раннего воздействия антибиотиков.

**Ключевые слова:** ожирение, антибактериальная терапия, кишечная микробиота

## EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF OBESITY

Danilov A.I.<sup>1</sup>, Kozlov S.N.<sup>1</sup>, Vdovichenko V.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Grodno state medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Belarus

### Abstract

**Objective.** To present the results of studies proving the effect of antibiotics on the development of obesity.

**Methods.** The work was carried out in the framework of studying the long-term effects of antibiotics on the human body. During the preparation, the published data in the scientific literature were used.

**Results.** Metabolic changes can be caused by primary microbiota disturbance, which is associated with modern changes in human physiology, which are initiated by external factors. Epidemiological studies have shown that antibiotic treatment during the first six months of life can increase the risk of overweight accumulation at a later age. This factor does not have a direct effect on calorie intake or on the metabolism of the host, but has a great influence on the microbiome.

**Conclusions.** Mutually beneficial interactions between humans and their own microorganisms can be altered by many aspects of modern lifestyles, including urbanization, international travel, dietary changes, and antibiotic use. The consistency of even one course of antibiotics on specific microbial populations in the wild can be maintained for several years. Prudent use of antibiotics is essential not only to reduce the spread of antibiotic-resistant organisms, but also to minimize the potentially harmful long-term metabolic effects of early exposure to antibiotics.

**Keywords:** obesity, antibacterial therapy, intestinal microbiota

## Введение

За последние десятилетия распространенность ожирения в мире достигла масштабов эпидемии. В 2013 г. 36,9% взрослых мужчин и 29,8% женщин имели избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) или ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Если негативные тенденции сохранятся, к 2025 году глобальная распространенность ожирения достигнет 18% среди мужчин и 21% среди женщин [1, 13].

Растущая распространенность детского ожирения является одной из самых больших проблем, с которыми сталкиваются педиатры. Согласно недавнему докладу в США, более одного из шести детей и подростков в возрасте от двух до девятнадцати лет страдают ожирением, и более одного из трех имеют избыточный вес [1].

В соответствии с данными современных исследований, триллионы бактерий, обитающих в кишечнике, участвуют в поддержании энергетического гомеостаза. Кишечные бактерии ферментируют неперевариваемые углеводы, синтезируют из них короткоцепочечные жирные кислоты и аминокислоты. При этом побочные продукты процесса бактериальной ферментации могут оказывать влияние на аппетит и повышать насыщение, путем модуляции метаболизма желчных кислот микробиота способна «управлять» алиментарным ожирением, «увеличивая» калорийность потребляемой пищи. Кроме того, бактерии кишечника могут воздействовать на вкусовые и диетические предпочтения индивидуума [18].

В связи с широким и не всегда обоснованным применением антибиотиков в клинической практике на сегодняшний день имеются четкие доказательства развития долгосрочных нежелательных реакций, вызываемых этими лекарственными средствами, включая изменения состава микробиоты кишечника и опосредованное через данные изменения потенциальное увеличение частоты случаев ожирения [15].

С другой стороны, установлена четкая связь между ожирением и повышенным риском развития сердечные-сосудистых, эндокринных, онкологических и других заболеваний [13]. Таким образом, необходимы срочные меры, направленные на обеспечение эффективной профилактики и лечения избыточного веса и ожирения.

Цель исследования – представить результаты исследований, доказывающих влияние приема антибиотиков на развитие ожирения.

### Влияние приема антибиотиков на изменение микробиоты кишечника

Учитывая механизм действия антибиотиков, логично, что терапия данной группой препаратов может оказывать существенное воздействие на микробиоту кишечника.

Исследование когорты датских женщин выявило, что более 40% из них хотя бы один раз получали антибиотик во время беременности. Установлено, что в дополнение к нарушению передачи микробиоты от матери к ребенку пренатально назначаемые антибиотики влияли на весовые коэффициенты новорожденных, повышали риск ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [6].

Назначение антибиотиков в неонатальном периоде оказывает значительное влияние на развитие микробиоты в начальном отделе кишечника. В исследовании девяти новорожденных, которым вводили ампициллин и гентамицина, воздействие антибиотиков было сопряжено с увеличением количества фекальных протеобактерий и снижением активности актинобактерий в возрасте четырех недель [17].

Формирование нормальной кишечной микробиоты младенца зависит от вертикальной передачи бактерий от матери во время родов. Следовательно, применение антибиотиков матерью во время беременности может повлиять на формирование нормального микробного пейзажа у ребенка и последующее увеличение его веса. При изучении 436 пар мать-ребенок было обнаружено повышение риска ожирения у ребенка на 84% (33-154%) в возрасте 7 лет, если мать получала антибиотики во втором или третьем триместре беременности [7].

В 10-месячном проспективном исследовании трех взрослых пациентов, получивших два курса ципрофлоксацина, было показано достаточно быстрое изменение микробиоты кишечника на фоне воздействия антимикробного препарата. Стабилизация состава микробиоты происходит через 10 месяцев, но уже в измененном состоянии [1].

Еще в одной работе было установлено, что применение кларитромицина и метронидазола для лечения инфекции *Helicobacter pylori* у шести пациентов приводило к сдвигам в кишечных микробных сообществах, причем изменения в составе микробиоты кишечника сохранялись до 4 лет после лечения [14].

Нарушения микробиоты кишечника могут происходить не только как результат лечения антибактериальными препаратами. Последние могут накапливаться в мясе животных и птицы, которое мы употребляем в пищу. При этом особенно опасно использование одних и тех же препаратов в животноводстве и в медицине, так как это способствует возникновению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [1].

Приведенные данные вызывают серьезные опасения, поскольку многие биохимические реакции в кишечнике опосредованы специфическими микробными популяциями, что может провоцировать развитие патологических процессов.

### **Связь приема антибиотиков и развития ожирения**

Анализ базы данных уровня антибиотикорезистентности в США в 2010 г., содержащей информацию о более чем 70% выписанных рецептов, продемонстрировал широкое использование антибиотиков, особенно в младенчестве и детстве. Экстраполяция данных показывает, что в возрасте 2 лет в среднем один американский ребенок получил почти три курса антибиотиков (в основном для лечения острых ушных инфекций и инфекций верхних дыхательных путей), около десяти курсов в возрасте до 10 лет и около 17 курсов в возрасте до 20 лет [3].

Современные эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о том, что воздействие антибиотиков в раннем периоде жизни связано с повышенным риском избыточного ожирения. Так, при исследовании более 28 тыс. пар мать-ребенок, проведенном в Дании, было установлено, что назначение антибиотиков детям в течение первых 6 месяцев связано с повышенным риском избыточного веса в возрасте 7 лет [1].

Исследование ALSPAC, в котором участвовало более 10 тыс. детей, рожденных в Великобритании, показало, что использование антибиотиков в течение первых 6 месяцев жизни было связано с увеличением индекса массы тела в возрасте 10, 20 и 38 месяцев [4].

Согласно результатам исследования, проведенного в Канаде, применение антибиотиков в течение первого года жизни, увеличивало вероятность того, что ребенок будет иметь избыточный вес в возрасте 9 лет и 12 лет, а также повышенное центральное ожирение (маркер метаболического синдрома). При этом проявился выраженный половой диморфизм, эффект которого проявлялся сильнее у мальчиков [12].

Исследование, проведенное в США в период 2001-2009 гг. с участием 65480 детей из Филадельфии, также показало связь между антибиотиками, применяемыми в ранний период жизни, и ожирением в детском возрасте. Сделав вывод о том, что повторное воздействие антибиотиков широкого спектра действия в возрасте от 0 до 23 месяцев связано с ожирением в раннем детстве, авторы исследования предположили, что сужение спектра действия назначаемых антибиотиков потенциально может быть изменчивым фактором риска формирования ожирения у детей [2].

Французские исследователи наблюдали 48 взрослых пациентов с диагнозом инфекционный эндокардит, которых сравнивали с такой же по численности группой пациентов без эндокардита, сопоставимых по полу и возрасту. У пациентов с инфекционным эндокардитом ИМТ определялся за один месяц до первых симптомов данного заболевания и через год после выписки из больницы. Величина ИМТ значительно увеличилась у пациентов, получавших ванкомицин в сочетании с гентамицином (В/Г) ( $p=0,03$ ), в то время как в контрольной группе, а также у пациентов, получавших другие антибиотики, она существенно не изменялась. У 17 пациентов из группы В/Г отмечено увеличение ИМТ более чем на 10%, а у 5 пациентов этой же группы развилось ожирение. Лечение В/Г было расценено как независимый предиктор увеличения ИМТ  $\geq 10\%$  ( $p=0,02$ ) [11].

Механизмы, с помощью которых антибиотики увеличивают показатели роста и веса, изучены недостаточно, хотя на этот счет было предложено несколько гипотез: питательные вещества могут эффективнее усваиваться по причине истончения кишечного эпителия и повышения его проницаемости; может уменьшаться количество или вообще устраняться микроорганизмы, ответственные за развитие и поддержание субклинических инфекций; может снижаться популяция бактерий, продуцирующих токсины; может изменяться активность бактериальных ферментов, которые улучшают эффективность метаболизма питательных веществ [5, 8-10, 16]

## Заключение

Открытие и введение в клиническую практику антибиотиков сыграло основную роль в увеличении продолжительности жизни людей в XX в. Благодаря возможности использования этих лекарственных средств удалось поставить под контроль большинство бактериальных инфекций и дать дополнительный импульс в развитии многих направлений современной медицины.

Вместе с тем, в настоящее время достаточно остро стоит проблема рационального применения антибиотиков. Так, в среднем, каждый американец получает около 30 курсов антибиотикотерапии за 40 лет жизни. Следует подчеркнуть, что рациональное применение антибиотиков имеет первостепенное значение не только для уменьшения распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, но и для минимизации потенциально вредных долгосрочных метаболических последствий раннего воздействия антибиотиков.

Побочные влияния лечения антибиотиками на кишечную микробиоту варьируют от быстропроходящей самостоятельно «функциональной» диареи до опасного для жизни псевдомембранозного колита. Несмотря на то, что долгосрочные последствия изменений кишечного микробного пейзажа человека выявить довольно сложно, в настоящее время подтверждено, что ряд хронических состояний нередко связаны с использованием антибиотиков в детстве и изменениями вследствие этого микробиоты кишечника.

Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании иммунитета и обмена веществ. В связи с этим, в случае воздействия внешних факторов, в том числе приема антибиотиков, представляется необходимой своевременная коррекция патологических изменений в составе микроорганизмов, колонизирующих кишечник, путем приема пробиотиков.

Негативные последствия ожирения для здоровья, такие как повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, поражение опорно-двигательного аппарата и психосоциальные проблемы, могут проявляться уже в детстве и усугубляться в дальнейшем по мере увеличения возраста. В связи с этим, необходима разработка эффективной стратегии снижения риска ожирения, что в свою очередь зависит от лучшего понимания факторов, участвующих в его развитии.

## Литература (references)

1. Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Ожирение, антибиотики и кишечная микробиота – какова связь? // Лечащий врач. – 2019. – №3. – С. 84-92. [Plotnikova E.Y., Krasnov O.A. *Lechashchij vrach*. Attending physician. – 2019. – N3. – P. 84-92. (in Russian)]
2. Andrade M.J., Jayaprakash C., Bhat S. et al. Antibiotics-induced obesity: a mitochondrial perspective // *Public Health Genomics*. – 2017. – V.20. – P.257-273.
3. Azad M.B., Bridgman S.L., Becker A.B., Kozyrskyj A.L. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity // *Internal Journal of Obesity*. – 2014. – P.1-9.
4. Bailey L.C., Milov D.E., Kelleher K et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity // *JAMA Pediatrics*. – 2014. – V.168(11). – P. 1063-1069.
5. Beaugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea // *Best practice and research clinical gastroenterology*. – 2004. – V.18. – P.337-352.
6. Broe A., Pottegard A., Lamont R.F., et al. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000-2010: prevalence, timing, category, and demographics // *BJOG*. – 2014. – V.121. – P. 988-996.
7. Cho I., Yamanishi S., Cox L. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity // *Nature*. – 2012. – V.488. – P. 621-626.
8. Feighner S.D., Dashkevich M.P. Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency, and bacterial cholyltaurine hydrolase activity // *Applied and environmental microbiology*. – 1987. – V.53. – P. 331-336.
9. Franck T., Herve R., Jean-Paul Casalta. et al. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity // *PLoS One*. – 2010. – V.5(2). – P. e9074.
10. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – V. 371. – P. 2526-2528.
11. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*. – 2012. – V.336. – P.1268-1273.

12. Murphy R., Stewart A.W., Braithwaite I. et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study // Internal Journal of Obesity. – 2013. – V.38. – P. 115-119.
13. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980–2013: a systematic analysis // Lancet. – 2014. – V.384(9945). – P. 766-781.
14. Parikh N.I., Pencina M.J., Wang T.J. et al. Increasing trends in incidence of overweight and obesity over 5 decades // American Journal of Medicine. – 2007. – V.120(3). – P. 242-50.
15. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infectious Disease. – 2001. – V.1. – P. 101-114.
16. Ternak G. Antibiotics may act as growth/obesity promoters in humans as an inadvertent result of antibiotic pollution? // Medical Hypotheses. – 2005. – V.64. – P. 14-16.
17. Trasande L., Blustein J., Liu M., Corwin E. et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass // Internal Journal of Obesity. – 2013. – V.37. – P. 16-23.
18. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // Nature. – 2012. – V.489(7415). – P. 242-249.

### **Информация об авторах**

*Данилов Андрей Игоревич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Козлов Сергей Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

*Вдовиченко Владимир Петрович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vmariposa60@yahoo.com