

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКОАНТИБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Возбудителями воспалительных заболеваний респираторного тракта и уха человека могут быть различные типы микроорганизмов. У большинства больных воспалительные изменения в дыхательных путях начинаются с инвазии респираторных вирусов [1–3]. При неблагоприятном течении вирусного заболевания происходит активация эндогенных бактериальных агентов, колонизирующих слизистую оболочку дыхательных путей человека, или суперинфекция патогенной флорой [1, 4]. Включение антимикробных препаратов в схемы комплексной терапии бактериальных инфекций респираторного тракта и уха является оправданным в большинстве клинических случаев [4, 7]. Важной проблемой системной этиотропной терапии являются нежелательные лекарственные явления и побочные эффекты, в частности избыточный рост патогенных бактерий в результате подавления облигатной микрофлоры [6, 8].

Ключевые слова: воспалительные заболевания лор-органов, антибактериальная терапия, дисбиоз, экоантибиотики.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., D.M. PSHONKINA, Sechenov First Moscow State Medical University
BENEFITS OF USING ECOANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF ENT ORGANS

Different types of microorganisms can be the causative agents of inflammatory diseases of the respiratory tract and ear of a man. In most patients inflammatory changes in the airways begin with the invasion of respiratory viruses [1–3]. In adverse course of the viral disease activation of endogenous bacterial agents colonizing the mucosa of the respiratory tract or superinfection of pathogenic flora occurs [1, 4]. The inclusion of antimicrobial agents in the scheme of complex therapy of bacterial infections of the respiratory tract and the ear is justified in most clinical cases [4, 7]. An important problem of system etiotropic therapy are adverse drug effects and adverse effects, in particular excess growth of pathogenic bacteria as a result of suppression of obligate microbiota [6, 8].

Keywords: inflammatory diseases of ENT-organs, antibacterial therapy, dysbiosis, ecoantibiotics.

Воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей и уха достаточно широко распространены в человеческой популяции и встречаются в клинической практике врачей многих специальностей. В нашей стране инфекции лор-органов диагностируются в течение всего года, однако в осенне-весенний период уровень заболеваемости значительно возрастает. Клинические проявления различных инфекций начальных отделов респираторного тракта и уха, как правило, имеют общие признаки, а отличия обусловлены локализацией патологического очага и тяжестью течения заболевания у конкретного пациента. Инфекционные процессы могут развиваться изолированно в полости носа и околоносовых пазухах (риносинуситы), глотке (тонзиллофарингиты), гортани (ларингиты), трахее (трахеиты), ухе (отиты), нижних отделах дыхательной трубки (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии). В ряде случаев патологические изменения захватывают более одного анатомического образования, что обуславливает соответствующую клиническую картину заболевания.

Возбудителями воспалительных заболеваний респираторного тракта и уха человека могут быть различные

типы микроорганизмов. Однако основная роль принадлежит вирусам. В ряде случаев причинными факторами являются бактерии и их ассоциации. Первичные острые бактериальные инфекции лор-органов встречаются достаточно редко. У большинства больных воспалительные изменения в дыхательных путях начинаются с инвазии респираторных вирусов – риновирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, коронавирусов, метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов ЕСНО и Коксаки и некоторых других [1–3]. Гибель эпителиоцитов в результате проникновения и размножения в них вирусных агентов приводит к нарушению целостности и барьерной функции респираторного эпителия и развитию воспалительной реакции. При неблагоприятном течении вирусного заболевания происходит активация эндогенных бактериальных агентов, колонизирующих слизистую оболочку дыхательных путей человека, или суперинфекция патогенной флорой [1, 4]. Основными возбудителями воспалительных процессов бактериальной природы в глотке являются β-гемолитические стрептококки (в большинстве случаев – *Streptococcus pyogenes*), в других отделах респиратор-

ного тракта – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, атипичная флора – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. В качестве этиотропных факторов в некоторых случаях выявляются *Staphylococcus aureus*, анаэробные стрептококки, *Bacteroides*, *Fusobacterium* и другие микроорганизмы. Обострение хронической патологии дыхательных путей и уха, а также различные осложнения, как правило, имеют бактериальную этиологию [5, 6].

Неадекватная системная антибиотикотерапия не обеспечивает полной эрадикации этиотропного фактора, обуславливает персистенцию возбудителя, затяжное течение заболевания, способствует развитию осложнений, хронизации очага инфекции и росту устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам

Рациональное лечение бактериальных инфекций лор-органов является одной из актуальных задач современной медицины, в т. ч. и практической оториноларингологии. Включение антимикробных препаратов в схемы комплексной терапии бактериальных инфекций респираторного тракта и уха является оправданным в большинстве клинических случаев [4, 7]. Неадекватная системная антибиотикотерапия не обеспечивает полной эрадикации этиотропного фактора, обуславливает персистенцию возбудителя, затяжное течение заболевания, способствует развитию осложнений, хронизации очага инфекции и росту устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам. Важной проблемой системной этиотропной терапии являются нежелательные лекарственные явления и побочные эффекты. Наиболее частыми негативными процессами на фоне использования антимикробной терапии являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые можно разделить на три группы: побочные эффекты собственно антибиотиков (аллергические, токсические, фармакологические), осмотическая диарея (нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в просвете кишечника) и избыточный рост патогенных бактерий в результате подавления облигатной микробиоты [6, 8].

Микробиота – совокупность генома бактерий, ее значимость в процессах жизнедеятельности макроорганизма сложно переоценить. Микробиота человека насчитывает примерно 10^{14} клеток микроорганизмов и представлена в разных отделах организма человека – дыхательных путях, коже, кишечнике, в настоящее время определяется как отдельный орган. До 70% бактерий микробиоты человека живет в кишечнике. Эти данные были получены благодаря появлению возможности расшифровки и анализа нуклеиновых кислот, в частности метода секвенирования. Выявлено, что соотношение родов и видов бактерий микробиоты человека строго индивидуально [9]. В составе микробиоты кишечника здоровых людей различают облигатные

(основные) бактерии, факультативные (условно-патогенная и сапрофитная микрофлора) и транзиторные (случайные) микроорганизмы. Облигатная часть биоценоза представлена в основном (90–95%) бифидобактериями, лактобактериями, бактероидами, пропионобактериями, вейлонеллами и неспорообразующими анаэробными пептострептококками.

Бифидобактерии присутствуют в кишечнике на протяжении всей жизни человека, их количество у детей старшего возраста и у взрослых должно составлять 10^9 – 10^{10} КОЕ/г фекалий, несмотря на современную тенденцию к снижению. Бифидобактерии осуществляют физиологическую защиту от проникновения микроорганизмов и токсинов во внутреннюю среду организма, обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, поддерживают неспецифический иммунитет за счет стимулирования лимфоидного аппарата кишечника, повышения синтеза иммуноглобулинов М и А, усиления пролиферации лимфоцитов и повышения их антителообразующей активности, препятствуют онкогенезу, синтезируют органические жирные кислоты, аминокислоты и белки, витамин К, никотиновую и пантотеновую кислоты, витамины группы В, а также антибиотикоподобные вещества, препятствующие гнилостным процессам в кишечнике. Бифидобактерии выделяют ферменты, обеспечивающие полостное и пристеночное пищеварение, участвуют в утилизации пищевых субстратов, способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витаминов Д [9–11].

Лактобактерии в желудочно-кишечном тракте человека подавляют рост газообразующих, гнилостных и гноеродных условно-патогенных микроорганизмов, а также возбудителей острых кишечных инфекций. Данные микроорганизмы образуют молочную кислоту, перекись водорода, синтезируют вещества с антибиотической активностью – лизоцим, реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин, в норме количество лактобацилл составляет в среднем 10^6 – 10^8 КОЕ/г фекалий. Бифидо- и лактобактерии в симбиозе с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности [10–12].

Лактобактерии в желудочно-кишечном тракте человека подавляют рост газообразующих, гнилостных и гноеродных условно-патогенных микроорганизмов, а также возбудителей острых кишечных инфекций

Пропионобактерии снижают pH гастроинтестинального тракта, тем самым проявляют антагонизм в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий.

Пептострептококки метаболизируют пептон и аминокислоты с образованием жирных кислот, вырабатывают сероводород, образуют водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода, что способствует

поддержанию кислой среды, участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов.

Бактероиды принимают участие в пищеварении, расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессах липидного обмена.

Небольшая часть микрофлоры толстой кишки представлена аэробами – кишечной палочкой, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), энтерококками (фекальные стрептококки), стафилококками, дрожжеподобными грибами. Кишечная палочка способствует гидролизу лактозы, участвует в синтезе ряда витаминов, антибиотикоподобных субстанций, стимулирует антителообразование. Энтерококки сбраживают разнообразные углеводы с образованием в основном молочной кислоты.

Жизнедеятельность микробиоты кишечника является необходимым условием осуществления моторной и детоксикационной функции желудочно-кишечного тракта

Транзиторная микрофлора – свободно живущие и попадающие в кишечник из окружающей среды микроорганизмы – достаточно вариабельна по составу и может быть представлена стафилококками, клостридиями, протеем, грибами и др. [9, 12–14].

Индигенная (постоянно обитающая) микрофлора желудочно-кишечного тракта является важнейшим регулятором водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов человеческого организма, а также углеводного и, возможно, липидного метаболизма в печени и других тканях.

Жизнедеятельность микробиоты кишечника является необходимым условием осуществления моторной и детоксикационной функции желудочно-кишечного тракта. Состав кишечной микрофлоры изменяется под воздействием эндогенных и/или экзогенных факторов, приводя к нарушению нормального течения физиологических процессов в организме [15, 16]. Сохранение нормальной микрофлоры кишечника является необходимым условием для обеспечения важнейших функций организма человека.

Одним из наиболее частых нежелательных эффектов антибактериальной терапии является антибиотикоассоциированный дисбиоз – качественное и/или количественное изменение состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с формированием желудочно-кишечных расстройств. Изменения микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта на фоне этиотропного лечения обусловлены тем, что точками приложения активности антибиотика являются не только патогенные микроорганизмы в очаге инфекции, но и представители индигенной микрофлоры кишечника. Антибиотикоассоциированная диарея (АДД) наблюдается в 2–30% случаев применения антибиотиков и зависит в т. ч. от вида лекарственного

средства. Так, при использовании клиндамицина АДД развивается у 20–30% больных, амоксицилина клавуланата – у 10–25%, ампициллина – у 5–10%, цефалоспоринов – у 4–9%, макролидов и тетрациклинов – у 2–5% пациентов [8, 17].

Выделяют две формы АДД, различающиеся по механизму развития, клиническим проявлениям и прогнозу: идиопатический дисбиоз и псевдомембранозный колит, имеющий место в 10–20% случаев АДД [18]. Основным симптомом идиопатической АДД является водянистый стул, чаще до 5–7 раз в сутки, обычно без повышения температуры тела и лейкоцитоза. Такая диарея, как правило, не требует лечения и заканчивается после прекращения приема антибиотика. Один из самых частых вариантов дисбиоза кишечника – кандидозный. По некоторым данным, доля кандидозного дисбиоза может превышать 30%.

Наиболее тяжелым, угрожающим жизни состоянием является псевдомембранозный колит, вызванный избыточным размножением в кишечнике *Clostridium difficile*. Являясь представителем нормофлоры у 1–3% людей, данная бактерия на фоне антибиотикотерапии может активно размножаться в кишечнике, образуя цитотоксины и энтеротоксины, поражающие эпителий [19, 20, 21, 22]. Клинические проявления псевдомембранозного колита характеризуются обильной водянистой диареей с частотой стула до 10–20 раз в сутки, симптомами интоксикации, резкими болями в животе, лейкоцитозом. Развитие псевдомембранозного колита не зависит от дозы антибактериального средства, кратности и способа введения препарата. Описаны случаи развития псевдомембранозного колита после однократного введения антибиотика [18].

По данным FDA (Food and Drug Administration – Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), нет ни одного антибиотика, не оказывающего пагубного влияния на кишечную микроэкологию [23]. Результаты опроса врачей различных специальностей из 35 городов Российской Федерации показали, что проблема возникновения дисбиоза на фоне антибиотикотерапии является высокоактуальной для 86% специалистов [9].

По данным FDA (Food and Drug Administration – Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), нет ни одного антибиотика, не оказывающего пагубного влияния на кишечную микроэкологию

Для лечения бактериальных инфекций лор-органов эмпирически используются β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды и фторхинолоны. До настоящего времени препаратом выбора является полусинтетический пенициллин амоксициллин, в т. ч. и в комбинации с ингибитором лактамаз клавулановой кислотой. Более чем тридцатилетний опыт применения данного антимикробно-

го лекарственного средства наглядно продемонстрировал его высокую эффективность и безопасность, однако, наряду с положительными свойствами, комбинация амоксицилина и клавулановой кислоты имеет высокую активность против энтерококков и анаэробов, входящих в состав нормофлоры кишечника. По данным литературы, имеется достаточно высокая степень вероятности развития псевдомембранозного колита при применении пенициллинов, фторхинолонов, линкозамидов, тетрациклинов, сульфаниламидов [17, 24–27]. По сведениям различных авторов, частота ААД колеблется от 5 до 39%, а среди детей, получавших антибактериальные средства широкого спектра действия перорально, – от 5 до 62% [28–30].

Одним из наиболее распространенных направлений коррекции антибиотикоассоциированных кишечных дисбиозов является использование фармабиотиков, имеющих различный состав и механизмы действия. Среди фармабиотиков различают пробиотики – отдельные представители кишечной микрофлоры в живом виде, пребиотики – бактериальные компоненты, такие как дезоксирибонуклеиновые кислоты, биологически активные метаболиты бактериального происхождения, пищевые компоненты, и синбиотики – комбинация пребиотиков и пробиотиков. До настоящего времени наиболее широко с целью восстановления микрофлоры кишечника в клинической практике использовались пробиотики – живые микроорганизмы, относящиеся к нормофлоре человека. Однако на фоне их применения описаны: развитие системных инфекций, негативное влияние на метаболизм, чрезмерная стимуляция иммунной системы у чувствительных лиц, перенос генов резистентности бактерий и формирование трансмиссивной антибиотикорезистентности [31–33]. Необходимо также учитывать разрушение части микроорганизмов в желудке и тонкой кишке и тот факт, что пробиотики в течение нескольких дней полностью выводятся из организма человека.

Перспективными в борьбе по уменьшению частоты побочных явлений антибиотиков могут стать экоантибиотики – новые уникальные препараты, в состав которых, наряду с молекулой антибиотика, входит пребиотик – лактулоза в пребиотической дозе. Экоантибиотики были разработаны российскими и швейцарскими учеными и в настоящее время запатентованы более чем в 30 странах мира. Производство экоантибиотиков ведется российско-швейцарским фармацевтическим холдингом AVVA Pharmaceuticals AG и полностью соответствует международным стандартам GMP (Good Manufacturing Practice). Эффективность антимикробной терапии экоантибиотиками клинически доказана неоднократно проведенными испытаниями. Эти препараты имеют широкий спектр антимикробной активности в сочетании с высоким профилем безопасности. По противомикробной активности экоантибиотики биоэквивалентны традиционным антибиотикам, однако имеют преимущества по профилю безопасности благодаря пребиотическому действию лактулозы.

Лактулоза – синтетический дисахарид, стереоизомер молочного сахара – лактозы, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы. Лактулоза попадает в

ЭКОАНТИБИОТИКИ

**СОХРАНЕНИЕ
КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ
ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

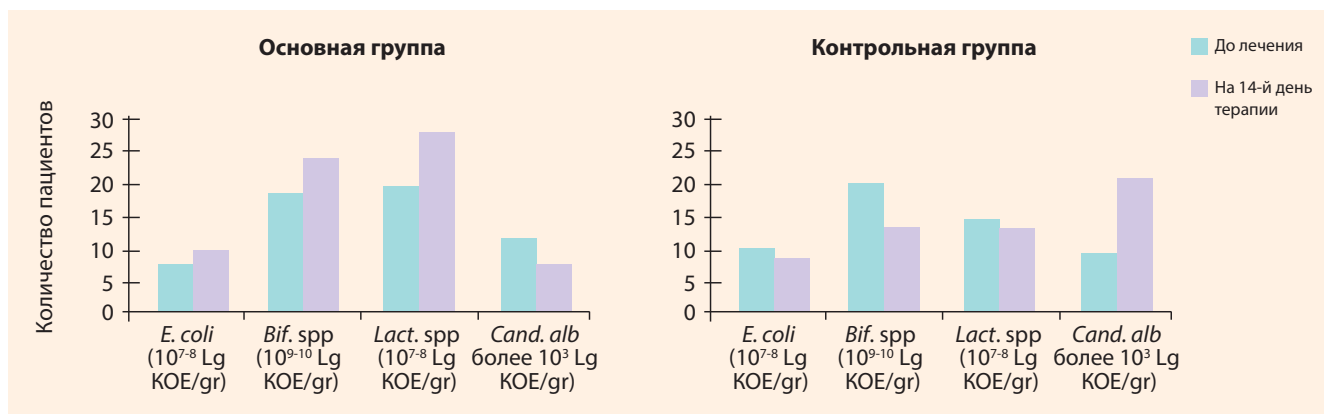


ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ
НА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

АО «АВВА РУС» фармацевтическая компания
121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9. Тел.: +7 (495) 956 75 54
ecoantibiotic.ru avva.com.ru

Рисунок 1. Купирование основных симптомов острого синусита на фоне антибактериальной терапии (n = 50)

толстую кишку в неизменном виде и выполняет роль субстрата для сахаролитических бактерий. В отличие от лактозы, лактулоза не всасывается в кишечнике, и в организме человека нет ферментов, способных ее гидролизировать. В толстой кишке под влиянием сахаролитических лакто- и бифидобактерий происходит распад лактулозы на короткоцепочечные жирные кислоты – молочную, уксусную, пропионовую и масляную, обладающие в т. ч. и антимикробным действием.

Лактулоза, являясь для сахаролитических лакто- и бифидобактерий идеальным питательным субстратом, избирательно стимулирует их рост и функциональную активность, благоприятно влияет на бактериальный состав и микроэкологию толстой кишки

В результате возникает подкисление содержимого кишечника и повышается осмотическое давление в просвете толстой кишки, что стимулирует моторику кишечника и ускоряет транзит каловых масс. При этом уменьшается время контакта инфекционных агентов, если таковые имеются, и их метаболитов со слизистой оболочкой толстой кишки и ускоряется их элиминация из организма. Таким образом, лактулоза, являясь для сахаролитических лакто- и бифидобактерий идеальным питательным субстратом, избирательно стимулирует их рост и функциональную активность, благоприятно влияет на бактериальный состав и микроэкологию толстой кишки. Лактулоза подавляет рост условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. При сравнении действия различных промышленных пребиотиков – олигосахаридов в контролируемых рандомизированных исследованиях было показано, что лактулоза и ксилоолигосахариды способствуют большему росту *Bifidobacterium* и увеличению продукции короткоцепочечных жирных кислот по сравнению с пребиотиком инулином [34, 35].

На сегодняшний день лактулоза является наиболее изученным пребиотиком: создавая кислую среду в про-

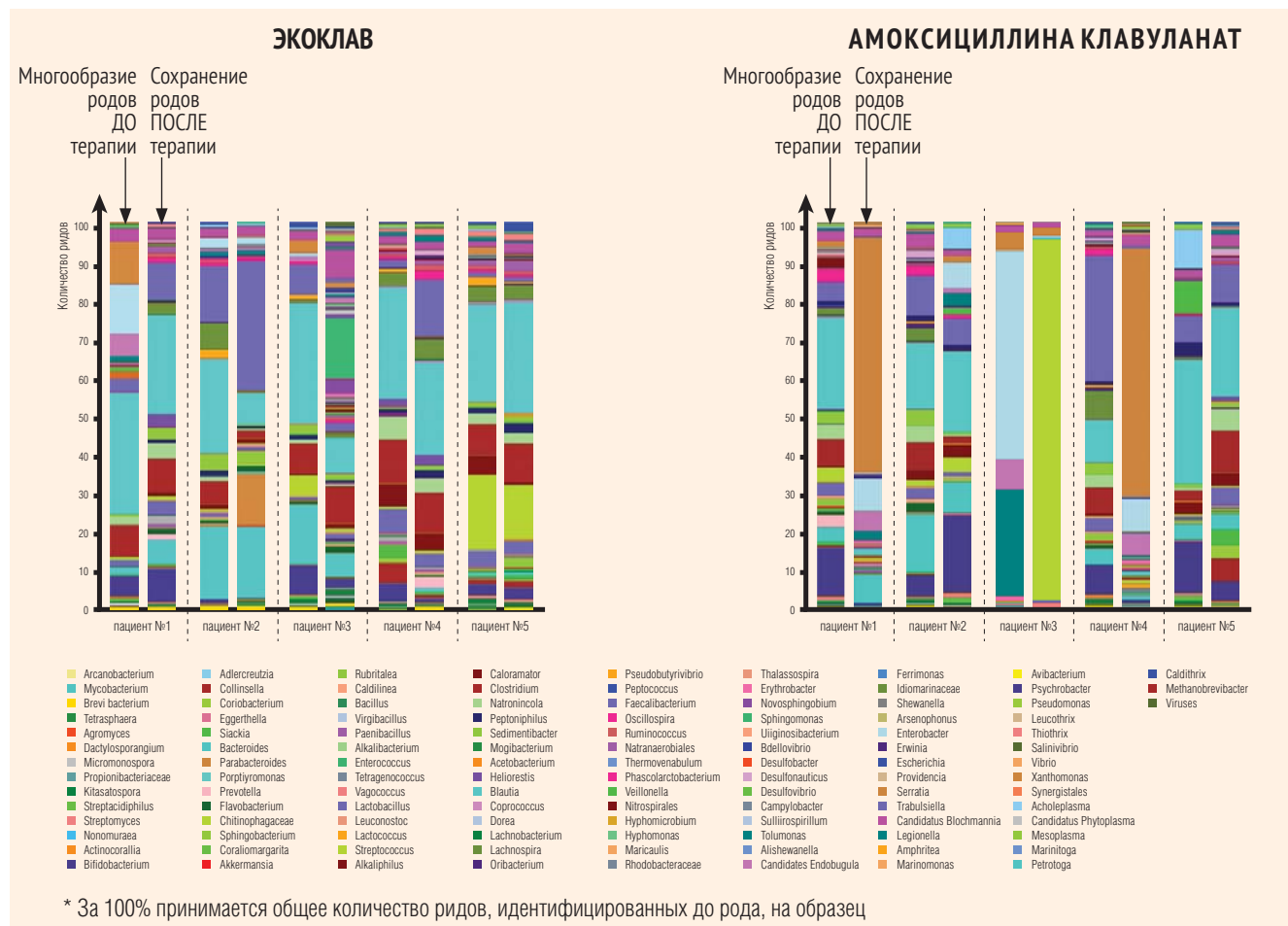
свете толстой кишки, она угнетает процессы гниения, снижает образование токсичных продуктов гниения, создавая более благоприятную среду для размножения «полезных» сапрофитных бактерий в толстой кишке. Кроме того, лактулоза обладает противoinфекционным эффектом за счет бифидогенного действия: в присутствии лактулозы бифидобактерии способны особенно мощно ингибировать рост грибов. Клинически доказано, что применение лактулозы безопасно и оправданно даже у недоношенных детей. Лактулоза ангидро (лактүлоза в кристаллической форме) отличается значительно более высокой степенью очистки по сравнению с обычной лактулозой в сиропе. В пребиотических дозах лактулоза не обладает слабительным эффектом и не влияет на фармакокинетику и клиническую эффективность антибиотика [36–39].

Экоантибиотики обладают такой же биоэквивалентностью, что и оригинальное антимикробное средство, при этом благодаря наличию лактулозы в составе позволяют проводить эффективную антибактериальную терапию на фоне улучшенного профиля безопасности. Экоантибиотики представлены в наиболее востребованных группах антибиотиков, таких как аминопенициллины, в т. ч. защищенные, макролиды, фторхинолоны – Экобол (амоксциллин), Экоклав (амоксциллин с клавулановой кислотой) Экомед (азитромицин) Экозитрин (кларитромицин), Эколевид (левофлоксацин) и Экоцифол (ципрофлоксацин) [40–42].

После приема экоантибиотика внутрь антимикробный компонент препарата оказывает бактерицидное действие на патогены, повреждая при этом и нормальную микрофлору кишечника, одновременно с этим лактулоза ангидро компенсирует негативное влияние антибиотика, стимулируя рост кишечной нормофлоры. Экоантибиотики обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные антибактериальные препараты; поддерживают баланс кишечной микрофлоры; препятствуют развитию *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи и ААД; не вызывают кандидозов; оптимизируют иммунный статус.

Эффективность экоантибиотиков подтверждена неоднократными клиническими исследованиями. В литературе

Рисунок 2. Распределение таксономических групп микроорганизмов пациентов до и после терапии препаратами Амоксилав и Экоклав



описано сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости Экзитрина (экоантибиотика с действующим веществом кларитромицин) и оригинального кларитромицина в лечении больных острым бактериальным риносинуситом, проведенное в 2010 г. на базе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. По результатам наблюдения клиническая эффективность вышеуказанных препаратов была сопоставима, однако изучение микробного кишечного пейзажа у больных показало, что в основной группе, получавшей лечение Экзитрином, нарастало количество бифидо- и лактобактерий ($p < 0,01$), произошла практически полная санация инфекции *Candida albicans* ($p < 0,001$), содержание *Escherichia coli* осталось неизменным, а в группе сравнения наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение количества лактобацилл (в среднем на 21%), *Escherichia coli* и бифидобактерий (в среднем на 19%) при значительном росте *Candida albicans* (в среднем в 2,8 раза). Диспепсические явления на фоне приема кларитромицина потребовали медикаментозной коррекции, в чем не было необходимости при использовании Экзитрина. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали не только сопоставимую клиническую эффективность изучаемых препаратов, но и высокий профиль безопасности и переносимости экоантибиотика [40].

Исследование по оценке эффективности и переносимости препарата Экоклав (экоантибиотик, действующее вещество – амоксициллин/клавуланат), в сравнении с оригинальным амоксициллином/клавуланатом в терапии детей с острым средним отитом, проводилось в 2013 г. на базе кафедры оториноларингологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Оценивали влияние препаратов Экоклав и амоксициллин/клавуланат на кишечную микрофлору. Результаты исследования показали высокую эффективность вышеуказанных препаратов в отношении всех возбудителей среднего отита, выявленных в процессе обследования детей. Однако после лечения у больных в группе сравнения частота дисбактериоза увеличилась: возросло число детей с нарушением содержания бифидобактерий до 67% и лактобактерий до 37%. У 43% детей, получивших лечение амоксициллином/клавуланатом, был выявлен рост дрожжеподобных грибов, у 13% – наличие клебсиелл. В основной группе лиц, получивших лечение Экоклавом, напротив, произошло увеличение доли пациентов с нормальным биоценозом кишечника – оптимальное содержание бифидобактерий и лактобактерий отмечено соответственно у 73 и 97% детей [43].

Сотрудниками нашей кафедры в 2013 г. было проведено сравнительное исследование эффективности и без-

опасности препаратов Экомед (экоантибиотик, действующее вещество – азитромицин) и оригинального азитромицина в лечении больных острым гнойным риносинуситом [44]. Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек, препараты применялись в дозировке 500 мг 1 раз в день в течение 5 дней. Оценка динамики симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта проводилась в соответствии с индивидуальными дневниками и результатами анализа кала на дисбактериоз по окончании курса лечения и через 14 дней. Результаты показали, что на фоне приема азитромицина и Экомед был достигнут регресс основных клинических проявлений, достижение выздоровления было зафиксировано у всех больных. Однако реакция кишечной микрофлоры у наблюдаемых больных была различной – на 14-й день у 23% пациентов основной группы, принимающих Экомед, был отмечен достоверный рост количества бифидобактерий, а у 30% – нормализация уровня лактобактерий, у 10% было отмечено снижение роста грибов *Candida albicans*. У 44% пациентов в группе, принимавшей оригинальный азитромицин, зарегистрировали дисбиоз кишечника на 14-й день после окончания курса лечения, у 50% был отмечен рост *Candida albicans*.

Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов групп наблюдения и контроля приведена на рисунке 1.

В рамках многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования сравнения эффективности и безопасности препаратов амоксициллин/клавуланат и Экоклав на базе Научно-исследовательского института физико-химической медицины ФМБА России в 2014 г. проводилось изучение состава микробиоты человека. Методом секвенирования был проведен анализ микробного состава кишечника на основе оценки вариабельности генов 16S рибосомальной РНК в обеих группах до и после терапии антибиотиками (рис. 2). В результате исследования было обнаружено, что после лечения

амоксиклавом исчезло 39 родов бактерий, а после лечения Экоклавом – всего 3 рода. Результаты исследования микробиоты кишечника методом секвенирования, проведенного компанией «ABBA РУС» совместно с Центром биотехнологий Университета Иллинойса (США) в 2015 г., также показали, что применение амоксициллина приводило к снижению разнообразия микробиоты кишечника на 38% сразу после терапии и еще на 18% через 10 дней после окончания терапии [9].

Благодаря наличию в составе экоантибиотиков лактулозы ангидро, стимулирующей рост кишечной нормофлоры, компенсируется негативное влияние антимикробного препарата, в процессе лечения сохраняется нормальный кишечный микробиоценоз

Использование современных противомикробных препаратов, содержащих пребиотики, обладающих протективным и стимулирующим действием на нормофлору кишечника и подавляющих рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, является перспективным направлением терапии, позволяющим оптимизировать антибиотикотерапию. Благодаря наличию в составе экоантибиотиков лактулозы ангидро, стимулирующей рост кишечной нормофлоры, компенсируется негативное влияние антимикробного препарата, в процессе лечения сохраняется нормальный кишечный микробиоценоз, что особенно важно учитывать в педиатрической практике и в отношении пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. Таким образом, использование экоантибиотиков в повседневной клинической практике имеет несомненное преимущество по сравнению со стандартной антибактериальной терапией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Барлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000. 192 с. / Bartlett John. Infection of the respiratory tract. Trans. from English. M.: Binom, 2000. 192 p.
2. Карпукхин Г.И., Карпукхина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб.: Гиппократ, 2000. 180 с. / Karpukhin I.G., Karpukhina O.G. Diagnosis, prevention and treatment of acute respiratory diseases. SPb.: Hippocrates, 2000. 180 p.
3. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа? 2013. 688 с.: ил. ISBN 978-5-9704-2341-7. / Uchaikin V.F., Shamsheva O.V., Nisevich N.I. Infectious diseases in children. M.: GEOTAR-Media? 2013. 688 p.: ill. ISBN 978-5-9704-2341-7.
4. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *РМЖ*, 2009, 17(2): 123-131. / Zubkov M.N. Algorithm for treatment of acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tract. *RMZ*, 2009, 17(2): 123-131.
5. Jones R. *Diagn. Mikrobiol. Infect. Dis.*, 1997, 27: 21-28.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с. / A practical guide to anti-infective chemotherapy. Under the editorship of L.S. Strachunsky, J.B. Belousova, S.N. Kozlov. Smolensk: MAKMAH, 2007. 464.
7. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. *Лечащий врач*, 2009, 6: 26-29. / Nesterova I.V. Problem of treating viral and bacterial respiratory infections of «recurrent respiratory infection» immunocompromised children. *Leschaschy Vrach*, 2009, 6: 26-29.
8. Хавкин А.И. Нарушения микрорекологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации. М., 2004. 40 с.

- Khavkin A. I. Disturbances of the microecology of the intestine. Principles of correction. Methodical recommendations. M., 2004. 40 C.
9. <http://ecoantibiotic.ru/eco.php>.
 10. Верткин А.Л., Венгеров Ю.Я., Машарова А.А., Артамонов В.Е., Багатурия И.Ф. Дисбактериоз кишечника. Методические рекомендации. М., 1998. 33 с. / Vertkin A.L., Vengerov Y.Y., Masharova A.A., Artamonov V.Y., Baghaturia I.F. Intestinal dysbiosis. Methodical recommendations. M., 1998. 33 p.
 11. Воробьев А.А., Пак С.Г. Дисбактериозы у детей. Учебное пособие. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1998. 59 с. / Vorobiev A.A., Pak S.G. Dysbacteriosis in children. Textbook. M.: Sechenov MMA, 1998. 59 p.
 12. Грачева Н.М., Юшук Н.Д., Чупринина Р.П., Мацулевич Т.В., Пожалостина Л.В. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов. М., 1999. 44 с. / Gracheva N. M. Yushchuk N.D., Chuprinina R.P., Matsulevich T.V., Pozhalostina L.V. Dysbacteriosis of the intestine, causes, diagnosis, the use of bacterial biological agents. A manual for physicians and students. M., 1999. 44 p.
 13. Крылов А.А., Козлов И.В., Решетнева Е.М., Сапего А.В., Столов С.В. Дисбактериоз кишечника Санкт-Петербург, 1994. 24 с. / Krylov A.A., Kozlovich I.V., Reshetneva E.M., Sapego A.V., Stolov S.V. Intestinal dysbiosis. Saint-Petersburg, 1994. 24 p.
 14. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. Под ред. Г.В. Римарчук. М., 2005. 218 с. / Ursova N.I. Disturbance of the microflora and dysfunctions of the biliary tract in children. Under the editorship of G.V. Rimarchuk. M., 2005. 218 p.
 15. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101(4): 812-822.
 16. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, 47(1): 43-50.
 17. Антоненко О.М. Роль пробиотиков в профилактике и лечении дисбиотических нарушений после антибиотикотерапии. *Consilium medicum. Приложение «Гастроэнтерология»*, 2009, 1: 51-55. / Antonenko O. M. Role of probiotics in the prevention and treatment of dysbiotic disorders after antibiotic therapy. *Consilium Medicum. Appendix Gastroenterology*, 2009, 1: 51-55.
 18. Костюкевич О.И. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность. *ПМЖ*, 2009, 17(7): 459-463. / Kostyukevich O. I. Antibiotic-associated diarrhea: myths and reality. *RMZ*, 2009, 17(7): 459-463.
 19. Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.Б., Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Успехи медицинской микологии. Под общ. ред. Ю.В. Сергеева. Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии. 2007. / Sheviakov M.A., Kolb W.K., Savelyeva O.G., Borzov Y.Y. Intestinal dysbiosis in patients with irritable bowel syndrome. The success of medical mycology. Ed. by Y.V. Sergeev. Proceedings of the II All-Russian Congress on Medical Mycology. 2007.
 20. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346: 334-339.
 21. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO. Food and Agriculture Organization. / World Health Organisation / Working Group. London, Ontario, Canada. 2002.
 22. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 47: 43-50.
 23. <http://www.fda.gov>.
 24. Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2003, 2(4): 421-429.
 25. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101(4): 812-822.
 26. McFarland LV. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. *Ann. Med. Intern. (Paris)*, 1998, 149(9): 261-266.
 27. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr.*, 2006, 149(3): 367-372.
 28. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей. *ПМЖ*, 1999, 7(11): 487-494. / Mukhina Y.G. Diagnostics and correction of dysbacteriosis in children. *RMZ*, 1999, 7 (11): 487-494.
 29. LaRosa M, Bottaro G, Gulino N et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr.*, 2003, 55: 447-452.
 30. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, 47(1): 43-50.
 31. Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular screening of Enterococcus virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl Environ Microbiol.*, 2001, 67: 1628.
 32. Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and health: new facts and ideas. *Curr Opin Biotechnol.*, 2002, 13: 486-9.
 33. Salminen S, von Wright A, Morelli L et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *Int J Food Microbiol.*, 1998, 44: 93-106.
 34. Зрячкин Н.И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. *Фарматека*, 2007, 2(137): 58-61. / Zryachkin N. And. A new approach to the classification of prebiotics, probiotics and synbiotics. *Farmateka*, 2007, 2(137): 58-61.
 35. Можина Т.Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008. *Сучасна гастроентерологія*, 2009, 1(45): 1-13. / Mozhina T. L. Role and place of probiotics in modern medicine (materials management Probiotics and prebiotics, 2008). *Suchasna gastroenterologia*, 2009, 1(45): 1-13.
 36. Буторова Л.И., Калинин А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*, 2002, 6: 21-26. / Butorova L.I., Kalinin A.V. the Significance of lactulose in the regulation of intestinal microflora. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii i Gepatologii*, 2002, 6: 21-26.
 37. Федоров И.Г. и др. Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога. *Трудный пациент*, 2012, 4. / Fedorov I.G. et al. Clinical aspects of the use of lactulose in the practice of the gastroenterologist. *Trudny Patient*, 2012, 4.
 38. Bellongue J, Crociani J, Grill GP. In vitro study of the effect of lactulose and Laktitol on growth and metabolism of intestinal bacteria. *Gut*, 1995, 37(Suppl. 2): 48.
 39. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol. Immunol.*, 1984, 28(9): 975-986.
 41. Янов Ю.К., Коноплев О.И., Наumenko Н.Н., Антушева И.А. Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы антибиотикотерапии острых бактериальных риносинуситов. *Российская оториноларингология*, 2010, 3(46): 181-194. / Yanov Y.K., Konoplev O.I., Naumenko N.N., Antushev I.A. Antibiotics with enhanced safety profile for intestinal microflora: new perspectives of antibiotic therapy for acute bacterial rhinosinusitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*, 2010, 3(46): 181-194.
 41. Сурков А.Н. Современные технологии в лечении и профилактике антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2011, 10(5): 146-151. / Surkov A.N. Modern technology in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, 10(5): 146-151.
 42. Татьяна О.Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений. *Вопросы современной педиатрии*, 2011, 10(6): 77-82. / Tatyana O.F. Modern antibacterial drugs: new possibilities in the prevention of dysbiotic disorders. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, 10(6): 77-82.
 43. Гарашченко Т.И., Левитский М.В., Ежова В.В., Чекунов Н.В., Кострюкова Е.С. Возможности безопасной антибиотикотерапии при острых средних отитах у детей. *Медицинский совет*, 2015, 14: 36-44. / Garashchenko T.I., Levitsky V.M., Ezhova V.V., Chekunov N.V. Kostryukova E.S. Secure antibiotic therapy for acute otitis media in children. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 14: 36-44.
 44. Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач*, 2014, 2: 76-80. / Svistushkin V. M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. Use of innovative forms of antibiotics in the treatment of inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Lechaschy Vrach*, 2014, 2: 76-80.