

Т.И. ГАРАЩЕНКО^{1,2}, д.м.н., профессор, М.В. ЛЕВИТСКИЙ³, В.В. ЕЖОВА³, Н.В. ЧЕКУНОВ³, Е.С. КОСТРЮКОВА⁴, к.б.н.

¹ НКЦО ФМБА России

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ФУВ, кафедра оториноларингологии

³ Детская городская поликлиника №91, Москва

⁴ НИИ физико-химической медицины ФМБА

ВОЗМОЖНОСТИ БЕЗОПАСНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ СРЕДНИХ ОТИТАХ У ДЕТЕЙ

Острый отит у детей – важная медико-социальная проблема, актуальность которой обусловлена широким распространением этого воспалительного заболевания среди детей младшего, дошкольного и среднего возраста. Отит часто сопровождается нарушением слуховой функции, а в случае перехода в хроническую форму чреват развитием тугоухости. В свою очередь, тугоухость в детском возрасте ведет к нарушению формирования речи и проблемам с социализацией ребенка [1].

Ключевые слова:

отит

дети

антибиотикотерапия

выбор препарата

амоксциллин/клавуланат

лактоулоза

экоантибиотики

Экоклав

В общей популяции средние отиты составляют около 50% всех заболеваний уха, а среди детского населения – 70%. При этом отмечаются следующие закономерности: у новорожденных острый средний отит (ОСО) встречается достаточно редко (5%), но протекает значительно тяжелее. Отит у новорожденных имеет затяжной характер, склонен к распространению за пределы полости среднего уха, часто развивается латентный отит.

Причины частого развития ОСО в детском возрасте – присущая данной возрастной группе незрелость защитных иммунных механизмов, анатомо-физиологические особенности строения среднего уха, короткая, широкая и зияющая слуховая труба (норма в детском возрасте), что, с одной стороны, дает преимущества в отношении вентиляции полости среднего уха, а с другой – открывает доступ как инфекции из носоглотки, так и рефлюктанту при наличии гастроэзофагеального или внепищеводного рефлюкса [10, 11]. Возрастная незрелость структур системы врожденного иммунитета предопределяет склонность к вирусным инфекциям, особенно у группы часто болеющих детей, для которых характерна недостаточность одновременно в двух-трех ведущих звеньях иммунитета.

По данным российских ученых [1, 6], на первом году жизни хотя бы один раз ОСО болеют 3% детей, а к 5 годам – 20%. Определенную роль в развитии ОСО также играет неспособность ребенка самостоятельно опорожнять нос от накопившейся слизи и наличие аденоидных вегетаций.

ОСО может также осложнять течение таких детских инфекций, как корь, скарлатина, краснуха, коклюш, дифтерия, тиф и туберкулез.

Изменения барометрического давления (высота, глубина) также могут приводить к развитию ОСО.

Поскольку главные возбудители ОСО – пневмококки и гемофильные палочки, это необходимо учитывать при эмпирическом выборе антибиотика. Несмотря на то что этиология отитов не связана с клинической картиной заболевания, ОСО, вызванные пневмококками, протекают тяжелее и чаще сопровождаются осложнениями.

Согласно многочисленным исследованиям, проведенным в нашей стране, наиболее вероятными возбудителями отитов являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* и *M. catarrhalis*, несколько реже – *S. viridans*, *St. aureus*, *S. epidermidis* и анаэробы. В Центральной части России у *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных при ОСО, сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином: 97,0% штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к амоксициллину, 100% – к амоксициллину/клавуланату и цефуросиму; 98% штаммов *H. influenzae* чувствительны к амоксициллину, 100% – к амоксициллину/клавуланату и цефуросиму [1]. Поэтому стартовым препаратом для лечения ОСО у детей остается амоксициллин и *амоксициллин/клавуланат*.

Альтернативы антибактериальной терапии (АБТ) при острых бактериальных средних отитах нет. АБТ назначается всем детям до 6 мес. независимо от тяжести клинических проявлений, а при подозрении на ОСО – даже в том случае, когда нет полной уверенности в точности диагноза. Детям от 6 мес. до 2 лет АБТ назначается в случае точно установленного диагноза. Постановке точного диагноза способствуют следующие критерии:

Острое, внезапное появление симптомов ОСО (в большинстве случаев этому предшествует ОРВИ).

Наличие жидкости в полостях среднего уха. Отоскопически определяется выбухание барабанной перепонки, ограничение или отсутствие ее подвижности (импедансометрия подтверждает этот признак), оторея.

Отоскопически (оптическая пневмоотоскопия) выявляются гиперемия барабанной перепонки, в клинике преобладает выраженная боль, нарушение поведения во сне, при кормлении.

Снижение слуха, выявляемое при аудиометрии, камертональном исследовании (у детей старшего возраста).

Детям от 6 мес. до 2 лет при сомнениях в диагнозе назначают общее наблюдение в течение 72 ч и отоскопически оценивают динамику ОСО на фоне симптоматической терапии (обезболивающие – системные и топические, сосудосуживающие препараты, местная терапия – ингаляции, компрессы на ухо). У детей старше 2 лет диагностика ОСО наиболее успешна, т. к. их коммуникативные возможности позволяют им четко показывать больное ухо, дети этого возраста активно участвуют в процессе лечения.

К наиболее тяжелым нежелательным последствиям антибиотикотерапии у детей раннего возраста относятся расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея), которые встречаются у 16% больных [9]. Если учесть, что в симптомокомплексе отита у детей младшего возраста нередко уже присутствуют расстройства со стороны ЖКТ (рвота, диарея, задержка стула, кишечные колики), то к выбору стартового антибиотика следует относиться с особой ответственностью. Это связано с тем, что усиление диарейного синдрома у детей с ОСО на фоне приема антибиотиков вынуждает врача перейти на парентеральную форму АБТ, которая может проводиться у детей только в условиях стационара в соответствии с регламентирующими документами. Соответственно, непродуманный выбор стартового антибиотика даже в случае среднетяжелого неосложненного среднего отита, который может и должен лечиться амбулаторно, потребует изменения уровня оказания медицинской помощи, а именно госпитализации со всеми возможными последствиями и необоснованными экономическими затратами на лечение ОСО.

При этом до 20% случаев диареи могут быть обусловлены избыточным ростом *S. difficile* на фоне угнетения нормальной неспорообразующей анаэробной микрофлоры толстого кишечника. Makins и соавт. (2009) указывают, что при развитии токсического мегаколона, псевдомембранозного колита велика вероятность сепсиса, перфорации кишечника, что в ряде случаев приводит к летальному исходу. Вероятность развития псевдомембранозного колита относительно велика при применении пенициллинов, фторхинолонов, линкозамидов [8].

Злоупотребление антибиотиками не только приводит к нарушению естественной микрофлоры кишечника, но и увеличивает риск развития заболеваний кишечника в среднем на 50%. Так, у 12% пациентов, которым ставится диагноз «язвенный колит» или «болезнь Крона», в анамнезе отмечен прием в течение последних двух лет более трех видов антибиотиков. На каждые 20 пациентов, которым прописывались антибактериальные препараты, приходится один случай язвенного колита [10]. Следует учесть, что в 95% случаев детям при простуде назначается несколько лекарственных препаратов, и на долю антибиотиков приходится 60%. Только на прием аминопенициллина у 29% детей развиваются такие реакции, как рвота, понос, сыпь [2, 3].

Антибиотики, применяемые для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, одновременно поражают полезные бактерии, находящиеся в толстом кишечнике, в частности *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, которые не только необходимы для адекватного пищеварения, детоксикации, абсорбции, выработки витаминов, гормонов, предотвращения рака, но и входят в состав первой линии защиты против патогенной микрофлоры. Элиминация симбиотических бактерий создает предпосылки к развитию устойчивых дрожжевых инфекций, нарушению нормального биоценоза по всему желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), начиная с орофарингеального кандидоза с извращением вкуса до антибиотик-ассоциированной диареи с размножением *S. difficile* в кишечнике [4]. Возрастает вероятность колонизации верхних дыхательных путей и ЖКТ высокоvirulentными *St. aureus* с множественной лекарственной устойчивостью [2].

По данным опроса 5 978 специалистов из 35 городов РФ, проблема диспептических и дисбиотических расстройств актуальна для 100% терапевтов, 84% педиатров, 97% гастроэнтерологов и 56% оториноларингологов.

Российскими учеными созданы новые препараты, представляющие комбинацию пребиотика в инновационной форме – лактулозы ангидро – с антибиотиками разных классов. Эти препараты обладают такой же биоэквивалентностью, что и оригинальный антимикробный препарат

Невозможность отказа от антибиотиков при инфекциях с высоким риском серьезных септических осложнений, в т. ч. при таких заболеваниях, как отиты, синуситы (особенно у детей младшего возраста), заставила пойти по другому пути. Совершенно новое направление в снижении нарушений со стороны ЖКТ на фоне применения *амокцициллина/клавуланата* связано с введением в структуру лекарственной формы добавочного компонента, например пребиотика. Эта субстанция должна усиливать рост нормальной анаэробной микрофлоры кишечника, сдерживая развитие дисбиотических расстройств, препятствуя избыточному росту *S. difficile*.

Российскими учеными созданы новые препараты, представляющие комбинацию пребиотика в инновационной форме – лактулозы ангидро – с антибиотиками разных классов. Эти препараты обладают такой же биоэквивалентностью, что и оригинальный антимикробный препарат. Лактулоза в кристаллической форме ангидро отличается высочайшей степенью очистки по сравнению с обычной лактулозой в сиропе. Важно, что лактулоза в пребиотических дозах не взаимодействует со структурой антибиотика и, соответственно, не влияет на его фармакокинетику и клиническую эффективность. Введение лактулозы способствует нарастанию концентрации бифидобактерий и лактобактерий в толстом кишечнике, при этом колония бифидобактерий увеличивается в тысячу раз, что

приводит к повышению иммунитета [5, 7]. Экоантибиотики представлены в наиболее востребованных группах антибиотиков, таких как аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, макролиды, фторхинолоны.

Нами было проведено исследование в Детской городской поликлинике №91 Департамента здравоохранения г. Москвы, являющейся базой кафедры оториноларингологии ФУВ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (зав. кафедрой – профессор Н.А. Дайхес).

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата Экоклав® в сравнении с препаратом амоксициллин/клавуланат при приеме по эквивалентной схеме в терапии детей с диагнозом одно- или двусторонний ОСО средней или тяжелой степени, а также оценка влияния препаратов Экоклав® и амоксициллин/клавуланат на индигенную (здоровую) микрофлору кишечника.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинической картины острого отита в момент обращения с учетом состояния ЖКТ и оценить эти изменения в динамике.
2. Провести лабораторные микробиологические исследования носоглотки, глотки, кишечника на разных этапах лечения в группах сравнения.
3. Провести в группах сравнения инструментальные исследования, подтверждающие эффективность антибиотиков, комбинированных с лактулозой ангидро, на течение отита и состояние ЖКТ.

Экоантибиотики представлены в наиболее востребованных группах антибиотиков, таких как аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, макролиды, фторхинолоны

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное открытое рандомизированное исследование было проведено на 60 пациентах в возрасте от 3 до 5 лет. Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек.

Микробиологическое исследование слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки проводилось у 26 человек каждой группы.

Пациенты основной группы получали экоантибиотик Экоклав® (амоксициллин/клавуланат + лактулоза ангидро) в течение 7 суток в дозе 45 мг/кг массы тела в сутки за 2–3 приема. В исследовании применялась детская форма Экоклава (порошок для приготовления суспензии, содержащий 250 мг амоксициллина + 62,5 мг клавулановой кислоты/5 мл), разрешенная к применению у детей с первых дней жизни. Пациенты контрольной группы получали амоксициллин/клавуланат (порошок для приготовления суспензии 156 мг/5 мл) по стандартной схеме. Всем детям диагноз отита устанавливали на основании данных анамнеза, наличия жалоб, результатов оптической ото-скопии.

В исследовании участвовали две группы специалистов – оториноларингологи, к которым непосредственно обращались дети с ОСО, и врачи-гастроэнтерологи окружного диагностического центра ЮАО г. Москвы (зав. отделением – В.В. Ежова).

Использовались дополнительные инструментальные исследования:

- импедансометрия;
- исследование акустического рефлекса;
- отоакустическая эмиссия;
- аудиометрия (по показаниям).

Всем пациентам проводили микробиологические исследования:

- посевов из носоглотки, взятых под контролем риноскопа (диаметр 2,7 мм, угол обзора 30°, Eleps, Россия), пробы брались из глубоких отделов устья глоточного отверстия слуховой трубы сверхтонкими тампонами;
- посевов из ротоглотки.

Исследования проводили в день обращения, на 7–10-й день и на 30-й день от начала лечения.

Гастроэнтерологами до начала исследования проводилась анамнестическая оценка состояния ЖКТ всех пациентов, по показаниям производилось обследование в соответствии с медицинскими стандартами (микробиологическое исследование кала с определением антибиотико- и фагочувствительности на 1-е и 7-е сутки от начала лечения).

Для объективной оценки переносимости препарата в перечень исследований были включены также и инструментальные методы исследования – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), УЗИ брюшной полости, уреазный тест.

Новое направление в снижении нарушений со стороны ЖКТ на фоне применения амоксициллина/клавуланата связано с введением в структуру лекарственной формы добавочного компонента, например пребиотика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние антибиотикотерапии на состояние ЛОР-органов

В группе препарата Экоклав® было 27 детей с острым катаральным средним отитом среднетяжелого течения, 3 ребенка – с гнойным перфоративным отитом тяжелого течения (90 и 10% соответственно). В группе препарата амоксициллин/клавуланат – 26 детей с катаральным отитом и 4 – с гнойным перфоративным отитом (86,7 и 13,3% соответственно).

При инструментальном исследовании (импедансометрии) 26 больных основной группы (Экоклав®) было установлено, что у 76,9% пациентов присутствовал экссудат (тип В). Дисфункция слуховой трубы отмечалась у 23,1% (тип С). При этом акустический рефлекс не регистрировался у 80% детей. Не прошли тест отоакустической эмиссии 56% детей. Из 16 детей, которым было предпринято аудиометрическое исследование, тугоухость первой степени диагностировалась у 75%, второй степени – у 6,25%, у 18,75% пациентов слух был в норме.

Таблица 1. Микрофлора носоглотки и ротоглотки на различные сроки от начала АБТ

Микроорганизмы	Доля пациентов, у которых были выявлены различные возбудители, %					
	Экоклав®			Амоксициллин/клавуланат		
	1-й день	7-й день	30-й день	1-й день	7-й день	30-й день
Микрофлора носоглотки						
<i>S. pneumoniae</i>	27%	0%	0%	35,7%	0%	0%
<i>H. influenzae</i>	46,2%	0%	0%	35,7%	0%	0%
<i>M. catarrhalis</i>	11,5%	0%	0%	17,8%	3,57%	0%
<i>St. aureus</i>	7,70%	0%	26%	3,57%	3,57%	35,7%
Микрофлора ротоглотки						
<i>S. pneumoniae</i>	3,8%	0%	0%	3,5%	0%	0%
<i>H. influenzae</i>	19,2%	0%	0%	10,7%	3,5%	0%
<i>St. aureus</i>	15,5%	0%	27%	17,90%	10,70%	35%

Соответственно, в группе сравнения (амоксициллин/клавуланат) исследования были выполнены у 28 детей. У 63,3% пациентов отмечалось наличие экссудата, а дисфункция у 20%; 16,7% детей имели тип А. Акустический рефлекс не регистрировался у 28,6% детей. Не прошли тест отоакустической эмиссии 37,9% больных. Тугоухость первой степени диагностировалась у 4 из 7 обследованных детей (по данным аудиометрии).

Таким образом, обе группы по основным параметрам клиники отита, возрастным и половым показателям были практически идентичны.

По завершении 7-дневного курса антибиотикотерапии при контрольном обследовании 26 пациентов группы Экоклав® наличие экссудата (тип В) выявлено у 14% детей, дисфункция слуховой трубы (тип С) определялась у 38,4%, нормализация слуха, по данным импедансометрии, была отмечена у 46,1% детей. Отсутствие акустического рефлекса наблюдалось только у 19% детей. А тест отоакустической эмиссии прошли 84,4%, не прошли, соответственно, 15,6%. Слух нормализовался у 86% детей (по данным аудиометрии).

При обследовании через 7 дней 26 пациентов группы амоксициллин/клавуланат наличие экссудата в ухе (тип В) регистрировалось у 7,7% детей, дисфункция слуховой трубы (тип С) была выявлена у 50%, нормализация слуха, по данным импедансометрии, была отмечена у 43,3% детей. Отсутствие акустического рефлекса наблюдалось у 11,5% детей. Тест отоакустической эмиссии прошел 91%, не прошли 8% пациентов. Из 18 обследованных слух нормализовался у 88% детей (по данным аудиометрии).

Обследование 26 больных основной группы было проведено на 30-е сутки после начала лечения. Экссудат в ухе сохранялся у 11,5% детей, дисфункция слуховой трубы наблюдалась у 7,7%. Нормализация слуха – тип А – отмечалась у 88,8% детей. Акустический рефлекс отсутствовал у 15,3%, тест отоакустической эмиссии прошли все пациенты. По данным аудиометрии, проведенной у 20 детей, нормализация слуха отмечена у 100%.

В группе сравнения в обследовании на 30-е сутки после начала лечения участвовали также 26 пациентов. Экссудат был выявлен у 7,7% детей, дисфункция слуховой трубы (тип С) наблюдалась у 15,4%. Нормализация слуха

(тип А) фиксировалась у 76,9% детей. Акустический рефлекс отсутствовал у 11,5%, тест отоакустической эмиссии не прошли 2 больных (7,7%). Тугоухость первой степени (по данным аудиометрии) имели 3 из 19 обследованных (15,7%), у остальных детей слух нормализовался (84,2%).

Микробиологическое исследование включало определение состава микрофлоры носоглотки и ротоглотки до начала лечения и на различные сроки после его окончания. В таблице 1 приведены данные определения содержания *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *St. aureus*. Из представленных данных видно, что эффект применения антибиотиков был различным.

Эффективность препарата Экоклав® в отношении всех перечисленных возбудителей оказалась высокой – на момент окончания лечения выявить данные микроорганизмы в носоглотке не удавалось.

В то же время в группе сравнения после курса АБТ *M. catarrhalis* и *St. aureus* были выявлены у 3,57% пациентов. Здесь нужно отметить, что лечение препаратом амоксициллин/клавуланат не повлияло на частоту встречаемости *St. aureus* у пациентов, тогда как применение Экоклав® позволило элиминировать этот патоген, несмотря на то что его частота изначально была выше (7,7% в основной группе и 3,57% в группе сравнения).

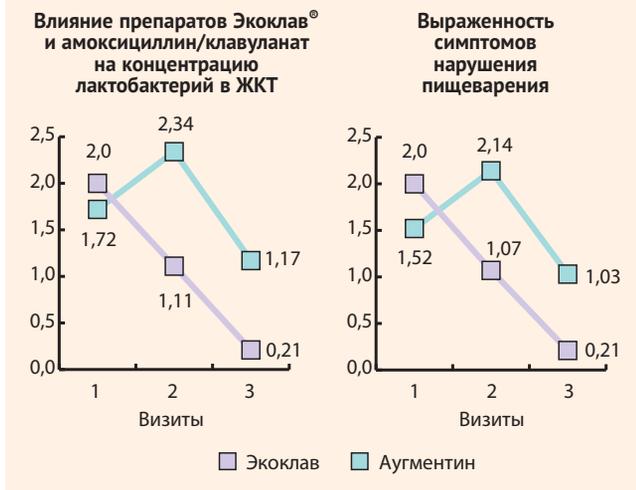
Через 30 суток данные посева из носоглотки выявляют достоверную разницу в результатах: *St. aureus* в основной группе определялся в 26%, тогда как в группе сравнения – в 35,7% случаев.

Как показали результаты посева из ротоглотки, при использовании Экоклава наблюдался выраженный санитизирующий эффект. На 7-й день от начала лечения в группе Экоклав® колонизация *St. aureus* в ротоглотке выявлена не была, тогда как в группе амоксициллин/клавуланат этот патоген был выявлен у 10,7% пациентов. После окончания антибиотикотерапии происходит естественная колонизация слизистой ротоглотки, в т. ч. *St. aureus*. Степень такой колонизации пропорциональна степени поражения нормофлоры в результате антибиотикотерапии. Через 30 дней после лечения Экоклавом колонизация ротоглотки *St. aureus* была выявлена только у 27% пациентов, тогда как после терапии амоксициллином/клавуланатом *St. aureus* выявлялся чаще – в 35% случаях.

Влияние антибиотикотерапии на состояние ЖКТ

Одновременно проводилось исследование состояния ЖКТ у двух групп пациентов. В основной группе сопутствующая гастропатология наблюдалась у 13 человек (43%). Для оценки клинической переносимости антибактериальных препаратов нами была разработана карта пациента. Результаты оценивались по 4-балльной системе (рис. 1). Как видно из представленных данных, отклонения от нормы в микрофлоре кишечника до

Рисунок 1. Сравнительное исследование эффективности и переносимости препаратов Экоклав® и амоксициллин/клавулат у детей с одно- и двусторонним острым отитом средней и тяжелой степени



начала антибактериальной терапии выявлены в обеих группах пациентов. После окончания курса терапии в группе Экоклав® явления дисбактериоза оказались менее выражены, чем в группе амоксициллин/клавулат. Так, после лечения в группе сравнения (амоксициллин/клавулат) частота дисбактериоза увеличилась – 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 основной группе (Экоклав®), наоборот, произошло увеличение доли пациентов с нормальным биоценозом кишечника: нормальное содержание бифидобактерий выявлено у 73% детей, лактобактерий – у 97%. Роста дрожжеподобных грибов не отмечалось.

Причины частого развития ОСО в детском возрасте – присущая данной возрастной группе незрелость защитных иммунных механизмов, анатомо-физиологические особенности строения среднего уха, короткая, широкая и зияющая слуховая труба (норма в детском возрасте).

Таким образом, прослеживается следующая закономерность: использование эокантибиотика Экоклав® в дозе 45 мг/кг массы тела в сутки нивелирует развитие дисбиоза у пациентов при проведении АБТ (рис. 2).

Включение эокантибиотика в схему антимикробной терапии нивелирует характерные для антибиотиков нежелательные явления, связанные с их неблагоприятным воздействием на состояние микробиоценоза кишечника. Эокантибиотики препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи, не провоцируют кандидозов. Кроме того, очень важно, что эокантибиотики в процессе антимикробной терапии обеспечивают высокую эффективность вследствие того, что они обладают лучшей терапевтической переносимостью, тем самым повышают приверженность пациентов лечению и позволяют добиться высокого комплаенса по соблюдению режима приема препарата.

В практике детского оториноларинголога применение эокантибиотиков особенно перспективно, т. к., с одной стороны, они высокоактивны в отношении патогенных микробов, а с другой стороны, имеют высокий уровень безопасности. Благодаря наличию в составе эокантибиотика пребиотика лактулозы ангидро, в процессе антимикробной терапии поддерживается нормальный кишечный микробиоценоз, тогда как применение традиционного антибиотика вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития кандидоза (табл. 2).

Для объективной оценки переносимости антибактериальных препаратов в перечень исследований были включены и инструментальные методы: ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, уреазный тест. Изменения при УЗИ

Рисунок 2. Сравнительное исследование эффективности и переносимости препаратов Экоклав® и амоксициллин/клавулат у детей с одно- и двусторонним острым отитом средней и тяжелой степени

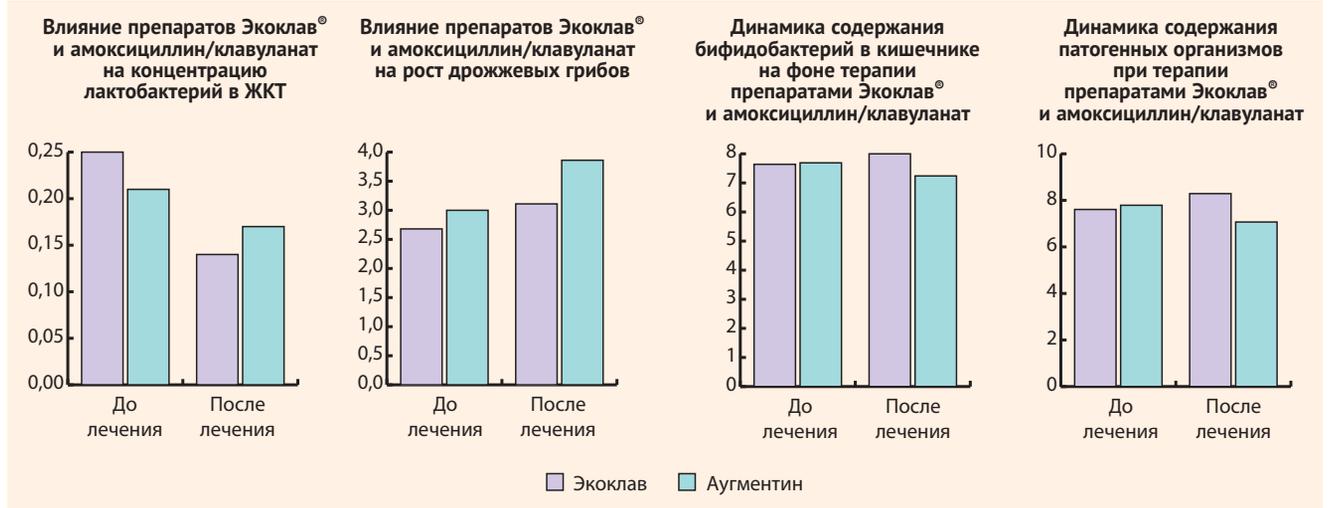


Таблица 2. Микрофлора кишечника на момент начала АБТ

Компонент микрофлоры	Доля пациентов с нормальной микрофлорой и нарушениями в различных компонентах микрофлоры при применении различных антибиотиков, n (%)							
	Экоклав®				Амоксициллин/клавуланат			
	На начало АБТ		На 7е сут. АБТ		На начало АБТ		На 7е сут. АБТ	
	Норма	Отклонение от нормы	Норма	Отклонение от нормы	Норма	Отклонение от нормы	Норма	Отклонение от нормы
Патогенные энтеробактерии	-	-	-	-	-	-	-	-
Общее количество E. coli	25 (83,33%)	5 (16,67%)	-	-	26 (86,67%)	4 (13,33%)	26 (86,67%)	4 (13,33%)
E. coli со слабовыраженными ферментативными свойствами	29 (96,67%)	1 (3,33%)	-	-	-	-	-	-
Лактозонегативная E. coli	26 (86,67%)	4 (13,33%)	27 (90,00%)	3 (10,00%)	27 (90,00%)	3 (10)	26 (86,67%)	4 (13,33%)
Гемолизирующая E. coli	27 (90,00%)	3 (10,00%)	27 (90,00%)	3 (10,00%)	28 (93,33%)	2 (6,67%)	26 (86,67%)	4 (13,33%)
Дрожжеподобные грибы	28 (93,33%)	2 (6,67%)	29 (96,6%)	1 (3,3%)	27 (90,00%)	3 (10,00%)	17 (56,67%)	13 (43,33%)
Бифидобактерии	16 (53,33%)	14 (46,67%)	22 (73,33%)	8 (26,67%)	13 (43,33%)	17 (56,67%)	10 (33,33%)	20 (66,67%)
Лактобактерии	22 (73,33%)	8 (26,67%)	29 (96,67%)	1 (3,33%)	25 (83,33%)	5 (16,67%)	19 (63,33%)	11 (36,67%)

органов брюшной полости в обеих группах до и после лечения существенно не отличаются, проведенная антибактериальная терапия ведет к незначительному отклонению лишь в группе сравнения, где показатель возрастает с 40 до 57%. Уреазный тест проводился всем детям в обеих группах до и после окончания лечения, при этом инфицированность *H. pylori* достоверно ($p < 0,01$) снижалась и в той и в другой группе.

Поскольку АБТ может вызывать ряд нежелательных явлений, преимущественно со стороны органов ЖКТ, и в частности развитие дисбиоза кишечника, мы уделяли этому вопросу пристальное внимание при исследовании экокантибиотика Экоклав®.

Проведенные клинические, лабораторные, инструментальные исследования показали более благоприятное воздействие экокантибиотика Экоклав® на микрофлору кишечника по сравнению с традиционным антибиотиком без лактулозы. Так, изменения ЖКТ при приеме Экоклав® были менее выражены, а микрофлора быстрее восстанавливалась после его отмены. Это подтверждает профилактическое значение лактулозы в составе препарата, которая позволяет предупредить развитие дисбактериоза кишечника, что особенно актуально при лечении детей с сопутствующей гастроэнтерологической патологией.

Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами анализа разнообразия микробного сообщества кишечника, полученного методом секвенирования генов, кодирующих 16S рНК.

Микробное сообщество (микробиота) кишечника человека играет важную роль в поддержании гомеостаза организма человека, в т. ч. участвуя в пищеварении, защите от патогенов и регуляции иммунитета.

Исследование состава и функции микробного сообщества кишечника человека было и остается сложной экспериментальной задачей. Исторически первым подходом к ее решению стал метод бактериального посева, который до сих пор широко применяется как в лабораторной, так и в медицинской практике. Данный подход требует выделения чистой культуры анализируемого микроорганизма, что делает процедуру длительной, трудоемкой и

дорогостоящей, и применим исключительно к культивируемым бактериям.

С 1990-х гг. существенно расширить понимание филогенетического состава микробиоты, в том числе количественного, позволило развитие молекулярных методов изучения бактерий, опирающихся на их генетическую информацию. Успешность применения молекулярных методов не зависит от того, насколько хорошо каждый вид сообщества поддается культивированию, исходя из современного микробиологического арсенала, при этом они позволяют проводить анализ всего микробного сообщества.

Разработка и внедрение в широкую практику методов высокопроизводительного параллельного секвенирования дали возможность перейти к осуществлению исследования микробных сообществ с достаточной для системного подхода глубиной.

Секвенирование генов, кодирующих 16S рНК, как основного маркера для классификации бактерий и архей, стало наиболее доступным и методологически простым видом исследования, позволяющим не только оценить разнообразие анализируемого сообщества, но и обнаружить ранее неизвестные таксоны в его составе. Данный подход нашёл широкое применение в изучении всевозможных микробных сообществ, и в первую очередь микробиоты кишечника человека.

В рамках открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препарата Экоклав (порошок для приготовления суспензии, содержащий 250 мг амоксициллина + 62,5 мг клавулановая кислота/5 мл, производства ОАО «АВВА РУС», Россия) в сравнении с препаратом (порошок для приготовления суспензии, содержащим 250 мг амоксициллина + 62,5 мг клавулановая кислота/5мл у детей с острым отитом) для 10 пациентов был проведен анализ разнообразия микробного сообщества кишечника методом секвенирования для оценки родового и видового разнообразия до и после терапии антибиотиками.

Практически у всех пациентов до начала лечения наблюдалась микрофлора кишечника, характерная для

здоровых людей. Показано, что в группе терапии препаратом, содержащим амоксициллин + клавулановая кислота, по сравнению с группой Экоклав, уменьшается родовая представленность микроорганизмов (рис. 3).

При использовании препарата, содержащего амоксициллин + клавулановая кислота, наблюдались следующие изменения в составе метагеномов. Через 7 дней после начала приема из метагенома кишечника пациентов исчезли микроорганизмы, принадлежащие родам *Brevibacterium*, *Tetrasphaera*, *Actinocorallia*, *Collinsella*, *Coriobacterium*, *Slackia*, *Flavobacterium*, *Coralimargarita*, *Akkermansia*, *Rubritalea*, *Caldilinea*, *Clostridium*, *Natronincola*, *Peptoniphilus*, *Sedimentibacter*, *Heliorestis*, *Coproccoccus*, *Lachnobacterium*, *Lachnospira*, *Oribacterium*, *Pseudobutyrvivrio*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Ruminococcus*, *Natranerobiales*, *Thermovenabulum*, *Nitrospirales*, *Rhodobacteraceae*, *Uliginosibacterium*, *Desulfonauticus*, *Shewanella*, *Legionella*, *Salinivibrio*, *Candidatus Phytoplasma*, *Mesoplasma*, *Marinitoga*, *Petrotoga*, *Caldithrix* (табл. 3).

Следует принимать во внимание, что исчезновение большого количества родов биоценоза кишечника при применении традиционных антибиотиков может привести к заполнению образовавшихся ниш условно-патогенной микрофлорой и увеличению количества последней с приобретением ей патогенных свойств.

Более того, среди исчезнувших родов в группе терапии препаратом, содержащим амоксициллин + клавулановая кислота, обнаружены рода, которые имеют большую медицинскую значимость.

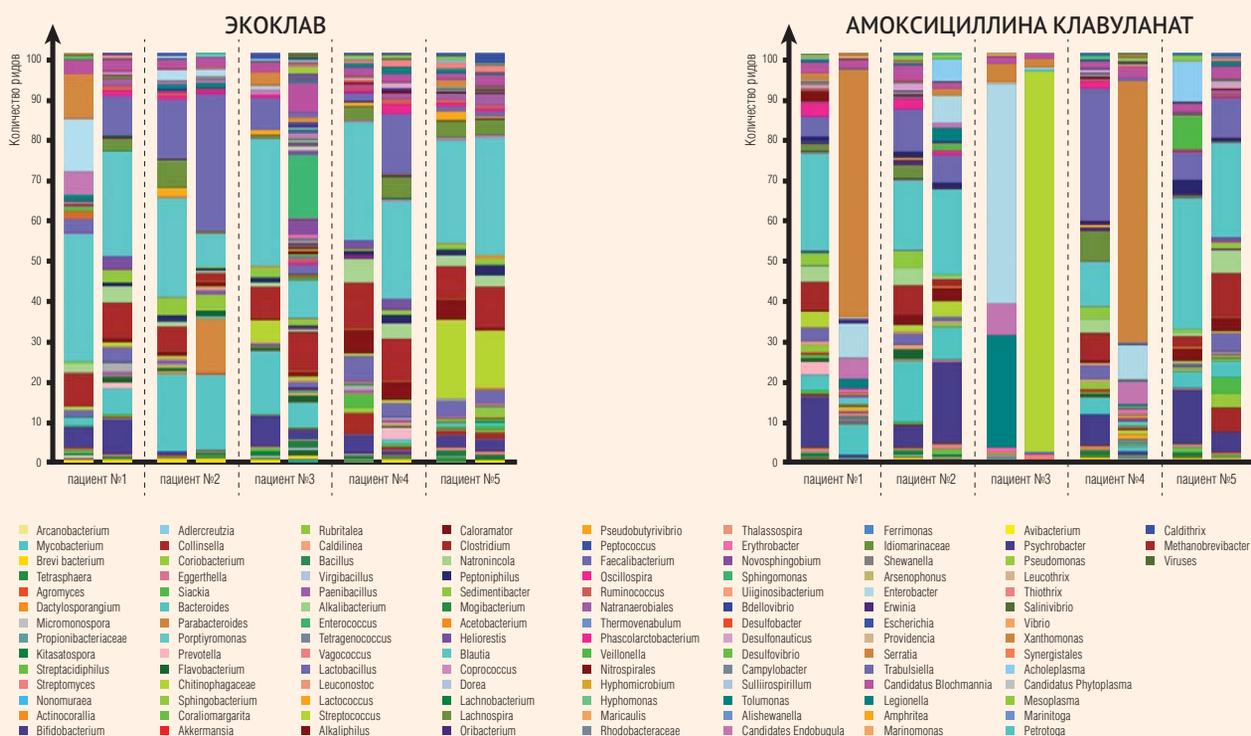
Таблица 3 Изменение в составе микробиоты под воздействием антибиотиков, исчезновение родов микроорганизмов после терапии

Амоксициллин + клавулановая кислота	Экоклав®
<i>Brevibacterium</i> , <i>Tetrasphaera</i> , <i>Actinocorallia</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Coriobacterium</i> , <i>Slackia</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Coralimargarita</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Rubritalea</i> , <i>Caldilinea</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Natronincola</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Sedimentibacter</i> , <i>Heliorestis</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Lachnobacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Oribacterium</i> , <i>Pseudobutyrvivrio</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Natranerobiales</i> , <i>Thermovenabulum</i> , <i>Nitrospirales</i> , <i>Rhodobacteraceae</i> , <i>Uliginosibacterium</i> , <i>Desulfonauticus</i> , <i>Shewanella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salinivibrio</i> , <i>Candidatus Phytoplasma</i> , <i>Mesoplasma</i> , <i>Marinitoga</i> , <i>Petrotoga</i> , <i>Caldithrix</i>	<i>Eggerthella</i> , <i>Alkalibacterium</i> , <i>Tolomonas</i>

Так, род *Lachnospira* включает в себя бактерии, являющиеся активными производителями бутирата (масляной кислоты) за счет расщепления сложных неперевариваемых полисахаридов [4]. Данное соединение играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза и целостности кишечника человека, являясь основным источником энергии для колоноцитов. Показано, что бутират способствует защите от воспалительных заболеваний, аденомы и рака кишечника [5].

Представители исчезнувшего рода *Ruminococcus* играют важную роль в метаболизме растительных углеводов. Показано, что изменения представленности данного семейства в композиции микробиоты коррелирует с развитием колитов, в частности – с болезнью Крона [6].

Рисунок 3. Распределение таксономических групп микробиоты кишечника пациентов до и после терапии



* За 100% принимается общее количество родов, идентифицированных до рода, на образец

А вид *Ruminococcus bromii* является ключевым видом, обеспечивающим ферментацию крахмала в кишечнике [7].

Стоит отметить полезные свойства представителей рода *Faecalibacterium*, которые считаются основными маркерами здоровой флоры. Так, например, бактерия *Faecalibacterium prausnitzii* проявляет противовоспалительную активность. Данная бактерия также важный производитель бутирата – как из пищевых волокон, так и из N-ацетилглюкозамина, входящего в состав мукозы стенки кишечника. У пациентов с метаболическим синдромом ее доля достоверно снижается. Напротив, ее повышенная доля ассоциирована с увеличенным богатством метаболического потенциала микробного сообщества пациента, а также с замедленным набором веса [8].

Особым образом стоит отметить исчезновение рода *Akkermansia*, к которому относится вид *Akkermansia muciniphila*, регулятор проницаемости стенки кишечника. Стенка кишечника выполняет множество важных функций, в т. ч. служит защитным барьером, отделяющим организм от кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Аномально высокая проницаемость этого барьера может привести к проникновению в организм из кишечника как микроорганизмов, так и их метаболитов, что чревато, например, воспалительными реакциями. *Akkermansia muciniphila* укрепляет этот барьер. В ряде работ показано наличие обратной корреляции между концентрацией этих бактерий и наличием избыточного веса и диабета у мышей и человека [9, 10].

Таким образом, результаты исследования показали, что в группе терапии препаратом, содержащим амоксициллин + клавулановая кислота, по сравнению с группой Экоклав в значительной степени уменьшается родовая представленность микроорганизмов, включающая исчезновение биомаркеров здорового кишечника.

Важным показателем при антибиотикотерапии является влияние препарата на сохранность бактерий, ассоциированных со здоровым организмом, в частности лакто- и бифидобактерий.

В рамках исследования также предпринята попытка оценить изменение относительной представленности разных таксонов лакто- и бифидобактерий до и после терапии препаратами (рис. 4).

Показано, что в ходе анализа изменений на уровне условного присутствия-исчезновения видов микроорганизмов изменения в видовой представленности *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* после терапии в группе Экоклав менее выраженные, чем в группе терапии препаратом, содержащим амоксициллин + клавулановая кислота.

Микроорганизмы, входящие в состав данных групп, выполняют как метаболические, так и защитные функции в организме человека, вырабатывая необходимые организму витамины группы B, ферментируя олигосахариды и препятствуя проникновению патогенов. Представители семейства *Lactobacillaceae* обладают способностью образовывать молочную кислоту в качестве основного продукта брожения. Молочная кислота положительно влияет на перистальтику кишечника человека, уменьшает метеоризм, а также способна оказывать стимулирующее действие на

ЭКОАНТИБИОТИКИ СИЛА ПОД КОНТРОЛЕМ

**АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК =
ТАК ЖЕ ЭФФЕКТИВНО, НО БОЛЕЕ БЕЗОПАСНО**

- Эквиваленты оригинальным препаратам антибиотиков про противомикробной активности
- Сохраняют баланс и разнообразие микробиоты кишечника



АНТИБИОТИК
в стандартной дозировке

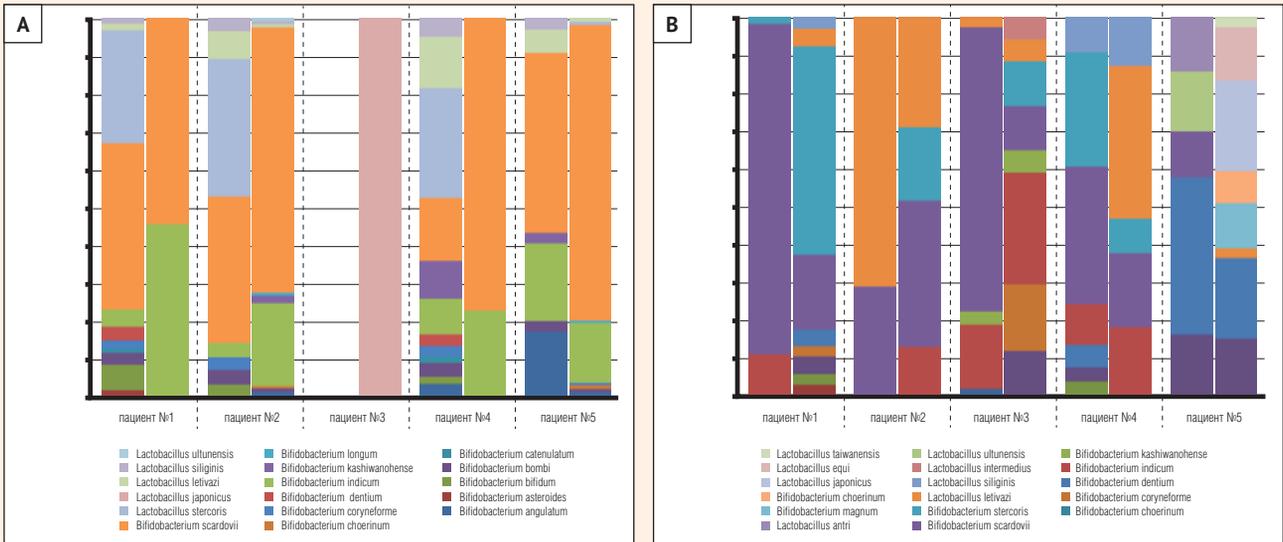
ЛАКТУЛОЗА АНГИДРО
эффективный пребиотик
в инновационной форме



МИКРОКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

АО «АВВА РУС»
фармацевтическая компания
121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9
Тел.: +7 (495) 956-75-54; факс: +7 (495) 956-75-59
avva.com.ru

Рисунок 4. Представленность бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, идентифицированных с точностью до вида на основании секвенирования. А – амоксициллин/клавулатат, Б – Экоклav. За 100% принято суммарное количество родов, идентифицированных с точностью до вида для бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*



секреторную деятельность слюнных желез; в ее присутствии улучшается усвоение кальция, фосфора и железа [11].

Можно сделать заключение, что на уровне родов в группе терапии амоксициллин + клавулановая кислота наблюдается спад биоразнообразия, проявляющегося снижением относительной представленности родов микроорганизмов, включающих в себя важных бутират-производителей и бактерий с противовоспалительными свойствами.

Анализ изменений на уровне условного присутствия исчезновения родов выявил протективное действие препарата Экоклav по отношению к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

Полученные результаты свидетельствуют о пребиотическом действии лактулозы в суточной дозе 1 200 мг в составе препарата Экоклav, уменьшающей его негативное влияние на микробиоценоз, и формируют доказательную базу для изучения влияния антибиотиков и эокантибиотиков на микробиоту всех пациентов исследуемых групп.

Проведенное комплексное исследование воздействия эокантибиотика Экоклav® на микрофлору носоглотки, ротоглотки и кишечника позволяет сделать вывод о его высокой эффективности и безопасности. Препарат позволяет быстро излечить основное заболевание (ОСО) при бережном сохранении микробиоты кишечника.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гарашенко Т.И., Стрaчуцкий Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. *Детская оториноларингология*, 2005. 2: 285-299.
2. Извин А.И., Катаева Л.В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и при патологии. М., 2009. 138 с.
3. Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. Местная терапия при фарингите. *PMЖ*, 2011. 19. 6(400): 420-426.
4. Козлов Р.С., Андреева И.В., Стецюк О.У. Основные аспекты безопасности антибиотиков в амбулаторной практике: мифы и реальность. Пособие для врачей. Смоленск: МАКМАХ, 2013. 64 с.
5. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. М., 2006. 24 с.
6. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Стрaчуцкого. М., 2006. 42 с.
7. Bellongue J, Crociani J, Grill GP. In vitro study of the effect of lactulose and Laktitol on growth and metabolism of intestinal bacteria. *Gut*, 1995. 37 (Suppl. 2): 48.
8. Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin. Drug Saf*, 2003. 2, 4: 421-429.
9. Siegel RM, Kicly M, Bien JP et al. Treatment of otitis media with obstruction and safety net antibiotic prescription. *Pediatrics*, 2003. 112: 527-531.
10. Steele RW, Kearns GL. Antimicrobial therapy for pediatric patients. *Pediatr. Clin. of North Am*, 1989. 36. 5: 1342-1349.
11. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, del Mar C, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group* 31 JAN 2013 DOI: 10.1002/14651858. CD000219.pub3.
12. Tyakht A.V., Alexeev D.G., Popenko A.S., Kostryukova E.S., Govorun V.M. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes*. 2014. 5. 3. 351-356.
13. Moore WE, Holdeman LV. Human fecal microflora: the normal microflora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl. Microbiol.* 27: 961-979.
14. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW. & Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10(9), 591-592.
15. Meehan CJ, Beiko RG. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome Biol Evol.* 2014 Mar, 6(3): 703-13.
16. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Oct, 12(10): 661-72.
17. Maranduba CM, De Castro SB, de Souza GT, Rossato C, da Guia FC, Valente MA4, Rettore JV, Maranduba CP, de Souza CM, do Carmo AM, Macedo GC, Silva Fde S. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuro-immune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res.* 2015: 931-574.
18. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J.* 2012 Aug, 6(8):1535-43. doi: 10.1038/ismej.2012.4.
19. Miquel S, Martin R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, Thomas M, Wells JM, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013 Jun, 16(3): 255-61.
20. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011, 60: 2775-86.
21. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010, 104: 83-92.
22. Salminen S, Deighton M. Lactic acid bacteria in the gut in normal and disordered states. *Dig Dis.* 1992. 10(4): 227-38.