

И.Н. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Н.Г. СУГЯН<sup>1,2</sup>, к.м.н., К. ШАММАС<sup>3</sup>, PhD, А. АНТОНИАДЕС<sup>4</sup>, PhD, Э. НИКОЛАУ<sup>3</sup>, Е. КАМИЛАРИ<sup>3</sup>, С.И. ТИТАРЕВ<sup>5</sup>, А.А. СЕРГЕЕВ<sup>5</sup>, д.м.н., Н.А. МНАФКИ<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> AVVA Pharmaceuticals Ltd, Лимассол, Кипр

<sup>4</sup> Stremble Ventures Ltd, Лимассол, Кипр

<sup>5</sup> Общество с ограниченной ответственностью «МК Девелопмент», Москва

# ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

## НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

В настоящее время уделяется всё больше внимания проблеме изменения микробиоты кишечника, особенно у детей, под влиянием различных факторов окружающей среды. Среди них прием антибактериальных препаратов – наиболее очевидный практический случай. В статье описаны результаты открытого сравнительного исследования у детей с риносинуситами по эффективности и безопасности применения традиционного азитромицина и азитромицина с лактулозой, эквивалентного по противомикробной активности, но превосходящего по профилю безопасности – сохранению баланса микрофлоры кишечника и снижению риска возникновения антибиотик-ассоциированной диареи.

**Ключевые слова:** микробиота, риносинусит, антибактериальное лечение, азитромицин с лактулозой.

I.N. ZAKHAROVA<sup>1</sup>, MD, Prof, N.G. SUGYAN<sup>1,2</sup>, PhD in medicine, K. SHAMMAS<sup>3</sup>, PhD, A. ANTONIADES<sup>4</sup>, PhD, E. NIKOLAU<sup>3</sup>, E. CAMILARI<sup>3</sup>, S.I. TITAREV<sup>5</sup>, A.A. SERGEEV<sup>5</sup>, MD, N.A. MNAPHKI<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup> Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department; <sup>3</sup> AVVA Pharmaceuticals Ltd, Limassol, Cyprus; <sup>4</sup> Stremble Ventures Ltd, Limassol, Cyprus; <sup>5</sup> MK Development Ltd, Moscow

### THE EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN

The article shows the main factors that have an effect on the intestinal microbiota. Most of the focus is on the slow recovery of *Bifidobacterium* population after antibiotic therapy with traditional azithromycin. The authors present the results of an open comparative study in children with rhinosinusitis to evaluate the efficacy and safety of traditional azithromycin and azithromycin with lactulose that is equivalent in antimicrobial activity, but superior in the safety profile, maintaining intestinal microflora balance and reducing the risk of antibiotic-associated diarrhea.

**Keywords:** microbiota, rhinosinusitis, antibacterial therapy, azithromycin with lactulose.

**М**икробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывает большое влияние на здоровье растущего детского организма, особенно в раннем возрасте. Становление и развитие кишечной микробиоты начинается с момента рождения ребенка и продолжается в течение первых лет жизни. На формирование микробиоты ЖКТ оказывают влияние различные факторы, ведущим из которых является характер родов (вагинальные, кесарево сечение), а также особенности вскармливания младенца (рис. 1).

Продолжительность грудного вскармливания, сроки и характер вводимого прикорма, перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание, изменения привычного питания могут приводить к нарушениям пищеварения у младенца. При искусственном вскармливании ЖКТ ребенка чаще колонизируют бактерии семейства *Enterobacteriaceae* spp., *C. difficile*, *Bacteroides* spp. и *Streptococcus* spp., в отличие от детей, находящихся на грудном вскармливании, кишечник которых колонизирован преимущественно *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Lacobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. Большинство представителей микробиоты ЖКТ относятся к шести доминирующим типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [1, 2].

Известно, что антибактериальная терапия оказывает негативное влияние на функционирование ЖКТ как у

детей, так и взрослых. При этом среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые не обладали бы негативным действием на пищеварительный тракт. Помимо желудочной диспепсии, проявляющейся тошнотой и рвотой, у пациентов, принимающих антибиотики, чаще всего развивается диарея. Согласно данным литературы, частота развития нежелательных явлений при приеме азитромицина составляет около 9%, хотя для отдельных нозологий может достигать 20% (например, при уретрите) [3, 4]. В большинстве случаев при приеме азитромицина регистрируются умеренно выраженные реакции со стороны ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, которые, как правило, не требуют отмены препарата). Антибактериальная терапия у детей раннего возраста способствует увеличению представителей энтеробактерий и энтерококков, что сохраняется и через месяц после окончания терапии [5]. Прием антибиотиков во время беременности или в период кормления ребенка грудью также влияет на микробное разнообразие у младенца [6]. Madan J.C. с соавт. (2012) показали возможность возникновения сепсиса у новорожденных при снижении филогенетического разнообразия кишечной микрофлоры [7]. Например, 5-дневный курс антибиотика при приеме внутрь изменяет состав микробиоты кишечника человека на срок до 4 недель, затем происходит восстановление баланса микрофлоры и возврат к исходной ассоциации,

характерной для данного эпитопа, однако некоторые бактериальные ассоциации кишечника не восстанавливаются при сроке наблюдения до 6 месяцев [8].

В последние годы большой интерес для исследователей представляет не только поражение ЖКТ с развитием антибиотико-ассоциированной диареи, но и связь изменений микробиоты кишечника с возникновением таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, аллергия и др. [9, 10]. Установлено, что повторные курсы антибиотиков у младенцев приводят к уменьшению количества *Bifidobacteria* и *Bacteroides* в кишечнике. Именно с изменениями содержания этих представителей кишечной микробиоты связывают риск развития ожирения. После курса лечения антибиотиками происходит медленное восстановление популяции бифидобактерий, в то время как представители фила *Bacteroides spp.* обычно не восстанавливаются в полном объеме [11].

Нашей кафедрой было проведено открытое сравнительное исследование у детей с риносинуситами по эффективности и безопасности препарата *Экомед* (порошок для приготовления суспензии, содержащий *азитромицин* 100 мг/ 5 мл производства ОАО «АВВА РУС», Россия в сочетании с *лактозой*) в сравнении с обычным *азитромицином без лактулозы*. В исследование были включены 100 пациентов (50 мальчиков и 50 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет, которые были разделены на 2 группы:

■ **основную группу** составили 50 детей (средний возраст  $6,16 \pm 2,78$  лет), которые получили препарат *Экомед* в течение 3 дней

■ **группа контроля** – 50 детей (средний возраст  $6,9 \pm 3,24$  лет), которые получили *азитромицин* в течение 3 дней.

Критериями включения в исследование явились:

1. дети, наблюдавшиеся амбулаторно (мальчики и девочки 3–14 лет);
2. диагноз «острый гнойный риносинусит», установленный на основании жалоб, анамнеза, объективного

осмотра (данные риноскопии – гной в среднем носовом ходе и/или в куполе носоглотки), типичной рентгенологической картины);

3. пациенты, выполняющие назначения педиатра (регулярный прием исследуемых препаратов и выполнение всех процедур исследования);
4. письменное информированное согласие на участие в исследовании, подписанное одним из родителей или законным представителем пациента;
5. согласие родителей пациентов, что в течение всего периода исследования ребенок не должен принимать пребиотики, пробиотики, синбиотики, сорбенты.

В ходе исследования предполагалось 4 визита:

Визит 1 (скрининговый) – после подписания информированного согласия пациенту был присвоен идентификационный скрининговый номер в порядке возрастания. Проводился сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр ребенка, антропометрия. Отдельно проведена оценка функционального состояния ЖКТ с учетом следующих симптомов: абдоминальная боль, вздутие живота и метеоризм, тошнота, диспепсия, частота опорожнения кишечника и консистенция стула.

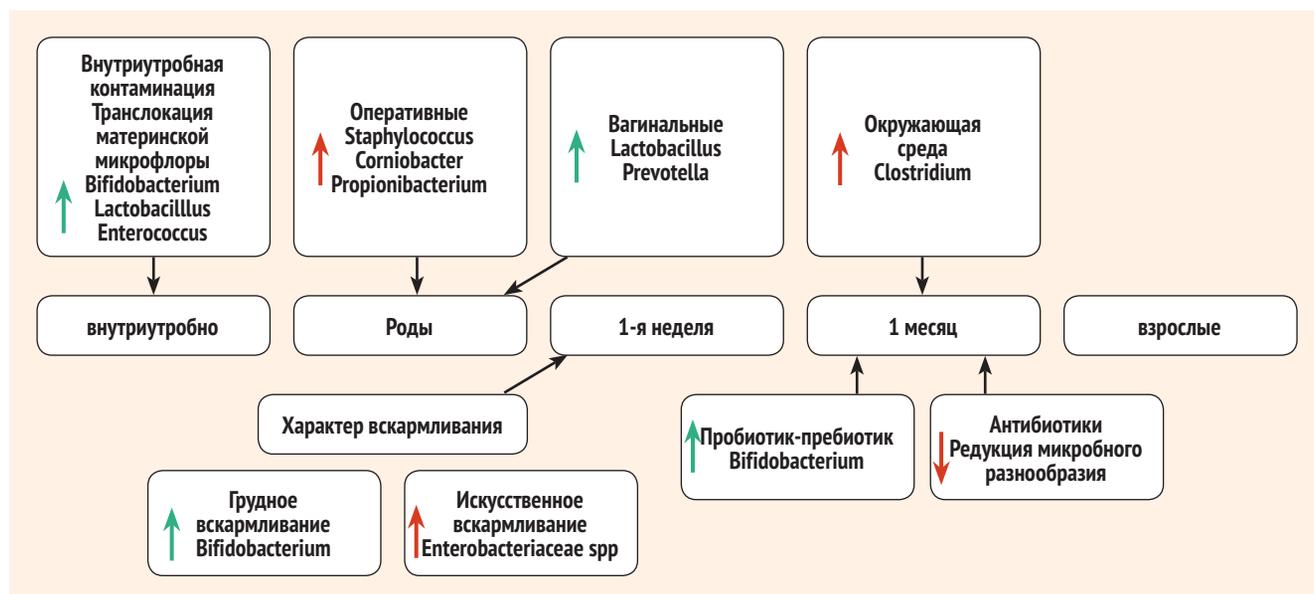
Визит 2 (окончание терапии) проводился после окончания антибактериальной терапии. В ходе визита проводился сбор жалоб, физикальный осмотр, термометрия, оценка функционального состояния ЖКТ, сопутствующей терапии.

Визит 3 (период наблюдения) осуществлялся через 2 недели после окончания антибактериальной терапии. Проводился сбор жалоб, физикальный осмотр пациента, термометрия, оценка симптомов функционального состояния ЖКТ.

Визит 4 (период наблюдения) проводился через 2 месяца после завершения курса антибактериальной терапии.

При каждом визите проводился сбор кала для проведения исследования – секвенирование гена 16s рРНК. ДНК выделяли из 180–220 мг замороженных образцов

**Рисунок 1.** Влияние основных факторов на формирование кишечной микрофлоры в разные возрастные периоды



**Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Средний возраст (лет)	6,16 ± 2,78		6,9 ± 3,24	
Пол:				
Мальчики	26	52	24	48
Девочки	24	48	26	52
<b>Сопутствующие заболевания:</b>				
СВД (ФКП, МАС)	7	14	14	28
Хр. гастродуоденит	1	2	1	2
ФН ЖКТ	4	8	4	8
Атопический дерматит	2	4	2	4
ЖДА	1	2	-	-
Нарушение питания, недостаточность питания, избыточный вес)	1	2	1	2
Миопия	4	8	1	2
День болезни	2,4 ± 0,91		2,34 ± 0,61	

фекалий с помощью коммерческого набора QIAmp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Германия). Для образцов, прошедших контроль качества, проводили подготовку библиотеки в соответствии с Metagenomic Sequencing Library Preparation Manual (Illumina). Секвенирование библиотек проводили на платформе MiSeq (Illumina).

Сравнительная характеристика детей, включенных в исследование, представлена в *таблице*.

Функциональное состояние ЖКТ оценивалось перед (1 визит) и после приема антибактериальной терапии (2 визит) и при динамическом наблюдении (через 2 недели и через 2 месяца после окончания антибактериальной терапии (3 и 4 визиты) по бальной системе по следующим критериям: абдоминальный синдром, метеоризм, вздутие живота, нарушение характера стула и симптомы диспепсии. Для оценки степени выраженности данных нарушений распределение проведено по бальной системе, где 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выражен симптом, 2 – умеренно выражен и 3 – сильно выражен.

Консистенция стула оценивалась по следующим критериям: 0 – жидкий, 1 – кашицеобразный, 2 – полуоформленный, 3 – оформленный. Для оценки частоты опорожнения кишечника использовали следующую градацию: 0 – до 3 раз, 1 – больше 4 раз в день, 2 – больше 5 раз в день, 3 – больше 7 раз в день.

По оценке функциональных нарушений ЖКТ у пациентов до приема антибактериальной терапии статисти-

чески значимые различия не были отмечены между группами по критериям абдоминальная боль ( $p = 0,157$ ), вздутие живота ( $p = 1,0$ ), метеоризм ( $p = 1,0$ ) и консистенция стула ( $p = 0,458$ ). Таким образом, на момент включения в исследования статистически значимых отличий между двумя исследуемыми группами не наблюдалось.

Мы оценили выраженность и частоту возникновения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта после проведенного курса антибактериальной терапии в группах (*рис. 2*).

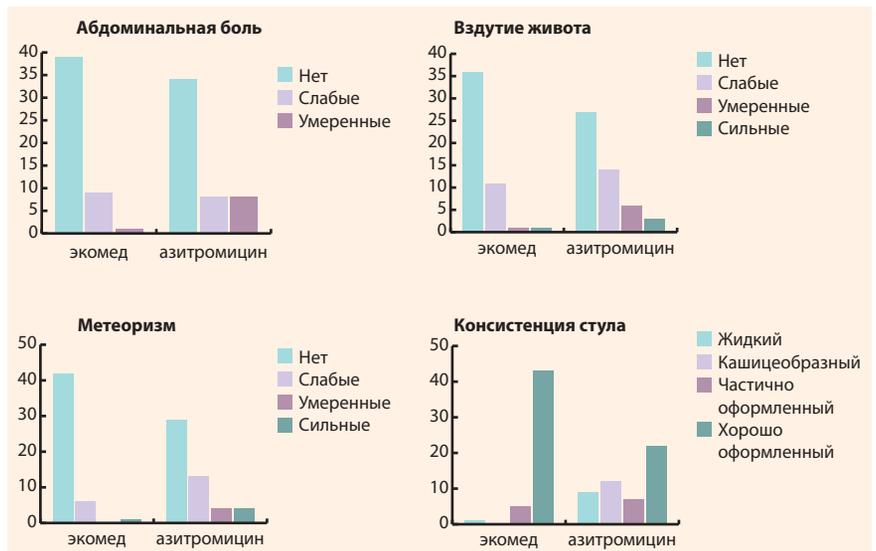
После курса антибактериальной терапии при оценке функциональных нарушений ЖКТ статистически достоверная разница между группами обнаружена по показателям метеоризм у 42% детей в группе азитромицин против 14,3% детей в группе Экомед ( $p = 0,002$ ), консистенция стула ( $p = 1,016E-06$ ), частота стула более 3 раз в день зарегистрирована у 28% детей группы азитромицин против 0% детей группы Экомед ( $p = 0,000042$ ).

На третьем визите (примерно через  $14 \pm 3$  дней после окончания терапии) статистически значимые отличия наблюдались только по консистенции стула – отклонения у 38% против 16,3% ( $p = 0,007$ ).

В основной группе пациентов через 2 месяца после окончания курса антибактериальной терапии слабо выраженная абдоминальная боль беспокоила 3 детей (6%), вздутие живота – 9 пациентов (18%) и метеоризм – 4 детей (8%). Нарушение характера стула в виде жидкого зарегистрировано только у 1 ребенка (2%), полуоформленного у 3 детей (6%) и кашицеобразный у 2 детей (4%). Нужно отметить, что учащение стула не отмечено ни у одного ребенка в основной группе за весь период наблюдения.

В контрольной группе пациентов на 4 визите слабо выраженная абдоминальная боль сохранялась у 4 детей (8%), вздутие живота – у 5 пациентов (10%) и метеоризм – у 8 детей (16%). Умеренно выраженное вздутие живота отмечалось у 2 детей (4%) и метеоризм – у одного пациента. Жалобы

**Рисунок 2. Выраженность функциональных нарушений ЖКТ после антибактериальной терапии в группах Экомед и азитромицин**



на жидкий стул предъявлял лишь один ребенок, кашицеобразный стул – 2 ребенка (4%) и полуоформленный стул сохранялся у 9 детей (18%) в контрольной группе (рис. 2, 3, 4). Таким образом, через 2 месяца после окончания антибактериальной терапии статистически значимых отличий между группами по исследуемым показателям найти не удалось.

При анализе изменений между визитами в группах обнаружено, что:

- по показателю «вздутие живота» достоверные отличия в обеих группах были зафиксированы от Визита 1 к Визиту 2 ( $p = 0,001$  для группы азитромицин,  $p = 0,049$  для группы Экомед), от Визита 1 к Визиту 3 ( $p = 0,008$  для группы азитромицин,  $p = 0,039$  для группы Экомед). При этом в группе Экомед наблюдалось более «сглаженное» течение «вздутия живота», поскольку в отличие от группы азитромицин не наблюдалось статистически значимых отличий от Визита 3 к Визиту 2, от Визита 4 к Визиту 2, и от Визита 4 к Визиту 3;
- по показателю «консистенция стула» достоверные отличия были получены только в группе азитромицин – от Визита 1 к Визиту 3 ( $p = 0,003$ ), от Визита 3 к Визиту 2 ( $p = 0,000$ ), от Визита 4 к Визиту 2 ( $p = 0,000$ ), и от Визита 4 к Визиту 3 ( $p = 0,004$ ). В группе Экомед изменение консистенции фекалий происходило незначимо.
- В группе Экомед изменение показателя «частота дефекации» происходило не значительно между визитами, в то время как в группе азитромицин достоверные отличия были получены только в группе азитромицин – от Визита 1 к Визиту 2 ( $p = 0,000$ ), от Визита 3 к Визиту 2 ( $p = 0,004$ ), от Визита 4 к Визиту 2 ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, Экомед достоверно снижает риски и степень выраженности расстройств со стороны ЖКТ (частота, характер стула, метеоризм), к примеру с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) снижает риск возникновения частоты стула более 3 раз в день.

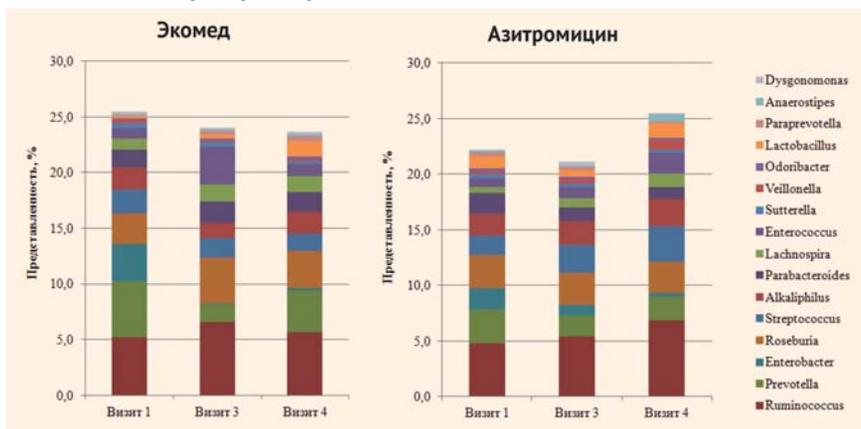
Анализ биоразнообразия кишечной микрофлоры по визитам внутри групп показал отсутствие статистически значимых отличий между визитами по семействам, родам и видам. Тем не менее средние значения и медианы по группе Экомед для родов и семейств имели тенденцию в сторону большего разнообразия на всех визитах за исключением видов.

С целью проведения определения статистически значимых изменений бактериального состава микробиоты были выбраны микроорганизмы со средней представленностью в образцах, хотя бы на одном визите более 0,1%. Кроме того, были отобраны микроорганизмы с частотой встречае-

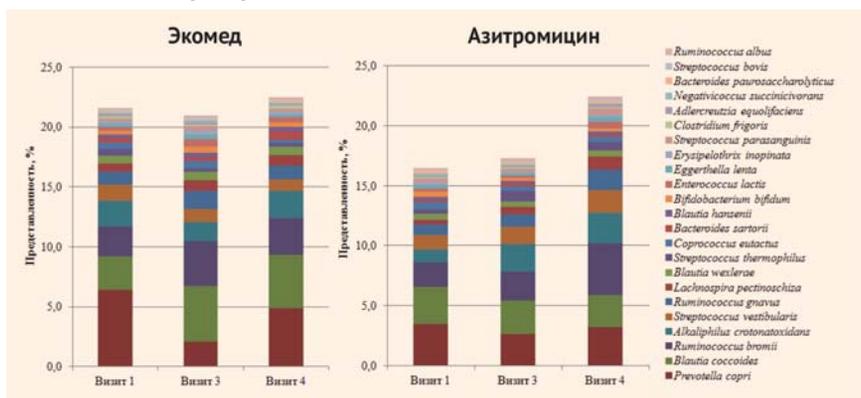
мости в группе для какого-либо визита равной или превышающей 30%. На основании последующего сравнения данных представленности отобранных вышеописанным методом микроорганизмов между визитами, а также при сравнении величин изменений представленности с учетом их направления в двух группах были определены следующие значимые роды: *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Enterobacter*, *Roseburia*, *Streptococcus*, *Alkaliphilus*, *Parabacteroides*, *Lachnospira*, *Enterococcus*, *Sutterella*, *Veillonella*, *Odoribacter*, *Lactobacillus*, *Paraprevotella*, *Anaerostipes*, *Dysgonomonas* (рис. 3), а также виды: *Prevotella copri*, *Blautia coccoides*, *Ruminococcus bromii*, *Alkaliphilus crotonatoxidans*, *Streptococcus vestibularis*, *Ruminococcus gnavus*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Blautia wexlerae*, *Streptococcus thermophilus*, *Coprococcus eutactus*, *Bacteroides sartorii*, *Blautia hansenii*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus lactis*, *Eggerthella lenta*, *Erysipelothrix inopinata*, *Streptococcus parasanguinis*, *Clostridium frigidis*, *Adlercreutzia equolifaciens*, *Negativicoccus succinicivorans*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*, *Streptococcus bovis/gallolyticus*, *Ruminococcus albus* (рис. 4). Анализ суммарной представленности показал, что препараты влияют на 20–25% от идентифицируемых родов микрофлоры кишечника (по анализу состава фекалий).

Анализ изменения представленности микроорганизмов показал наличие отличных профилей микробиоты на

**Рисунок 3.** Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов родов



**Рисунок 4.** Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов видов



фоне терапии препаратами азитромицин и Экомед. Наблюдаемые эффекты были разделены на несколько качественных направлений: ингибирование, стимулирование и сохранение микробиоты.

**Ингибирующий и стимулирующий эффект азитромицина.** Последний статистически достоверно ингибирует представленность родов *Enterobacter*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides*, а также видов *Coprococcus eutactus*, *Eggerthella lenta*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides paurosaccharolyticus* и *Negativicoccus succinicivorans*. В то же время зафиксировано увеличение представленности *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus albus*, рода *Streptococcus* и его видов *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus parasanguinis*, также *Alkaliphilus* и его вида *Alkaliphilus crotonatoxidans*, *Lachnospira* и его вида *Lachnospira pectinoschiza*, *Veillonella*, *Blautia wexlerae* и *Adlercreutzia equolifaciens*.

**Азитромицин** ингибирует представленность ( $p < 0,05$ ) рода *Prevotella* и его вида *Prevotella copri*, но стимулирует представленность ( $p < 0,05$ ) *Ruminococcus*, его вида *Ruminococcus bromii*, родов *Roseburia*, *Enterococcus* и его видов *Enterococcus lactis* и *Enterococcus durans*, *Lactobacillus*, *Anaerostipes*, *Parabacteroides* и видов *Blautia coccoides*, *Blautia hansennii*, *Bacteroides sartorii*, *Bifidobacterium bifidum*, *Eggerthella lenta* и *Erysipelothrix inopinata*.

На основании сравнения наличия ингибирующего и стимулирующего эффектов азитромицина и лактулозы были выявлены микроорганизмы, сохраняющиеся на фоне терапии Экомед в отличие от азитромицина. Терапия препаратом Экомед позволяет предотвратить значимое увеличение популяции родов *Streptococcus*, а также видов *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Bacteroides sartorii*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*, *Adlercreutzia equolifaciens* и *Ruminococcus gnavus*. Кроме того, препарат Экомед, в отличие от препарата азитромицин, не вызывает уменьшения представленности родов *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, а также видов *Coprococcus eutactus* и *Negativicoccus succinicivorans*.

Кроме обозначенных наблюдений, можно отметить, что *лактоза* не оказывает протективного действия на *Enterobacter* – к поздним визитам происходит достоверное ингибирование их представленности в обеих группах препаратов. В группе азитромицина зафиксировано подавление представленности родов *Enterobacter*, *Sutterella* и вида *Bifidobacterium bifidum* (*Bacteroides* в целом) микроорганизмов, что согласуется с данными о влиянии азитромицина на данные таксоны [12–14].

Представленность *Enterobacter* уменьшилась более чем в 3 раза в обеих группах. Данный род относится к комменсальной микрофлоре ЖКТ человека и может считаться патогенной только у пациентов со сниженной устойчивостью к инфекциям или с нарушениями иммунной системы [15, 16]. Поскольку в группе Экомед также наблюдается снижение средней представленности *Enterobacter*, то вероятнее всего этот эффект реализуется за счет прямого антибактериального действия азитромицина. При этом обращает на себя внимание тот факт, что

лактоза в составе препарата Экомед существенно не оказывала влияния на сохранение средней представленности рода и видов *Enterobacter*. Скорее всего, лактулоза не является основным питательным субстратом для бактерий из рода *Enterobacter*, что в той или иной степени подтверждается данными литературы [17].

В группе азитромицин регистрировалось подавление *Odoribacter*, которые являются анаэробными, кроме нижних отделов ЖКТ, колонизируют слизистую оболочку рта и могут вызывать неприятный запах (отсюда название), а также являются причиной абсцесса и пародонтита у человека. Также средняя представленность *Paraprevotella* уменьшалась в группе пациентов, получавших азитромицин, в отличие от группы Экомед к 4 визиту. Данный род является одним из наиболее доминирующих родов ЖКТ, при этом проявляет свойства условно-патогенных микроорганизмов. Основными метаболитами являются сукцинат и ацетат, утилизирует различные сахара. Известно, что повышенный уровень представленности этого микроорганизма связан с диетой, богатой крахмалом, сахарными зерновыми культурами и овощами, и вегетарианской диетой [18]. В нашем исследовании сохранение *Paraprevotella* в группе Экомед, возможно, связано со стимулирующим эффектом лактулозы в составе экомед.

В группе препарата Экомед происходит стимулирование роста *Ruminococcus* вероятно за счет вида *Ruminococcus bromii*. *Ruminococcus* утилизируют целлюлозу, продуцируют уксусную и молочную кислоты; кроме того, ферментируют лактулозу [21, 22].

В отличие от группы азитромицина в группе Экомед выявлено увеличение представленности рода *Lactobacillus* в образцах кала, собранных к 3 визиту. Пробиотические штаммы рода *Lactobacillus* являются нормальной микрофлорой ЖКТ человека; снижают уровень кишечных газов; проявляют противовоспалительное действие; снижают количество токсинов; стимулируют моторику кишечника, обладают способностью ферментировать лактулозу [23]. Основным метаболитом являются молочная кислота, бактериоцины, за счет чего и проявляются антибактериальные свойства этого рода. В нашем исследовании, несмотря на информацию из литературы об антибиотикочувствительности данных микроорганизмов, не наблюдается значимого уменьшения в средней представленности *Lactobacillus*, возможно, это связано с исходной низкой представленностью данного микроорганизма в исследуемой нами популяции, а также с устойчивостью данных микроорганизмов к азитромицину.

Среди всех рассмотренных биомаркеров, на которые влияет азитромицин, наибольший уровень значимости достигнут для рода *Streptococcus* и видов *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus bovis/gallolyticus*, а также рода *Alkaliphilus* и его вида *Alkaliphilus crotonatoxidans* – их представленность достоверно увеличивается на поздних визитах в группе азитромицина, и это подтверждается по достоверной разнице изменения процента представленности между препаратами. Так, по результатам когортного исследования у детей в возрасте от 2 до 7 лет, которые принимали азитромицин, также было зарегистрировано

повышение рода стрептококков [24]. Один из представителей рода *Streptococcus* – *Streptococcus bovis* обладает доказанными патогенными свойствами и высокой вероятностью негативных отдаленных последствий, два других могут подозреваться в проявлении патогенных свойств (*Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus vestibularis*), а для *Streptococcus thermophilus* в основном предполагается комменсальная роль, однако его копредставленность с другими указанными видами, скорее всего, связана с наличием перекрестной специфичности в отношении питательных веществ.

Особый интерес представляет подавление роста условно-патогенной микрофлоры в группе Экомед. Основной механизм ингибирования роста стрептококков опосредован через жизнедеятельность других микроорганизмов. Данное явление может быть реализовано разными путями. Во-первых, за счет конкуренции за субстрат. Несмотря на то что стрептококки способны в незначительной степени ферментировать лактулозу и другие вещества, другие бактерии содержат специальные ферменты, позволяющие утилизировать их более активно (например, альфа- и бета-галактозидазы). К ним относятся *лактобациллы*, *кloстpидии* [25], *Anaerostipes u Blautia* [26]. И действительно, в группе Экомед мы наблюдаем статистически значимый рост в частности *Lactobacillus* (Визит 3 ( $p = 0,03$ ) за счет присутствия пребиотического компонента в отличие от группы азитромицина. Во-вторых, существуют достаточно убедительные данные, что лактобациллы могут непосредственно ингибировать рост стрептококков, благодаря продуцированию таких метаболитов, как молочная кислоты, бактериоцины и др. [27–29].

Таким образом, у пациентов, которые принимали только азитромицин, через 60 дней пост-терапевтической фазы наблюдалось статистически значимое повышение оппортунистических патогенных бактерий, в числе которых были стрептококки и близкородственный им род *Veillonella*, проявляющий со стрептококками метаболические взаимодействия. Вероятнее всего, причиной тому стало подавление роста благотворных бактерий-антагонистов после введения азитромицина, а также способность стрептококков к более интенсивной, чем у других кишечных микроорганизмов, утилизации коротких углеводов, что позволяет им быстро расти в численности при относительно благоприятных условиях [30, 31]. При этом важно отметить, что сниженная способность ферментировать сложные углеводы (оставшейся частью микробного сообщества в группе азитромицина) является фактором предрасположенности к диарее [32]. Следовательно, пациенты в группе азитромицина становятся более уязвимыми к оппортунистическим инфекциям бактериальной природы ввиду плохой восстанавливаемости микробиоты по сравнению с группой лактулозы. Лактулоза в составе препарата Экомед поддерживает уровень популяции ферментирующих сложные углеводы микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочных жирных кислот (КЖК), играющих важную роль в поддержании гомеостаза кишечника [33], а также способствующих сдерживанию развития осмотической диареи и других

## ЭКОАНТИБИОТИКИ

### СОХРАНЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ




ЭКОАНТИБИОТИК	МНН	ДОЗИРОВКА
ЭкоКлав®	амоксциллин + клавулановая кислота + лактuloза	табл. п/о 375 мг №15
		табл. п/о 625 мг №15
		табл. п/о 1 000 мг №14
		пор. д/сусп. 156,25 мг/ 5 мл. №1
Азитромицин Экомед®	азитромицин + лактuloза	пор. д/сусп. 312,5 мг/ 5 мл. №1
		капс. 250 мг №6
		табл. 500 мг №3
		пор. д/сусп. 100 мг/ 5 мл. №1
		пор. д/сусп. 200 мг/ 5 мл. №1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

**ММ** 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

нарушений ЖКТ, в том числе степени дисбиоза в целом, а именно предотвращает падение представленности родов *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, видов *Coprococcus eutactus*, *Negativicoccus succinicivorans*. Также лактулоза в составе препарата Экомед позволяет сдерживать рост представленности условно-патогенной микрофлоры.

Таким образом, прием азитромицина вызывает нарушение состава кишечного микробиоценоза по критериям значимого отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, роста условно-патогенной микрофлоры.

■ В отличие от группы Экомед в группе азитромицина наблюдали значимое увеличение представленности условно-патогенных микроорганизмов рода *Streptococcus* ( $p=0.04$ ) и видов *Streptococcus vestibularis* ( $p = 0,03$ ), *Streptococcus bovis/gallolyticus* ( $p = 0,0005$ ) через 2 месяца после окончания антибиотикотерапии. Кроме того, в группе азитромицина наблюдали значимое уменьшение представленности полезной микрофлоры, а именно рода *Enterobacter*, а также родов *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, видов *Coprococcus eutactus*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*,

*Negativicoccus succinicivorans*, составлявших до 5% от общей представленности микрофлоры.

■ В группе Экомед зарегистрировано предотвращение роста условно-патогенной микрофлоры и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов. Лактулоза препятствует росту условно-патогенной флоры за счет конкурентного замещения утилизирующих ее микроорганизмов *Lactobacillus*, восстанавливая популяцию ферментирующих сложные углеводы и обладающих противовоспалительными свойствами микроорганизмов.

Экоантибиотик Экомед эквивалентен по противомикробной активности традиционному антибиотику азитромицину, но при этом превосходит его по профилю безопасности: сохранению баланса микрофлоры кишечника, снижению антибиотик-ассоциированной диареи на фоне применения антибиотика, благодаря входящему в состав Экомед пребиотика. Экомед – единственный среди Азитромицинов содержит пребиотик. Очень важно отметить тот факт, что применение Экомед позволяет избежать дополнительного назначения препаратов, поддерживающих микрофлору кишечника.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Khan I. Implication of Gut Microbiota in Human Health. *CNS & neurological disorders drug targets*, 2014, 13(8): 1325–33.
- Ubeda C et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus Domination of Intestinal Microbiota Is Enabled by Antibiotic Treatment in Mice and Precedes Bloodstream Invasion in Humans. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, 120(12): 4332–41.
- Kacmar J, Cheh E, Montagno A, and Peipert JF. A Randomized Trial of Azithromycin versus Amoxicillin for the Treatment of Chlamydia Trachomatis in Pregnancy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2001, 9(4): 197–202.
- Takahashi, Satoshi et al. Clinical Efficacy of a Single Two Gram Dose of Azithromycin Extended Release for Male Patients with Urethritis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2014, 3(2): 109–20.
- Tanaka S. et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2009, 56: 80–87.
- Fallani M et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 51: 77–84.
- Madan JC et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97: F456–F462.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2383–2400.
- Bulloch MN and Carroll DG. When One Drug Affects 2 Patients. *Journal of Pharmacy Practice*, 2012, 25(3): 352–67.
- Ubeda C and Pamer EG. Antibiotics, Microbiota, and Immune Defense. *Trends in Immunology*, 2012, 33(9):459–66.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006, 118: 511–521.
- Brenner DJ, Krieg NR. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology, Second Edition: Volume Two: The Proteobacteria, Part C*. Springer Science & Business Media. 2006.
- Wexler HM, Molitoris E, Molitoris D, and Finegold SM. In Vitro Activity of HMR 3004 (RU 64004) against 502 Strains of Anaerobic Bacteria. *Anaerobe*, 1999, 5(2): 65–68.
- Stock I and Wiedemann B. Natural Antibiotic Susceptibility of Enterobacter Amnigenus, Enterobacter Cancerogenus, Enterobacter Gergoviae and Enterobacter Sakazakii Strains. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2002, 8(9): 564–78.
- Barnes BJ, Wiederhold NP, Micek ST, Polish LB, and Ritchie DJ. Enterobacter Cloacae Ventriculitis Successfully Treated with Cefepime and Gentamicin: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(4): 537–42.
- Lupp C et al. Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe*, 2007, 2(3): 204.
- Oberhofer TR and Hajkowski R. Evaluation of Non-Lactose-Fermenting Members of the Klebsiella-Enterobacter-Serratia Division. II. Antibiotic Susceptibility. *American journal of clinical pathology*, 1970, 54(5): 726–32.
- Rani V, Gagan D, Singh RK, Palle K, and Yadav UCS. Oxidative Stress and Metabolic Disorders: Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Life sciences*, 2016, 148: 183–93.
- Băncescu G, Băncescu AA, Didilescu AC, & Constantinescu MV. Antimicrobial Susceptibility of Prevotella Isolates from Abscesses of Fascial Spaces of the Face and Neck. *Revista Română de Medicină de Laborator*, 2009, 17(4).
- Boyanova L, Kolarov R, Gergova G, Dimitrova L, and Mitov I. Trends in Antibiotic Resistance in Prevotella Species from Patients of the University Hospital of Maxillofacial Surgery, Sofia, Bulgaria, in 2003–2009. *Anaerobe*, 2010, 16(5): 489–92.
- Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные Принципы Диагностики И Фармакологической Коррекции. *Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum*, 2006, 8(2).
- Moore WE and Moore LH. Intestinal Floras of Populations That Have a High Risk of Colon Cancer. *Applied and environmental microbiology*, 1995, 61(9): 3202–7.
- Guerra-Ordaz AA et al. Lactulose and Lactobacillus Plantarum, a Potential Complementary Synbiotic to Control Postweaning Colibacillosis in Piglets. *Applied and environmental microbiology*, 2014, 80(16): 4879–86.
- Korpela K, Salonen A, Virta L et al. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nature communications*, 2016, 7: 10410.
- Hafez MM. Interference between Lactobacilli and Group A Streptococcus Pyogenes: An Expansion to the Concept of Probiotics. *ew Egyptian Journal of Microbiology*, 2007, 17(1): 262–84.
- Köll P. Characterization of Oral Lactobacilli as Potential Probiotics for Oral Health. *Oral microbiology and immunology*, 2008, 23(2): 139–47.
- Simark-Mattsson C, Jonsson R, Emilson C-G, and Roos K. Final pH Affects the Interference Capacity of Naturally Occurring Oral Lactobacillus Strains against Mutans Streptococci. *Archives of oral biology*, 2009, 54(6): 602–7.
- Van den Bogert B et al. Comparative Genomics Analysis of Streptococcus Isolates from the Human Small Intestine Reveals Their Adaptation to a Highly Dynamic Ecosystem. *PLoS one*, 2013, 8(12): e83418.
- Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Booijink CCGM et al. The Human Small Intestinal Microbiota Is Driven by Rapid Uptake and Conversion of Simple Carbohydrates. *The ISME journal*, 2012, 6(7): 1415–26.
- Young VB and Schmidt TM. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota. *Journal of clinical microbiology*, 2004, 42(3): 1203–6.
- Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, and Flint HJ. The Microbiology of Butyrate Formation in the Human Colon. *FEMS microbiology letters*, 2002, 217(2): 133–39.