10.21518/2079-701X-2017-8-58-63

В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, **Г.Н. НИКИФОРОВА**, д.м.н., профессор, **Е.И. ПЕТРОВА**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЛОР-ОРГАНОВ:

ДЕЛИКАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев острые воспалительные заболевания ЛОР-органов имеют вирусную природу, присоединение бактериальных агентов значительно отягощает течение инфекционного процесса, ведет к развитию рецидивирующих и хронических форм. Подобные клинические случаи требуют проведения адекватной, зачастую продолжительной, системной этиотропной терапии. В практике оториноларинголога широко используются антибактериальные препараты следующих групп – β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды, респираторные фторхинолоны. Частота нежелательных явлений, в т. ч. и со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании препаратов всех вышеперечисленных групп достаточно велика, чтобы ей пренебрегать. В статье подробно рассматриваются вопросы нарушения нормального биоценоза кишечной микрофлоры при этиотропном лечении бактериальных инфекций ЛОР-органов и существующие пути решения данной проблемы. Широкие перспективы в этом плане имеют так называемые экоантибиотики – новая группа антибактериальных препаратов, содержащих традиционный антибиотик и пребиотик как вспомогательное вещество.

Ключевые слова: *бактериальный риносинусит, клинические рекомендации, рекомендательные документы, этиотропная терапия, экоантибиотики, антибиотикорезистентность, пребиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, лактулоза.*

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., E.I. PETROVA
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

BACTERIAL INFECTIONS OF THE EAR, NOSE AND THROAT: A DELICATE TREATMENT

Although the majority of acute inflammatory ENT pathologies are known to be caused by viruses alone, their association with bacteria tend to make the infection severe, persistent, and recurrent. In these caseslong-term systemic antibiotics are required. ENT-specialists use beta-lactameantibiotics (penicilline/cephalosporine), macrolides, respiratoryfluoroquinolones. Adverse drug reactions for these medications are very common, and gastrointestinal tract is particularly vulnerable.
The article gives a detailed account ofnormal gut mictobiota changesafter systemic use of antibiotics forbacterial ENT-infections and consideration to problem solving. Ecoantibiotics are the new a new group of antibacterial drugs containing traditional antibiotic and prebiotic as adjuvant, that give us future prospect for delicate and safe antibiotic therapy.

Keywords: *bacterial rhinosinusitis, treatment guidelines, reference documents, etiotropic treatment, antibiotic resistance, ecoantibiotics, prebiotics, antibiotic-assotiated diarrhea, lactulose.*

Существенную долю в структуре патологии ЛОР-органов составляют острые и хронические инфекционные заболевания – риносинуситы, тонзиллофарингиты, ларингиты и отиты. Не являясь, как правило, состояниями, непосредственно приводящими к летальному исходу, они существенно влияют на качество жизни больных, ведут к временной утрате трудоспособности и обуславливают значительный экономический ущерб государственному здравоохранению и самим пациентам.

Проблема адекватной антибактериальной терапии больных с патологией ЛОР-органов не теряет актуальности. Известно, что подавляющее большинство случаев острых инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха (до 95%) обусловлены вирусной инвазией, в основном протекают в нетяжелой форме и не требуют назначения системной этиотропной терапии [1, 2]. Однако в ряде случаев вирусная природа патологического процесса сменяется бактериальной – активируется сапрофитная или присоединяется патогенная микрофлора, усугубляются клинические проявления и заболевание принимает более тяжелое и затяжное течение [2, 3]. Существует также немалая группа пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями и анатомическими нарушениями ЛОР-органов, у которых каждый эпизод обычной простуды с высокой вероятностью и в краткие сроки приводит к обострению имеющейся патологии, что в конечном счете требует назначения системных антибактериальных препаратов. Значительно отягощает течение острых воспалительных заболеваний респираторного тракта также наличие хронической патологии и других органов и систем [4, 5].

Учитывая вышеизложенное, вопрос о целесообразности назначения системных антибактериальных препаратов является нередким в практике оториноларинголога. Неадекватно подобранная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта приводит к затяжному течению заболевания, рецидивам, развитию осложнений и переходу в хроническую форму. Клинический, экономический и моральный ущерб неадекватной этиотропной терапии трудно переоценить [4, 5].

Структуру возбудителей внебольничных острых бактериальных инфекций верхних отделов дыхательных путей и уха (за исключением тонзиллофарингитов) составляют преимущественно *Streptococcus pneumoniaeu Haemophilus influenzae* (40–60 и 25–40% случаев заболеваний соответственно), реже встречаются Moraxella catarrhalis (2–10%), Staphylococcus aureus (4–5%), Streptococcus pyogenes

(0–5%), атипичная флора – Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae (у 7–12% пациентов), *Bacteroides*, *Fusobacterium,* анаэробы и другие микроорганизмы. В глотке основным возбудителем бактериальных инфекционных процессов является Streptococcuspyogenes. По разным оценкам, около 20% клинических случаев характеризуются бактериальными микст-инфекциями, а также бактериально-вирусными ассоциациями. У детей этиологическая значимость вирусно-бактериальных ассоциаций отмечается при 25–30% острых заболеваний респираторного тракта [6, 7].

Из всего спектра доступных сегодня антибактериальных препаратов в ЛОР-практике для эмпирического лечения острых инфекционных заболеваний препаратом выбора является полусинтетический пенициллин – амоксициллин, в т. ч. и в сочетании с ингибитором β-лактамаз – клавулановой кислотой. Данные препараты обладают достаточным бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов – *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* Streptococcus pyogenes, *Moraxella catarrhalis, Staphylococcus spp., Proteusmirabilis, Escherichiacoli,* а также ряда других инфекционных агентов и хорошо переносятся. Однако, наряду с положительными свойствами, комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты имеет высокую активность против энтерококков и анаэробов, входящих в состав нормофлоры кишечника человека [7, 8]. Кроме амоксициллина и других препаратов пенициллинового ряда, в практике оториноларинголога широко используются цефалоспорины II–III поколений, макролиды и респираторные фторхинолоны. К сожалению, при удовлетворительной клинической эффективности частота нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании препаратов всех вышеперечисленных групп слишком велика, чтобы ей можно было пренебрегать. Если дополнительно учитывать случаи бесконтрольного применения антибиотиков пациентами и самостоятельное изменение ими дозировок и сроков лечения, частота побочных эффектов возрастает в разы. По статистическим данным, каждый 5-й случай обращения пациентов за амбулаторной медицинской помощью связан с нежелательными лекарственными реакциями после приема антибиотиков, обусловленными как прямым токсическим действием препарата, так и угнетением нормальной микрофлоры человека [7, 9].

Термин «микробиота» появился в научной литературе в последние несколько лет. Микробиота определяется как совокупность генома всех бактерий, населяющих человеческий организм. Благодаря широкому внедрению современных лабораторных методов во многих клинических центрах стал доступен анализ внутриклеточных структур, таких как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), началась «новая эра» в изучении и понимании значения микрофлоры для нормальной жизнедеятельности макроорганизма. Некоторые ученые даже называют микробиоту «отдельным органом макроорганизма», отводя ей значительную роль в регуляции физиологических процессов человека. Микробиота одного индивидуума насчитывает примерно 10^{14} клеток и представлена отдельными биотопами, преимущественно в дыхательных путях, коже и кишечнике. Для каждого биотопа характерен свой состав бактерий. Именно ЖКТ представляет собой самый обширный ареал обитания микрофлоры в организме, здесь сосредоточено 60% всех бактерий (10^{13}–10^{15} КОЕ/мл). При этом до 70% микробиоты находится в толстой кишке.

Нормальная кишечная микрофлора выполняет множество жизненно важных функций и абсолютно необходима для жизнедеятельности организма, что подтверждено в ряде клинических исследований. Каждый микроорганизм, относящийся к тому или иному семейству, выполняет определенную роль в микробиоте.

Семейство *Lachnospiraceae* является активным производителем масляной кислоты (бутирата) [10]. Бутират играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза и целостности кишечника человека, является источником энергии для колоноцитов, способствует защите от развития воспалительных заболеваний, аденомы и рака кишечника [11]. У страдающих рассеянных склерозом количество единиц *Lachnospiraceae*, обеспечивающих противовоспалительный эффект, оказалось рекордно низким [12]. Представители *Lachnospiraceae* способны препятствовать колонизационной резистентности *C. difficile* за счет поддержания пула вторичных желчных кислот. Представители данного рода рассматриваются как прямой антагонист *C. Difficile*. Снижение представленности *Lachnospiraceae* ассоциировано с риском развития рассеянного склероза, повышения колонизационной резистентности *C. difficile*, воспалительных заболеваний и рака кишечника [11, 13].

Представители семейства *Clostridiaceae Faecalibacterium prausnitzii* также активные производители бутирата как из пищевых волокон, так и из N-ацетилглюкозамина, входящего в состав слизистой оболочки стенки кишечника. *Faecalibacterium prausnitzii* также считается противовоспалительным компонентом микрофлоры, уменьшение ее представленности ассоциировано с риском развития метаболических нарушений и воспалительных заболеваний кишечника [14]. У пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением доля *Faecalibacterium prausnitzii* достоверно снижается [15–18].

Микроорганизмы семейства *Lactobacillaceae* обладают способностью образовывать молочную кислоту в качестве основного продукта брожения. Молочная кислота положительно влияет на перистальтику кишечника человека, уменьшает метеоризм, также способна оказывать стимулирующее действие на секреторную деятельность слюнных желез; в ее присутствии улучшается усвоение кальция, фосфора и железа. В целом присутствие представителей данного семейства ассоциировано со здоровым состоянием ЖКТ [19]. Снижение представленности семейства *Lactobacillaceae* ассоциировано с риском нарушения гомеостаза слизистой оболочки кишечника, повышением ее колонизации условно-патогенными микроорганизмами, нарушением ряда ферментативных процессов – синтеза и всасывания аминокислот и витаминов, нарушением нормального пищеварения – сбраживания лактозы до молочной кислоты, оказывающей антисептическое действие и трансформирующей кальций, поступающий с пищей, в усвояемый лактат.

Вышеперечисленные и ряд других семейств микробиоты кишечника человека *(Christensenellaceae, Coriobacteriaceae, Ruminococcaceae, Ruminococcus, Roseburia, Leuconostocaceae, Methanobacteriaceae)* являются биомаркерами для диагностики предрасположенности к широкому спектру метаболических нарушений.

Говоря о последствиях дисбаланса микрофлоры, важно отметить, что разнообразие видов микробиоты важнее численности. Исчезающие виды и роды практически не восстанавливаются, происходит замещение их другими родами и видами бактерий, в т. ч. и условно-патогенными. Исчезновение метаболически важных представителей микромира человека может повлечь развитие отдаленных разнообразных негативных последствий.

Хорошо известно, что состав нормальной кишечной микрофлоры достаточно подвержен изменениям под воздействием эндогенных или экзогенных факторов, что в свою очередь, приводит к нарушению течения целого ряда физиологических процессов в организме [20, 21]. Важной проблемой при выборе системного этиотропного лечения инфекций респираторного тракта и уха является отсутствие в арсенале врачей препаратов, способных подавлять патогенные агенты, не оказывая при этом негативного влияния на эндогенную микрофлору человеческого организма. Согласно заявлению Администрации по контролю качества продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), практически любой из ныне существующих антибактериальных препаратов обеспечивает пагубное воздействие на состав нормальной кишечной микрофлоры. Антимикробные средства, успешно применяемые для лечения воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха, одновременно угнетают жизнедеятельность таких бактерий толстой кишки, как *Lactobacillus acidophilus и Bifidobacterium bifidum*, необходимых для регуляции процесса расщепления и всасывания пищи, синтеза отдельных групп витаминов и других биологически активных веществ, нейтрализации образующихся в кишечной трубке токсичных белковых соединений.

Наиболее серьезным, а в некоторых случаях и летальным, осложнением системной антибактериальной терапии является псевдомембранозный колит, связанный с активацией *Clostridium difficile* в толстой кишке. Метаанализ нескольких крупных исследований, проведенный в 2006 году Makins R. и соавт., выявил высокую степень вероятности развития псевдомембранозного колита при применении антибиотиков из групп пенициллинов, фторхинолонов, линкозамидов [22]. Помимо псевдомембранозного колита, возможны и другие неспецифические нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. При приеме только аминопенициллина у 29% детей развиваются такие негативные реакции как рвота, сыпь, диспепсия [6]. В англоязычной литературе для обозначения комплекса изменений в кишечнике в совокупности с клиническими проявлениями, связанными с нарушениями нормальной функции кишечникана на фоне приема антибиотиков, используется термин «antibiotic-associateddiarrhea» (AAD) – антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [8, 20]. По результатам вышеперечисленных исследований частота ААД в разных группах пациентов колеблется от 5 до 39% [8, 20–22], а среди детей, получавших перорально антибактериальные средства широкого спектра действия, частота встречаемости этого состояния составляет от 5 до 62% [23].

Одним из самых частых нежелательных эффектов антибактериальной терапии является так называемый антибиотик-ассоциированный дисбиоз – качественное и (или) количественное изменение состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с формированием желудочно-кишечных расстройств. Частота встречаемости антибиотик-ассоциированной диареи колеблется от 2–3 до 25–30% и зависит также от вида принимаемого антибиотика [24, 25].

Среди разнообразных по структуре преобладающей микрофлоры вариантов дисбиоза кишечника в большинстве случаев развивается кандидозный (дисбиоз кишечника с избыточным ростом грибов рода Candida, неинвазивный кандидоз кишечника). По данным некоторых авторов, доля кандидозного дисбиоза может достигать 31% [26]. Это связано с тем, что современные антибиотики отличаются высокой бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального действия, однако не действуют на дрожжеподобные грибы и, более того, угнетают естественных антагонистов грибов – нормальную кишечную микрофлору [24–26].

Очевидно, что в реальной клинической практике врачи курируют пациентов не только с инфекционной, но и сопутствующей патологией, из которой огромный процент составляют нарушения функций пищеварительной системы. У пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изначально почти в 100% случаев наблюдается дисбаланс состава нормальной микрофлоры кишечника в разной степени выраженности. У таких больных антибиотики угнетают микрофлору кишечника, усугубляя тем самым состояние дисбиоза как толстой, так и тонкой кишки. Действие бактериальных токсинов, в свою очередь, увеличивает нагрузку на печень и ухудшает течение многих гастроэнтерологических заболеваний.

Нежелательные явления антибиотикотерапии у пациентов с проблемами со стороны ЖКТ включают не только ААД, но и снижение эффективности этиотропного лечения инфекционного заболевания в результате несоблюдения больными схемы приема лекарственного средства (низкий комплаенс в связи с плохой переносимостью терапии), повышение риска ухудшения течения заболеваний ЖКТ, развития синдрома раздраженного кишечника, особенно у женщин, воспалительных заболеваний и рака ЖКТ, метаболических нарушений.

Одним из наиболее распространенных направлений в коррекции антибиотик-ассоциированных кишечных дисбиозов является использование так называемых фармабиотиков. Среди фармабиотиков различают пробиотики – препараты, содержащие представителей кишечной микрофлоры в живом виде, пребиотики – бактериальные компоненты, такие как дезоксирибонуклеиновые кислоты, биологически

активные метаболиты бактериального происхождения, пищевые компоненты, и синбиотики – комбинации пребиотиков и пробиотиков. Пребиотики представляют собой пищевые субстанции, преимущественно содержащие поли- и олигосахариды некрахмального происхождения, – лактулозу, инулин, олигофруктозу, олигосахариды грудного молока. Данные вещества практически не перевариваются в желудочно-кишечном тракте человека, но являются пищевым субстратом для бактерий – представителей нормальной микрофлоры толстой кишки. Классическим пребиотиком, широко используемым в клинической практике, является лактулоза, которая представляет собой дисахарид, синтезированный из лактозы (молочного сахара) [27].

Для восстановления кишечной микробиоты наиболее часто врачи назначают заместительную терапию – пробиотики, поскольку они способствуют достаточно быстрому восстановлению количественного состава лакто- и бифидобактерий. Однако для восстановления нормального состава микробиоты недостаточно принимать 1–2 штамма лакто- или бифидобактерий, так как они не могут обеспечить поддержание многообразия видов микрофлоры кишечника, перечисленных выше. Гораздо более существенным представляется достижение возможности изначально избежать угнетения как можно большего количества представителей кишечной микробиоты. Важно, что пробиотики назначаются уже после курса антибактериальной терапии, чтобы обеспечить восстановление лактобактерий и бифидобактерий. В отличие от них пребиотики следует назначать во время основного курса лечения вместе с антибиотиками для сохранения многообразия нормальной микрофлоры.

Пробиотики достаточно широко и активно применяются в клинической практике, в литературе имеются достаточно многочисленные свидетельства их нежелательного воздействия, например, повышение риска системных инфекций, чрезмерная стимуляция иммунной системы у чувствительных лиц, перенос генов резистентности бактерий, то есть содействие росту антибиотикорезистентности [28].

В этом аспекте определенный интерес представляют Экоантибиотики – новая группа фармпрепаратов. Это инновационные лекарственные формы, представляющие собой традиционные антибактериальные препараты, в состав которых входит пребиотик лактулоза в качестве действующего вещества. Механизм действия Экоантибиотиков заключается в следующем – после приема внутрь антибиотик оказывает бактерицидное действие на патогенную микрофлору, повреждая при этом и нормальную микрофлору кишечника, одновременно с этим, пребиотик лактулоза в составе препарата компенсирует негативное влияние антибиотика, стимулируя восстановление микробиоты кишечника.

Лактулоза – синтетический дисахарид, стереоизомер молочного сахара лактозы, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы. Лактулоза попадает в толстую кишку в неизмененном виде и выполняет роль субстрата для сахаролитических бактерий, так как в отличие от лактозы она не всасывается в кишечнике, и в организме человека нет ферментов, способных гидролизировать ее. Повышается осмотическое давление, что приводит к задержке

жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики. На сегодняшний день лактулоза является наиболее изученным пребиотиком: создавая кислую среду в просвете толстой кишки она угнетает процессы гниения, снижает образование токсичных продуктов, создавая более благоприятную среду для размножения «полезных» сапрофитных бактерий в кишечнике. Лактулоза уменьшает побочное действие антибиотиков на кишечную нормофлору, при этом не взаимодействует с молекулой антибиотика в составе лекарственной формы, не изменяет фармакокинетику и клиническую эффективность антибиотика, не влияет на моторику кишечника, т. к. используется в составе экоантибиотиков в пребиотических дозах и в качестве вспомогательного вещества [29]. Кроме того, лактулоза обладает умеренным противогрибковым эффектом за счет бифидогенного действия – в присутствии лактулозы бифидобактерии более склонны ингибировать рост грибов [30]. Клинически доказано, что применение лактулозы безопасно и оправдано даже у недоношенных детей [31].

Экоантибиотики имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными антимикробными препаратами – обладают лучшей терапевтической переносимостью, поддерживают баланс кишечной микрофлоры, препятствуют развитию Clostridium difficile – ассоциированной диареи, не вызывают кандидозов, оптимизируют иммунный статус. По противомикробной активности экоантибиотики эквивалентны оригинальным представителям класса антибиотиков (что подтверждено заключениями о биоэквивалентности), а по профилю безопасности значительно превосходят их. Негативное влияние антибактериального компонента экоантибиотика на кишечную микрофлору нивелируется протективным действием на нее лактулозы [28–30].

Экоантибиотики представлены во всех наиболее востребованных группах антибактериальных препаратов – Экобол (амоксициллин), Экоклав (амоксициллин с клавулановой кислотой), Экомед (азитромицин), Экозитрин (кларитромицин), Эколевид (левофлоксацин) и Экоцифол (ципрофлоксацин).

Воздействие антибиотиков на состояние микробиоты кишечника человека стало возможным оценить благодаря секвенированию ДНК-бактерий. Секвенирование (sequencing) – это общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК и, таким образом, произвести точную идентификацию бактерий. Изучение состояния микробиоты кишечника при помощи секвенирования ДНК-бактерий до и после этиотропного лечения больных с инфекционными процессами показало, что на фоне системной антибиотикотерапии могут практически полностью исчезнуть до 30–40% семейств полезных бактерий, в т. ч. и метаболически значимых, от которых зависит пищеварение и всасывание веществ в кишечнике человека. С помощью метода секвенирования ДНК было наглядно продемонстрировано, что пребиотик лактулоза в составе экоантибиотиков способствует сохранению большинства родов полезных бактерий. Добавление даже небольших доз лактулозы приводит к значительному уменьшению негативного воздействия антибиотика на микробиоту.

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования микробиоты кишечника человека методом секвенирования до и после лечения Экоклавом демонстрируют его существенное преимущество перед обычным препаратом амоксициллина/клавуланата. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России, г. Москва) в 2014 г. Проводилось изучение состава и количественных характеристик более 100 родов и от 80 до 170 видов представителей микробиоты. Оба препарата в виде порошка для суспензии (250 мг + 62,5 мг/ 5 мл) использовались в лечении детей с острым гнойным средним отитом. Методом секвенирования был проведен анализ микробного состава кишечника на основе оценки вариабельности генов 16S рибосомальной РНК в обеих группах до и после терапии антибиотиками. В результате исследования было обнаружено, что после лечения амоксициллином/клавуланатом исчезло 39 родов бактерий, а после использования Экоклава – всего 3. 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 [32].

Доказательная база по экоантибиотикам накапливается. В Санкт-Петербургском НИИ болезней уха, горла, носа и речи было проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости препаратов Экозитрин (экоантибиотик кларитромицин) и Клацид в лечении больных с острым бактериальным риносинуситом в течение 10–14 дней. Результаты исследования показали, что клиническая эффективность используемых препаратов была сопоставима, однако изучение микробного состава кишечной микрофлоры пациентов показало, что в основной группе, получавшей Экозитрин, нарастало количество бифидо- и лактобактерий ($p < 0,01$), произошла практически полная санация инфекции *Candida albicans* ($p < 0,001$), содержание E. Coli осталось неизменным, а в группе сравнения наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение количества E. Coli (в среднем на 19%), бифидобактерий (в среднем на 19%) и лактобацилл (в среднем на 21%). При этом значительно возросло содержание *Candida albicans* (в среднем в 2,8 раза). Диспепсические явления на фоне приема Клацида были выраженными и потребовали в некоторых случаях медикаментозной коррекции, чего не отмечалось в основной группе пациентов. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали не только сопоставимую клиническую эффективность изучаемых препаратов, но и высокий профиль безопасности и переносимости экоантибиотика [33].

Оценка эффективности и переносимости, а также влияния на кишечную микрофлору препарата Экоклав в сравнении с амоксициллином/клавуланатом в терапии детей с острым средним отитом проводилась на базе кафедры

оториноларингологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность препаратов Экоклав и амоксициллина/клавуланата в отношении всех возбудителей отита, выявленных в процессе обследования детей. Однако после использования амоксициллина/клавуланата возросло число пациентов с нарушением содержания бифидобактерий до 67%, лактобактерий – до 37%, с выявленным ростом дрожжеподобных грибов – до 43%, с наличием клебсиелл – до 13%. В группе детей, принимавших Экоклав, напротив, произошло увеличение доли пациентов с нормальным биоценозом кишечника – нормальное содержание бифидобактерий выявлено у 73% детей, лактобактерий – у 97% [34].

Сотрудниками нашей кафедры в 2013 г. проводилось исследование эффективности применения препаратов Экомед и азитромицин у пациентов с острым гнойным риносинуситом. Антибиотики использовались в течение 5 дней по 500 мг 1 р/сут. Во время исследования пациенты не получали никакие другие антимикробные средства, помимо исследуемых препаратов, а также сорбенты и фармабиотики. Оценка динамики симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта проводилась в соответствии с индивидуальными дневниками и результатами анализа кала на дисбактериоз через 14 дней по окончании курса лечения. Результаты показали, что на фоне приема антибактериальной терапии клиническое выздоровление было зафиксировано у всех больных. Однако со стороны ЖКТ отмечались различия – у 23% пациентов, принимавших Экомед, через 2 недели после лечения был отмечен достоверный рост количества бифидобактерий, у 30% – нормализация уровня лактобактерий, у 10% – снижение роста грибов *Candida albicans*, а у больных, которые использовали азитромицин, было выявлено угнетение нормофлоры и у 50% был отмечен рост *Candida albicans* [35].

Таким образом, использование новых антибактериальных лекарственных препаратов, дополнительно содержащих в своем составе пребиотики, способные оптимизировать собственную кишечную микрофлору и физиологические функции кишечника, является весьма перспективным в клинической практике. Данные экспериментальных и сравнительных клинических исследований подтверждают, что пребиотик способен нивелировать негативное воздействие антибактериального компонента на нормальную микрофлору кишечника, не снижая при этом его противомикробного действия. Особенно перспективным представляется использование таких препаратов для лечения пациентов с рецидивирующими и хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов и с сопутствующей патологией ЖКТ. Снижение частоты нежелательных явлений на фоне приема антибиотика повышает приверженность пациента к лечению и существенно влияет на качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1-298.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, MSc Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery,* 152(2S).
3. Barbara J. Turner MD, MSED, Sankey Williams, MD Acute sinusitis. *Annals of internal medicine*, 2010.
4. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2014. 616с.
5. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достижим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90-96.
6. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. *Лечащий врач*, 2009, 6: 26-29.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, МАКМАХ, 2007. 464 с.
8. McFarland LV. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. *Ann. Med. Intern. (Paris)*, 1998, 149(9): 5: 261-266.
9. Стецюк О.У., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2011, 1: 67-84.
10. Meehan CJ, Beiko RG. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome BiolEvol*, 2014 Mar, 6(3): 703-13.
11. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat RevMicrobiol*, 2014 Oct, 12(10): 661-72.
12. Gut microbiome is linked to immune cell phenotype in multiple sclerosis. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Poster 616.
13. Reeves AE, Koenigsknecht MJ, Bergin IL, Young VB. Suppression of Clostridium difficile in the Gastrointestinal Tracts of Germfree Mice Inoculated with a Murine Isolate From the Family Lachnospiraceae. *InfectionandImmunity*, 2012, 80(11): 3786-3794.
14. Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G et al. Faecalibacteriumprausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *ProcNatlAcadSci U S A*, 2008 Oct 28, 105(43): 16731-6.
15. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes,* 2010, 59: 3049-57.
16. Zhang X, Shen D, Fang Z et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One,* 2013, 8: e71108.
17. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 2014 Sep, 63(9): 1513-21.
18. Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Law PT, Kwan HS, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis–a longitudinal study. *PLoS One*, 2013 Apr 25, 8(4): e62885.
19. Salminen S, Deighton M. Lactic acid bacteria in the gut in normal and disordered states. *Dig Dis*, 1992, 10(4): 227-38.
20. 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.
21. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibioticassociateddiarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother*., 2001, 47(1): 43-50.
22. Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin. Drug Saf*., 2003, 2(4): 421-429.
23. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей. *РМЖ*, 1999, 7(11): 487-494.
24. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. *Consilium Medicum,* 2004, 6: 12-17.
25. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *РМЖ*, 2004, 12(3): 148-151.
26. Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.В. Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Успехи медицинской микологии. Под общ. ред. Ю.В. Сергеева. Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии, 2014
27. Зрячкин Н.И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. *Фарматека*, 2007, 2(137): 58-61.
28. Salminen S, von Wright A, Morelli L et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *Int J FoodMicrobiol*, 1998, 44: 93.
29. Федоров И.Г. и др. Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога. *Трудный пациент,* 2012, 4.
30. Буторова Л.И., Калинин А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*, 2002, 6: 21-26.
31. http://ecoantibiotic.ru/eco.php.
32. 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.
33. Янов Ю.К., Коноплев О.И., Науменко Н.Н., Антушева И.А. Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы антибиотикотерапии острых бактериальных риносинуситов. *Рос. оториноларингол*., 2010, 3(46): 181-194.
34. Гаращенко Т.И., Левитский М.В., Бойкова Н.Э. и др. Возможности безопасной антибиотикотерапии при острых средних отитах у детей. *Детская оториноларингология*, 2013, 2: 54-56.
35. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач*, 2014, 4.