

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, Н.Г. СУГЯН^{1,2}, к.м.н., И.В. БЕРЕЖНАЯ^{1,2}, к.м.н.

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

² Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Химкинская городская клиническая больница Московской области

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РОЛЬ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Эра антибиотиков началась в середине XX в., что привело к изменению основных взглядов на терапию инфекционных заболеваний и существенно увеличило продолжительность жизни человека – в среднем на 20–30 лет. Широкое бесконтрольное применение антибактериальных препаратов привело к развитию антибиотикорезистентности, а также множества нежелательных эффектов, одним из которых является диарея. В 6–7% случаев диарея обусловлена применением антибиотиков. Для профилактики диареи применяют пре- и пробиотики. Проведено неинтервенционное исследование оценки преимуществ препарата *Экомед* (порошок для приготовления суспензии, содержащий *азитромицин* 100 мг / 5 мл, производства ОАО «АВВА РУС» (Россия) в сочетании с *пробиотиком лактулозой*) в сравнении с *азитромицином без лактулозы* у детей с острыми бактериальными риносинуситами. 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 – $6,16 \pm 2,78$ года), которые получили препарат *Экомед* в течение 3-х дней; группу контроля – 50 детей (средний возраст – $6,9 \pm 3,24$ года), которые получили *азитромицин* в течение 3-х дней. Период наблюдения составил 2 месяца, за время наблюдения оценивалось состояние ЖКТ по таким симптомам, как метеоризм, вздутие живота, частота опорожнения и консистенция стула. Проводился забор фекалий на секвенирование гена методом 16s рРНК во время 4 визитов у детей обеих групп: визит 1 – до терапии, визит 2 – через 3 дня от старта терапии (окончание терапии), визит 3 – через 17 дней от старта терапии, визит 4 – через 60 дней от старта терапии. Проведенное исследование показало существенное отличие профилей микробиоты на фоне терапии препаратами *Азитромицин* и *Экомед*. Установлено, что общая доля микроорганизмов, подвергающихся воздействию препаратов, составляет порядка 20–25%. Применение *азитромицина* провоцирует развитие дисбиоза кишечника по критериям отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, а также по диагностическим признакам клинической симптоматики. Важным наблюдением является тот факт, что даже спустя 2 месяца дисбиотическое состояние не пришло в норму. Использование препарата *Экомед*, содержащего, помимо *азитромицина*, *лактозу*, позволяет снизить нарушения кишечной микробиоты под действием *азитромицина*. Главными достоинствами являются предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов на фоне терапии *азитромицином* и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов.

Ключевые слова: микробиота, био пленки, антибиотики, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, дети, побочные явления, отдаленные последствия, диарея, антибиотико-ассоциированная диарея, *азитромицин*, *экомед*, вздутие живота, частота опорожнения и консистенция стула, тошнота, рвота, *пробиотики*, *пребиотики*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, комбинация *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, моноштаммовые, мультиштаммовые пробиотики, экоантибиотики.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., N.G. SUGYAN^{1,2}, PhD in medicine, I.V. BEREZHNYAYA^{1,2}, PhD in medicine

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

² Children's City Outpatient Clinic No. 133 of the Moscow Department of Health

³ Khimki City Clinical Hospital of the Moscow Region

ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE. THE ROLE OF PRE- AND PROBIOTICS IN THE PREVENTION OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA

The era of antibiotics began in the mid-twentieth century, which resulted in changing the basic views on the treatment of infectious diseases and significantly increased the life expectancy among individuals on average by 20 to 30 years. The widespread uncontrolled use of antibacterial drugs has led to development of resistance to antibiotics and a number of adverse events, one of which is diarrhoea. Diarrhoea is caused by the use of antibiotics in 6–7% of cases. Pre- and probiotics are used to prevent diarrhoea. A study of the efficacy and safety of *Ecomed* (a powder to prepare a suspension containing 100 mg/5 ml azithromycin manufactured by AVVA RUS JSC (Russia) in combination with *prebiotics lactulose*) in comparison with *azithromycin without lactulose* was conducted in children with acute bacterial rhinosinusitis. A total of 100 patients were included in the study (50 boys and 50 girls) aged 3 to 14 years, who were divided into 2 groups: the main group consisted of 50 children (mean age 6.16 ± 2.78 years) who received *Ecomed* for 3 days; the control group of 50 children (mean age 6.9 ± 3.24 years) who received *azithromycin* for 3 days. The observation period was 2 months. During the observation period, the gastrointestinal tract state was evaluated for such symptoms as flatulence, bloating, frequency of bowel movements and consistency of feces. Feces were collected from children of both groups for gene sequencing by the 16s rRNA method during 4 visits: visit 1: before therapy, visit 2: 3 days after start of the therapy (end of the therapy), visit 3: 17 days after start of the therapy, visit 4: 60 days after start of the therapy. The study showed a significant difference between the microbiota profiles against the background of therapy with azithromycin and *Ecomed*. It was established that the total share of micro-organisms exposed to the drugs accounted for approximately 20–25%. The use of azithromycin provoked the development of intestinal dysbiosis according to the criteria for the deviation of the microbiota families, genera and species profile from the initial state, and according to the diagnostic signs of clinical symptomatology. An important observation was the fact that even after 2 months the dysbiotic state did not return to normal. The use of *Ecomed* containing a combination of azithromycin and lactulose reduced dysbiosis of the intestinal microbiota exposed to azithromycin. The main advantages were that opportunistic microorganisms had been prevented from growing against the background of azithromycin therapy and useful and other microorganisms had been preserved.

Keywords: microbiota, biofilms, antibiotics, antibacterial therapy, antibiotic resistance, children, side effects, long-term effects, diarrhoea, antibiotic-associated diarrhoea, azithromycin, *Ecomed*, bloating, frequency of bowel movements and consistency of feces, nausea, vomiting, prebiotics, probiotics, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, a combination of *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, monostrain, multi-strain probiotics, ecoantibiotics.

Нами проведено анкетирование врачей-педиатров по теме «Антибиотик-ассоциированная диарея» и уточнены вопросы, которые интересуют педиатров при обсуждении данной проблемы.

КАКИМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ ЧАЩЕ ВСЕГО СОПРОВОЖДАЕТСЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ?

Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих лечения детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Низкая эффективность антибиотикотерапии нередко обусловлена антибиотикорезистентностью. Известно, что бактерии образуют на поверхности кожи или слизистых сложные сообщества – биопленки, представляющие собой надклеточную систему, состоящую из бактериального сообщества и ассоциированного с бактериями внеклеточного полимерного матрикса [1]. Каждая из составных частей биопленки вносит свой вклад в формирование антибиотикорезистентности. Микроорганизмы, которые находятся в составе биопленки, отличаются от таковых, не связанных с биопленкой. Например, в составе биопленки микробы обладают повышенной устойчивостью к эффекторам иммунной системы, антибиотикам и дезинфектантам [2, 3]. Биопленочные бактерии способны выживать при воздействии антибиотиков в таких высоких концентрациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических дозировках препаратов [4]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 224 здоровых добровольцев оценивалось влияние макролидных препаратов (азитромицина и кларитромицина) на резистентность стрептококков, обитающих в ротоглотке. Доза азитромицина составляла 500 мг 1 р/сут в течение 3 дней; кларитромицина – 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней. У каждого пациента брали мазок из глотки. Через 4 дня после введения азитромицина и через 8 дней после введения кларитромицина средняя доля резистентных к макролидам стрептококков увеличивалась на 60,4% ($p < 0,0001$) и 51,9% ($p < 0,0001$) соответственно.

Кроме формирования антибиотикорезистентности другим нежелательным эффектом антибактериальной терапии является диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков, – антибиотико-ассоциированная диарея (ААД). Согласно определению (ВОЗ), ААД представляет собой три или более эпизодов жидкого стула за последние 24 ч на фоне приема антибиотика или в течение 8 недель после окончания курса терапии и регистрируется у 11–40% детей [5].

У ВСЕХ ЛИ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИБИОТИКИ, РАЗВИВАЕТСЯ ААД?

По данным различных эпидемиологических наблюдений, в среднем ААД развивается у 5–30% лиц, получающих антибиотик [6, 7]. К сожалению, имеющиеся статистические данные не отражают истинную распространенность ААД в

России, особенно у детей, поскольку до сих пор в педиатрии процветает диагноз «дисбактериоз кишечника».

Определены факторы риска развития ААД. В первую очередь это возраст. ААД чаще развивается у детей младше 6 лет и пациентов старше 65 лет. По сравнению со взрослыми у детей ААД имеет более острое начало после воздействия антибиотиков, но реже возникают осложнения (колэктомия, пребывание в отделении интенсивной терапии, длительная лихорадка и т. д.) [8].

Известно, что одним из существенных факторов риска развития ААД является пребывание в стационаре, особенно сопровождающееся проведением инвазивных вмешательств. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с включением 90 мальчиков, которым проводилось оперативное лечение по поводу гипоспадии, оценены частота развития ААД и течение послеоперационного периода. Пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек. В основной группе (G1) мальчики получали антибиотик с одновременным назначением пробиотика (*L. rhamnosus GG*). В контрольных группах дети получали только антибиотики (G2) или антибиотики одновременно с плацебо (G3 – 5% раствор глюкозы) за тот же период. Общая частота развития послеоперационной ААД составляла 33,3% (30/90) и была статистически ниже у пациентов **основной группы** по сравнению с таковой в **контрольных** ($p = 0,002$). Продолжительность ААД была значительно выше в контрольных группах по сравнению с продолжительностью в основной ($p = 0,001$). Установлено, что частота послеоперационных осложнений была значительно ниже в основной группе (по сравнению с G2 и G3 ($p = 0,001$)) [9].

ЕСТЬ ЛИ ДАННЫЕ ОБ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?

Среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые не обладали бы негативным действием на ЖКТ. В настоящее время появляется все больше данных об отдаленных последствиях антибактериальной терапии. Они стали доступны с появлением новых, современных методов расшифровки и анализа ДНК, в частности метода секвенирования, имеющего 99% достоверность. Обнаружено, что соотношение родов и видов бактерий строго индивидуально, но каждый вид симбионтных бактерий имеет свои, уникальные защитные или метаболические функции [10]. Младенчество и ранний возраст относятся к периодам наиболее интенсивного роста и развития всего организма, включая формирование микробиома, в т. ч. и желудочно-кишечного тракта.

В многоцентровом проспективном исследовании [11] с участием 1032 новорожденных выделены независимые факторы, влияющие на состав микробиоты кишечника младенца к возрасту 1 месяца жизни.

Выделены следующие факторы риска:

■ **тип родоразрешения:** обнаружен более высокий уровень бактероидов и лактобактерий и, напротив, значительно меньший уровень *C. difficile* при вагинальных родах по сравнению с таковым при оперативных родах;

■ **фактор «окружения» в неонатальном периоде:** продолжительное пребывание в стационаре способствовало более высокому уровню *C. difficile* в кале, при этом наиболее уязвимой группой были недоношенные дети, у которых в 64% случаев выявлялась колонизация *C. difficile*;

■ **медикаментозный фактор** оказал наиболее существенное влияние на формирование микробиоты младенца – назначение детям пероральных антибиотиков широкого спектра действия (преимущественно амоксициллина), а также антимикотиков (миконазола) на первом месяце жизни достоверно способствовало угнетению облигатной флоры (бифидобактерий и бактероидов). Установлено, что прием матерью антибиотиков (в течение последнего месяца перед родами), длительный безводный промежуток (более 24 ч), а также соблюдение диеты кормящей матери не влияют на видовой состав микрофлоры у детей к возрасту 1 месяца. В то же время длительность пребывания младенца в стационаре коррелировала с уровнем *C. difficile* в стуле у месячных детей;

■ **способ вскармливания** оказывает наибольшее действие на состав кишечной микрофлоры: обнаружены преобладание бифидобактерий при грудном вскармливании и одновременное снижение уровня гнилостной флоры (*E. coli*, *C. difficile*, *B. fragilis*).

После антибактериальной терапии вследствие изменения видового состава кишечной микробиоты у пациентов могут отмечаться отдаленные последствия антибиотикотерапии (в период от 6 месяцев до 5–10 лет) [12]. Одним из таких отдаленных последствий является повышенный риск развития впоследствии ожирения, что обусловлено снижением содержания бактерий семейства *Bacteroides* и повышением содержания бактерий семейства *Firmicutes*, за счет чего возникает нарушение метаболизма липидов. При этом ожирение может развиваться даже при полном соблюдении баланса питания [13].

Таким образом, отдаленные последствия антибактериальной терапии в отношении организма ребенка обусловлены изменением соотношения семейств, видов и родов бактерий желудочно-кишечного тракта, нарушением их баланса. Важно отметить, что:

- разнообразие видов микробиоты является более важным показателем, чем их численность;
- исчезающие виды и роды могут не восстанавливаться, происходит замещение другими родами и видами бактерий, в т. ч. и условно-патогенными.
- исчезновение метаболически важных родов микроорганизмов может повлечь развитие отдаленных негативных последствий.

ВОЗМОЖНО ЛИ УМЕНЬШИТЬ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОРГАНИЗМ РЕБЕНКА?

Текущие рекомендации по лечению ААД, созданные Американской гастроэнтерологической академией, разделены на **рекомендации для детей до 10 лет и старше 10 лет**. Рекомендуется прекратить прием антибиотика, и если *Clostridium difficile*-инфекция обнаруживается у

пациента старше 10 лет, **сразу начинать лечение метронидазолом** [14]. У детей с инфекциями *Clostridium difficile* в возрасте до 10 лет рекомендуется прекратить применение антибиотиков и проводить активную регидратацию. У детей ванкомицин является препаратом резерва, его нужно применять только при тяжелом течении заболевания или непереносимости метронидазола [15].

Использование препарата Экомед, содержащего, помимо азитромицина, лактулозу, позволяет снизить нарушения кишечной микробиоты под действием азитромицина. Главными достоинствами являются предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов на фоне терапии азитромицином и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов

Профилактика ААД сводится к приему **пре- и пробиотиков**, т. е. к воздействию на микробиом кишечника. В 2015 г. экспертная группа рекомендовала использовать *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* и комбинацию *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* для профилактики ААД [16]. Кохрановский систематический обзор включил 23 исследования, 3938 детей в возрасте от 2 недель до 17 лет из 15 различных стран и проведен с целью оценки роли пробиотиков в профилактике развития ААД [17]. Дети получали антибактериальную терапию с одновременным приемом разных пробиотиков – моноштаммовых и мультиштаммовых (*Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* или *Saccharomyces boulardii* отдельно или в комбинации), а в качестве контроля – плацебо, другие методы лечения (диосмектит) или вообще не получали терапию. Период наблюдения составил от 1 до 12 недель. В этом обзоре оценивали не только частоту возникновения ААД, но и вид пробиотика, его оптимальную дозировку, побочные эффекты (появление сыпи, тошноты, рвоты, повышенного газообразования, вздутия живота, болей в животе, запора, болей в груди, нарушения вкуса и снижения аппетита).

КАКИЕ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ?

Частота регистрации ААД в группе детей, получавших пробиотик, составляла 8% (163/1992) по сравнению с 19% (364/1906) в контрольной группе. Относительный риск составил 0,46 (95% ДИ от 0,35–0,61 по сравнению с альтернативной терапией, например, диосмектитом), плацебо или отсутствием лечения. Анализ переносимости терапии показал, что пробиотики, как правило, хорошо переносились, незначительные побочные эффекты возникали редко, не было выявлено существенных различий между исследуемыми группами. Большинство побочных эффектов были зарегистрированы в группе плацебо или при отсутствии лечения. Между группами не было установлено статистически значимой разницы в неблагоприятных событиях. Метаанализ 16 исследований (2455 участников),

которые оценивали нежелательные явления, не показал статистически значимых различий (ОР 0,00, 95% ДИ от -0,01 до 0,01). Побочные эффекты, о которых сообщалось в исследованиях, включают в себя: тошноту, метеоризм, боль в животе, запор, нарушение вкуса и аппетита.

ИМЕЛ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ВИД ПРОБИОТИКА?

Комбинированные результаты четырех исследований, где применяли *L. rhamnosus* (n = 611), были статистически значимыми по оценке частоты возникновения ААД (ОР 0,35, 95% ДИ от 0,22 до 0,56). Статистически сопоставимые результаты получены в отношении *Saccharomyces boulardii* (n = 1611) (ОР 0,40, 95% ДИ от 0,17 до 0,96). При сравнении данных групп статистически значимый результат не был получен (p = 0,07).

ИМЕЛА ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ДОЗА ПРОБИОТИКА?

Проводили сравнение дозы пробиотиков в исследуемых группах: <5 млрд КОЕ/сут против ≥ 40 млрд КОЕ/сут. Во всех исследованиях, где дети получали от 5 до 40 млрд бактерий или дрожжевых клеток, показано профилактическое действие пробиотиков. В исследованиях, где применяли высокие дозы (более 40 млрд КОЕ/сут), частота ААД составляла 8% по сравнению с 24% в группе пробиотика в меньшей дозе, плацебо или без лечения (RR 0,36, 95% ДИ от 0,26 до 0,51). Было установлено, что в среднем 1 млрд дополнительных КОЕ/сут увеличивает эффективность на 1,7% (95% ДИ от 1,5 до 1,9).

Таким образом, рекомендуется от 5 до 40 млрд КОЕ/сут для предотвращения развития ААД у детей, получающих антибиотики.

В 11 исследованиях изучали эффективность применения для профилактики ААД одноштаммового пробиотика, в других – комбинацию двух, трех и более пробиотических штаммов. Моноштаммовые пробиотики продемонстрировали такой же статистически значимый эффект в профилактике развития ААД (ОР 0,41, 95% ДИ от 0,28 до 0,62), как и пробиотики мультиштаммовые (ОР 0,52, 95% ДИ от 0,35 до 0,77). Между этими двумя группами результат был статистически незначимым (p = 0,44). Однако несмотря на то, что систематический обзор показал эффективность некоторых пробиотиков в профилактике развития ААД, преждевременно делать выводы о том, насколько эффективны и безопасны другие пробиотические штаммы для предотвращения ААД.

КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ААД?

Для профилактики ААД можно использовать **пребиотики** – вещества немикробного происхождения, селективно стимулирующие рост, метаболическую активность и размножение собственной нормальной микрофлоры человека. **Пребиотики** – это диетические вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов или олигосахаридов). Наиболее известными пребиотика-

ми являются олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды, лактулоза. **Лактулоза** является наиболее изученным пребиотиком. Она представляет собой синтетический дисахарид, который угнетает активность гнилостной микрофлоры, создавая кислую среду в просвете толстой кишки. На сегодняшний день все большую популярность приобретают **экоантибиотики** – новые уникальные препараты, разработка российских и швейцарских ученых. В состав экоантибиотиков помимо антибиотика входит пребиотик – лактулоза в пребиотической дозе. Использование экоантибиотиков благодаря компоненту, обеспечивающему стимуляцию комменсальной микрофлоры, может снизить губительное действие антибиотика на полезную флору и предотвратить нарушение микробиоценоза.

На кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ проведено неинтервенционное исследование оценки преимуществ препарата *Экомед* (порошок для приготовления суспензии, содержащий *азитромицин* 100 мг / 5 мл производства ОАО «АВВА РУС» (Россия) в сочетании с *лактuloзой*) в сравнении с *азитромицином без лактулозы* у детей с острыми бактериальными риносинуситами. 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 ± 2,78 года), которые получили препарат *Экомед* в течение 3-х дней; **группу контроля** – 50 детей (средний возраст – 6,9 ± 3,24 года), которые получили *азитромицин* в течение 3-х дней.

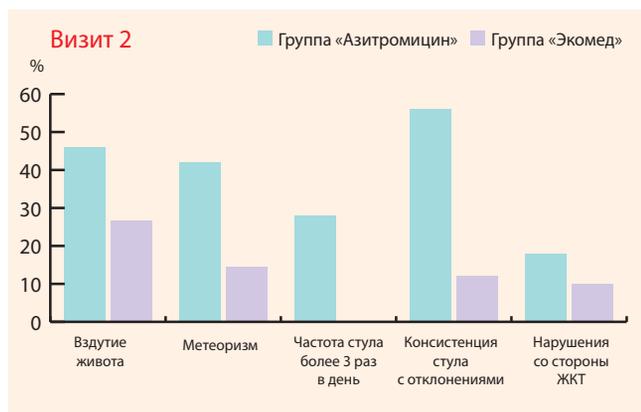
Период наблюдения составил 2 месяца, за время наблюдения оценивалось функциональное состояние ЖКТ по симптомам: метеоризм, вздутие живота, частота опорожнения и консистенция стула и отбор биоматериала на секвенирование гена методом 16s рРНК на четырех визитах в каждой из групп препаратов:

- визит 1 – до терапии;
- визит 2 – через 3 дня от старта терапии (окончание терапии);
- визит 3 – через 17 дней от старта терапии;
- визит 4 – через 60 дней от старта терапии.

Сбор фекалий проводился в чистую пробирку. Фекалии замораживали при температуре минус 20 °С. Далее образцы отправляли в лабораторию AVVA Pharmaceuticals LTD в замороженном состоянии при соблюдении температурного режима. ДНК выделяли из 180–220 мг замороженных образцов 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).

Согласно результатам обработки данных по безопасности в течение всего периода наблюдения в группе азитромицин по сравнению с группой Экомед наблюдались статистически значимые отличия на Визите 2 к педиатру по всем оцениваемым критериям: вздутие живота

Рисунок 1. Данные по частоте нежелательных явлений (% пациентов), зарегистрированных на визите 2 к врачу-педиатру



($p = 0,044$), метеоризм ($p = 0,002$), нарушения частоты опорожнения ($p = 0,000042$) и консистенции стула зарегистрированы меньше в основной группе Экомед (рис. 1).

На третьем визите к педиатру (примерно через 17 дней после окончания терапии) статистически значимые отличия наблюдались только по консистенции стула ($p = 0,007$). В группе Экомед риск возникновения частоты стула более 3 раз в день отмечался в 2 раза меньше, чем в группе азитромицин.

Анализ изменения биоразнообразия по визитам внутри групп показал отсутствие статистически значимых отличий между визитами по семействам, родам и видам микрофлоры. Оценка суммарной представленности показала, что препараты влияют на 20–25% от общего числа микрофлоры кишечника (по анализу состава фекалий).

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 встречаемости 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. 2), 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 frigidum*, *Adlercreutzia equolifaciens*, *Negativicoccus succinicivorans*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*, *Streptococcus bovis/gallolyticus*, *Ruminococcus albus* (рис. 3). Анализ суммарной представленности показал, что препараты влияют на 20–25% от общего числа микрофлоры кишечника (по анализу состава фекалий).

Анализ изменения представленности микроорганизмов показал наличие отличных профилей микробиоты на фоне терапии препаратами азитромицин и Экомед.

Рисунок 2. Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов родов

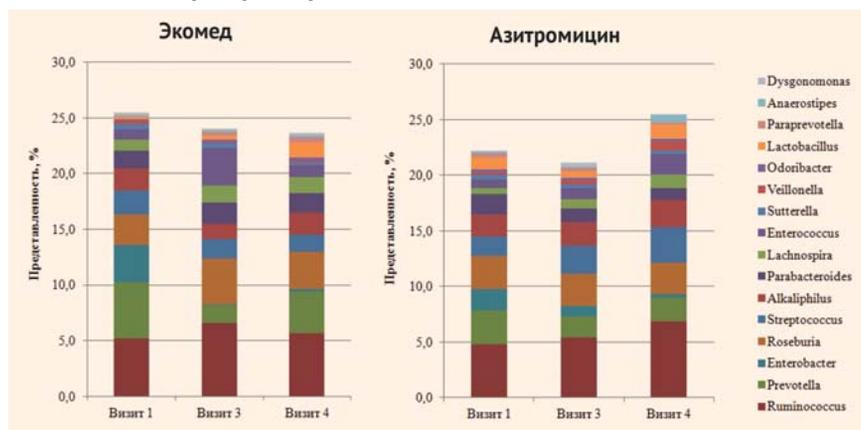
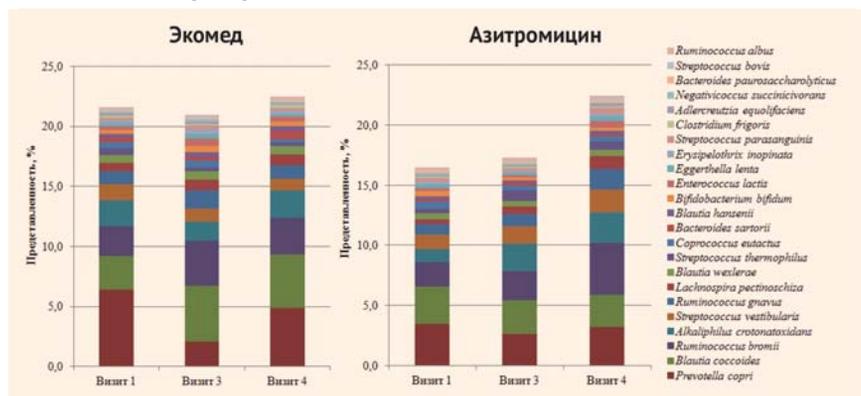


Рисунок 3. Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов видов



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*, *клубитридии* [18], *Anaerostipes u Blautia* [19].

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. [20-22].

Таким образом, в данной работе нами проведена сравнительная оценка переносимости препаратов азитромицин и Экомед (комбинация азитромицина и лактулозы) у детей в возрасте 3–14 лет с острым бактериальным риносинуситом. Исследование показало существен-

ное отличие профилей микробиоты на фоне терапии препаратами азитромицин и Экомед. Наблюдаемые эффекты были разделены на несколько качественных направлений: **ингибирование, стимулирование и сохранение микробиоты**. Установлено, что общая доля микроорганизмов, подвергающихся воздействию препаратов, составляет порядка 20–25%. По результатам анализа можно сделать вывод о том, что применение азитромицина вызывает дисбиоз кишечника по критериям отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, а также по диагностическим признакам клинической симптоматики. Важным наблюдением является тот факт, что даже спустя 2 месяца дисбиотическое состояние не пришло в норму. Прием азитромицина вызывает нарушение микробиоты кишечника по критериям значимого отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, рост условно-патогенных микроорганизмов, а также по диагностическим признакам клинической симптоматики.

Использование препарата Экомед, содержащего помимо азитромицина лактулозу, позволяет снизить нарушения кишечной микробиоты под действием азитромицина. Главными достоинствами являются предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов на фоне терапии азитромицином и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение. *Журн микробиол*, 2011, 1: 101-108.
2. Бехало В.А., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок. *Журн Микробиол*, 2010, 4: 97-105.
3. Peeters E, Nelis HJ, Coenye T. Evaluation of the efficacy of disinfection procedures against *Burkholderia cenocepacia* biofilms. *J Hosp Infect*, 2008, 70: 361-368.
4. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15: 167-193.
5. Turck D, Bernet J-P, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, Bloch K. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2003, 37(1): 22-26.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 2002, 346: 334-339.
7. Barakat Maha, El-Kady Zeinab, Mostafa Mohamed, Naglaa Ibrahim and Hamdy Ghazaly. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *JPGN*, 2011 Jan, 52(1).
8. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(11): 3078-3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
9. Esposito C, Roberti A, Turrà F, Cerulo M, Severino G, Settini A, Escolino M. Frequency of Antibiotic-Associated Diarrhea and Related Complications in Pediatric Patients Who Underwent Hypospadias Repair: a Comparative Study Using Probiotics vs Placebo. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2017 Sep 4. doi: 10.1007/s12602-017-9324-4.
10. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on human gut microbiota, as revealed by 16s rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2383-2400.
11. 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 Aug, 118(2): 511-521.
12. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis, Thomas Greiner and Fredrik Backhed Sahlgrenska Center for Cardiovascular and Metabolic Research/Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg, S-413 45 Gothenburg. *Sweden Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2011 April, 22(4).
13. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts ICW. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *The Journal of Pediatrics*, 2016. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.015.
14. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(4): 478-498. quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
15. Schutze GE, Willoughby RE, Committee on Infectious Diseases, & American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 196-200.
16. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, Brandt LJ. Recommendations for Probiotic Use – 2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2015, 49(Suppl 1): 69-73.
17. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pe-diatric antibiotic-associated diarrhea a. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 12: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
18. 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.
19. Köll P. Characterization of Oral *Lactobacilli* as Potential Probiotics for Oral Health. *Oral microbiology and immunology*, 2008, 23(2): 139–47.
20. 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.
21. 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.
22. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Boonjink 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.