

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей

Contacts:

Surkov Andrey Nikolayevich, PhD, MD, senior scientific worker, gastroenterologist of a Department of Restorative Treatment of Children with Diseases of Organs of Digestive System, Scientific Research Institute of Prophylactic Pediatrics and Restorative Treatment, Federal State Budget Institution "Scientific Center of Children' Health", Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2, bldg. 1, **Tel.:** (499) 134-02-76, **e-mail:** dr_sura@mail.ru

Article received: 01.04.2013, **Accepted for publication:** 25.04.2013

Особую группу пациентов для педиатра составляют часто и длительно болеющие дети. Тяжело протекающие острые респираторные инфекции, следующие одна за другой, оказывают негативное воздействие на ребенка, способствуют снижению функциональной активности системы иммунитета. Факторами риска частой заболеваемости острыми респираторными инфекциями являются изменения иммунного реагирования организма на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов, большого числа контактов с потенциальными возбудителями в начале посещения детских дошкольных учреждений, широких контактов внутри семьи и с окружающими, а также предрасположенность к Th₂-типу иммунного ответа (аллергии) и длительно текущему воспалительному процессу. Этиотропная терапия острых респираторных инфекций нередко включает антибактериальные средства, которые, однако, отрицательно влияют на состояние кишечной флоры: развивается синдром диспепсии и антибиотик-ассоциированной диареи. Кишечный дисбиоз негативно влияет на гомеостаз, приводит к значительным сдвигам в функциональной активности различных органов и систем. Именно поэтому весьма важным мероприятием в педиатрической практике является коррекция и профилактика дисбактериоза кишечника. В статье представлены основные сведения об эпидемиологии, патогенезе, формах, клинической картине, диагностике и терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея, лечение, экоантибиотики, часто и длительно болеющие дети.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 59–65)

Острые респираторные инфекции (ОРИ), будучи часто встречающейся патологией у детей всех возрастных групп, представляют достаточно серьезную проблему педиатрии. В России регистрируют до 70 тыс. случаев ОРИ на 100 тыс. детей в год. При этом максимальную частоту ОРИ фиксируют в возрасте от 6 мес до 6 лет,

а среди этой группы наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы [1]. Особую группу пациентов составляют часто и длительно болеющие дети (ЧБД): врачам все чаще приходится проводить профилактическую работу, направленную на улучшение качества

A.N. Surkov

Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

Possibilities of Correction and Prophylaxis of Intestinal Microbiocenosis Disorders in Frequently Ill Children

Frequently and protractedly ill children constitute a special for pediatricians group of patients. Acute respiratory infections with severe and frequently relapsing course badly affect children's health and contribute to the decrease of the functional activity of the immune system. Risk factors of the high prevalence of acute respiratory infections are changes in the immune responses at the background of unfavorable ante- and perinatal conditions, numerous contacts with potential causative agents at the beginning of attendance of infant schools, widespread intra- and inter-family contacts as well as susceptibility to Th₂ immune response (allergy) and prolonged course of inflammatory process. Etiotropic treatment of acute respiratory infections often includes antibacterial drugs, which, however, have negative effects on intestinal microflora, such as dyspeptic syndrome and antibiotic-induced diarrhea. Intestinal dysbiosis affects homeostasis, leads to significant changes in functional activity of various organs and systems. That is why correction and prophylaxis of intestinal dysbacteriosis is very important in pediatric practice. In this article the main data on epidemiology, pathogenesis, forms, clinical manifestation, diagnostics and treatment of antibiotic-induced diarrhea in children.

Key words: intestinal microbiocenosis, antibiotic-induced diarrhea, treatment, ecoantibiotics, frequently and protractedly ill children.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 59–65)

их здоровья. К этой особой категории относятся дети, подвергающиеся повторному заражению дыхательных путей чаще 6–8 раз в течение всего года или чаще 1 раза в месяц в эпидемический период (с октября по март). Доля ЧБД не имеет тенденции к снижению и, по разным данным, колеблется от 15 до 75% в детской популяции, а распространенность рецидивирующих респираторных инфекций у пациентов дошкольного и школьного возраста достигает 70%. Среди разнообразия проявлений рецидивов превалирует патология лимфоглоточного кольца (аденоидиты, гипертрофия миндалин II–III степени, хронические тонзиллиты и др.) [2].

Частые и тяжело протекающие ОРВИ, следующие одна за другой, оказывают негативное воздействие на ребенка, благоприятствуют снижению эффективности системы иммунитета. Причинами частой заболеваемости ОРВИ являются изменения иммунного реагирования организма на фоне неблагоприятных анте- и перинатальных факторов, большого числа контактов с потенциальными возбудителями в начале посещения детских дошкольных учреждений, широких контактов внутри семьи и с окружающими, а также предрасположенность к Th₂-типу иммунного ответа (аллергии) и длительно текущему воспалительному процессу. Весьма значимую роль оказывает и физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, которая может выражаться в разных вариантах временного иммунодефицита, таких как количественный и функциональный дефицит Т лимфоцитов, дефицит образования цитокинов, временный дефицит иммуноглобулинов классов А, М и субклассов G, дефицит гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса и др. [2].

На втором году жизни у ребенка снижается эффективность механизмов пассивного иммунитета, полученного от матери, а формирование приобретенного собственного иммунитета развивается у него постепенно. В этот период при контакте с большинством антигенов у него появляется первичный иммунный ответ, характеризующийся выработкой антител класса М или Е (IgM, IgE). Слабая местная защита слизистых оболочек ассоциирована с дефицитом секреторного IgA (sIgA), что связано с повышенным риском развития ОРВИ у детей этого возраста. Иммунный ответ ребенка на инфекционные антигены остается неполноценным: сохраняется первичный характер иммунного ответа (в основном синтез IgM) ввиду физиологической недостаточности синтеза IgG. Несмотря на нарастание функциональной активности Т клеток-хелперов в крови, их дефицит сохраняется. Это выражается низкой эффективностью клеточного звена иммунитета и неадекватной дифференцировкой В лимфоцитов. Именно поэтому при антигенной нагрузке преимущественно синтезируются IgM или IgE. Только к 6 годам концентрация IgM и IgG в крови ребенка приближается к таковой взрослого человека, но все еще продолжает сохраняться низкое содержание IgA, и, соответственно, чувствительность ребенка к возбудителям ОРВИ остается повышенной. Кроме того, создаются благоприятные условия для беспрепятственного проникновения аллергенов через слизистые оболочки респираторного и желудочно-кишечного тракта. При этом содержание IgE достигает максимального уровня по сравнению с его концентрацией в другие возрастные периоды. Указанные особенности способствуют развитию аллергических реакций у детей этого возраста. Кроме того, риск развития атопических реакций в первые годы жизни ребенка связан с преобладанием у них дифференцировки Th₀ по типу Th₂ лимфоцитов, контролирующей синтез IgE и повышенную секрецию гистамина базофилами и тучными клетками [1].

Доказано, что дети, страдающие атопическими заболеваниями, достоверно чаще болеют ОРВИ: у 50% ЧБД

определяются повышенной концентрация IgE и сенсibilизация к ряду аллергенов. Респираторные возбудители, вторгаясь в слизистую оболочку дыхательных путей, вызывают развитие воспаления, характеризующегося клинической картиной ринита, синусита, фарингита, отита, ларинготрахеита (у детей раннего возраста — часто осложняющегося стенозом гортани), бронхита (у детей с аллергическими заболеваниями, имеется склонность к возникновению обструктивных форм). В связи с этим основными направлениями в лечении респираторных инфекций являются этиотропная и патогенетическая терапия, т. е. лечение должно быть комплексным и учитывать индивидуальные особенности ребенка. Этиотропная терапия нередко включает антибактериальные средства. Однако, назначая антибиотики, педиатр должен учитывать не только особенности их противомикробного действия, основные показания к применению, противопоказания, предостережения, но и побочные эффекты. Среди современных антибактериальных препаратов весьма сложно найти такие, которые бы не обладали нежелательным действием в отношении желудочно-кишечного тракта. Помимо желудочной диспепсии, проявляющейся тошнотой и рвотой, у пациентов, принимающих антибиотики, наиболее часто развивается диарея, которая связана с нарушениями биоценоза кишечника [3].

Кишечный биоценоз — основная составляющая барьера, защищающего организм от энтерального проникновения чужеродных агентов, в первую очередь болезнетворных микробов и токсинов. Заселение различными микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного начинается автоматически, с прохождения через родовые пути матери. С этого момента микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта новорожденного находится в прямой зависимости от характера вскармливания [4]. С самого рождения ребенка в фекалиях уже определяются в большом количестве полноценные *Escherichia coli*, количество которых начиная с 4-х сут жизни постепенно уменьшается. В первые двое суток после рождения обнаруживают бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, количество которых увеличивается в динамике 1-й нед жизни. У здоровых детей микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет 10⁶ КОЕ/мл, а в остальных отделах тонкого кишечника — менее 10⁴ КОЕ/мл. В двенадцатиперстной и тощей кишке доминируют стрептококки, лактобациллы и желтожеллы, а в подвздошной — *E. coli* и анаэробные бактерии. Напротив, биотопом с высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка, количество микроорганизмов в которой достигает 10¹¹ КОЕ/г фекалий. Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет примерно 5% от общего веса тела. Нормальная микрофлора на 99% состоит из анаэробных видов бактерий. Обсемененность слизистой оболочки толстой кишки ребенка определяется 8- и 9-компонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescents*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueskii* в концентрации 10⁸–10¹⁰ КОЕ/1 г фекалий; *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Peptostreptococcus spp.* в концентрации 10⁷–10⁸ КОЕ/1 г. В зависимости от характера питания, образа жизни, состояния окружающей среды допускается наличие небольших (до 10² КОЕ/1 г) концентраций других видов микроорганизмов [5].

Одна из важнейших функций индигенной микрофлоры — ее участие в формировании колонизационной рези-

стентности, которая, в частности, обеспечивается путем конкуренции с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная), лактат и др. Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. При этом бактериостатический эффект не влияет на индигенную флору [6, 7]. Нормофлора желудочно-кишечного тракта стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. В основе воздействия микроорганизмов на моторную функцию кишечника лежит несколько механизмов: продукция бактериями микробных простагландинов, влияние на метаболизм желчных кислот, выработка уксусной, пропионовой и молочной кислоты, которые препятствуют размножению гнилостных и патогенных микроорганизмов. Большое значение придается индигенной флоре в процессах пищеварения и обмена веществ. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбрасывают углекислоту, омыляют жиры, обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Показано, что микробиота пищеварительного тракта играет роль в регуляции сорбции и экскреции различных ионов и катионов, таких как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и др. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов пищеварительного тракта образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, *n*-масляная, изомасляная, изовалериановая) — биологически активные соединения, обладающие выраженным антимикробным эффектом и являющиеся регуляторами водного, электролитного и кислотно-основного баланса, углеводного и липидного метаболизма в печени и других тканях [7–9]. Индигенная микрофлора способна синтезировать необходимые для макроорганизма витамины, например В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, никотиновую и фолиевую кислоту, биотин. Бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. Их иммуномодулирующий эффект обусловлен влиянием на дифференцировку Т супрессоров в пейеровых бляшках, а также стимуляцией локального иммунитета путем усиления секреции IgA. Нормофлора влияет на регенерацию слизистой оболочки кишечника и процессы дифференцировки клеточных структур [7, 10–12].

При всем многообразии положительных функций индигенной микрофлоры кишечника имеет место и ее негативное влияние на макроорганизм. Чаще всего оно возникает при нарушении равновесия между ана- и аэробной флорой с преобладанием колонизации последней в различных отделах желудочно-кишечного тракта. В результате развиваются функциональные расстройства пищеварительной системы различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсibilизацией организма с клиническими проявлениями аллергического характера [7]. Другим вариантом неблагоприятного влияния индигенной микрофлоры кишечника могут быть состояния, при которых происходит колонизация слизистой оболочки кишечника условно-патогенными бактериями. В таких случаях развивается инфекционный процесс, который при нарушении функций иммунной системы может приобрести генерализованный характер. Именно антибактериальная терапия может оказаться одной из причин усиленного роста условно-патогенной флоры в пищеварительном тракте, что нередко сопровождается развитием диареи.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — это не менее трех (и более) эпизодов жидкого стула в течение двух или более последовательных дней, развивающихся на фоне начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотиков [13].

По данным разных авторов, у детей, перорально получавших антибактериальные средства широкого спектра действия, частота регистрации ААД колебалась от 5 до 25%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [14]. Среди индукторов развития ААД лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением в педиатрической практике. Расстройство желудочно-кишечного тракта на фоне использования цефалоспоринов I и II поколения или макролидов возникает примерно в 5% случаев, а для таких препаратов, как ампициллин и амоксициллин + клавулановая кислота, эта цифра превышает 20%, что связано с высокой активностью последних против энтерококков и аэробов, т.е. представителей нормальной микрофлоры кишечника. Доказано также, что ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [3, 13]. Одной из актуальных проблем современной педиатрии является развитие ААД у детей на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*, что значительно затрудняет переносимость и приверженность терапии.

Этиологические факторы ААД разнообразны, однако наибольшее значение придается *Clostridium difficile* — облигатной аэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов [14]. Популяция *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника не должна превышать 0,001–0,01%, в случае же приема антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C. difficile*, она возрастает до 15–40% [13, 15]. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника различных веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их воздействие на слизистую оболочку кишечника способствует развитию воспалительных изменений и повышению интенсивности апоптоза клеток. Энтеротоксин, стимулируя гуанилатциклазу, оказывает просекреторное и провоспалительное действие, вызывая секрецию жидкости в просвет кишки и, как следствие, диарею. Цитоксин, обладая выраженным цитотоксическим свойством, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [3].

Важно, что поражения кишечника, обусловленные *C. difficile*, возникают у большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении (особенно в нефрологических, хирургических отделениях и отделениях для новорожденных), а также при нарушении состава эндогенной микрофлоры и снижении ее колонизационной резистентности [13]. Необходимо учитывать преморбидный фон у детей, принимающих антибиотики, а также наличие сопутствующей патологии — кишечной непроходимости различного генеза, хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), стафилококковой инфекции, врожденных и приобретенных иммунодефицитов, оперативных вмешательств на органах брюшной полости [3, 13]. Известно, что помимо *C. difficile*, возникновение ААД может быть связано и с другими микроорганизмами:

Clostridium perfringens (тип A), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Наряду с инфекционными причинами развития ААД следует учитывать побочные действия самих антибиотиков, патологически влияющих на моторику и функцию желудочно-кишечного тракта. Так, например, входящая в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). При назначении препаратов из группы цефалоспоринов развитие диареи связано с их неполным всасыванием из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи). Энтеротоксическое действие оказывают тетрациклины. Одним из основных механизмов развития диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков может являться и развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микрофлоры. Это отражается на метаболизме углеводов, нарушает образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчной кислоты, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея) [3, 13].

Принято выделять идиопатическую форму ААД и псевдомембранозный колит, различающиеся по клиническим признакам, тяжести течения, подходам к лечению и прогнозу. Клиническая симптоматика ААД может варьировать от маловыраженной до тяжелой. В случае развития идиопатической ААД у ребенка во время или после приема антибиотиков возникает нерезко выраженное послабление стула без патологических примесей в течение 1–3 дней с присоединяющимися впоследствии схваткообразными болями в животе. Признаки интоксикации, лихорадка и лейкоцитоз обычно отсутствуют. При усугублении состояния развивается псевдомембранозный колит, когда стул учащается до 10–20 раз в сут и становится водянистым, возникает лихорадка, дегидратация, нарастает выраженность абдоминального болевого синдрома, число лейкоцитов в периферической крови увеличивается до 15×10^9 /л и более. К осложнениям псевдомембранозного колита относят гиповолемический шок, токсический мегаколон, гипоальбуминемию и отеки вплоть до анасарки. Значительно реже встречаются перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, перитонит и сепсис [3, 13].

Профилактика и коррекция ААД — достаточно трудная задача. Одним из основных принципов лечения идиопатической ААД является отмена антибактериальной терапии. Необходимы мероприятия, направленные на устранение дегидратации и коррекцию нарушения электролитного обмена. Для патогенетической терапии ААД используют энтеросорбенты (сметит диоктаэдрический, метилкремниевой кислоты гидрогель, препараты лигнина и др.). При лечении ААД, связанной с *C. difficile*, эффективны ванкомицин в дозе 40–60 мг/кг в сут, рифаксимин в дозе 20 мг/кг в сут, метронидазол в дозе 20 мг/кг в сут курсом 7–14 сут [13].

Современные приемы сохранения и коррекции микробной экологии при ААД включают назначение про- и пребиотиков, сорбентов, цитомукопротекторов, метаболитов бактерий-симбионтов, комплексных пробиотиков и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и пребиотиков, аутопробиотиков, а также микробиологическую инженерию [16]. В частности, было доказано, что применение пробиотиков снижает риск развития ААД у детей на 28,5% [17–19]. В настоящее время широкое распространение

в практической педиатрии получили препараты, содержащие в своем составе такие микроорганизмы, как *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *B. longum*, *E. faecium*, *Saccharomyces boulardii* [14, 20].

В течение последних лет установлены не только положительные, но и побочные действия пробиотиков, такие как возможность возникновения инфекционных процессов, обусловленных штаммами, входящими в состав пробиотиков; чрезмерная иммуностимуляция (сенсibilизация) лимфатического аппарата кишечника; формирование новых клонов бактериальных штаммов за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности. Вероятность развития инфекционных процессов, вызванных штаммами индигенной флоры, велика в случаях врожденной колонизационной резистентности к ним. Также возможны нежелательные явления у детей с лактазной недостаточностью, поскольку сахаролитической средой для жизнедеятельности входящих в состав пробиотиков штаммов микроорганизмов является лактоза — постоянная составляющая всех пробиотических лекарственных средств. В связи с этим приоритетное использование пробиотиков для коррекции микроэкологии кишечника у детей оправдано только в случаях значительного или полного подавления бифидо- и лактофлоры [3]. Именно поэтому в последнее время большое внимание при коррекции микрофлоры кишечника уделяют пребиотикам, основная функция которых состоит в селективности воздействия на индигенную микрофлору без усиления роста и размножения токсиген-продуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактероидов.

Пребиотики — это неперевариваемые ингредиенты пищи, не подвергающиеся гидролизу пищеварительными ферментами организма человека, не абсорбирующиеся в верхних отделах пищеварительного тракта и являющиеся селективным субстратом для избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий (в частности, бифидо- и лактобактерий), заселяющих толстый кишечник. Пребиотики — это низкомолекулярные углеводы: фрукто- и галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол. В больших количествах пребиотики содержатся в молочных продуктах, кукурузных хлопьях, крупах, хлебе, репчатом луке, полевом цикории, чесноке, фасоли, горохе, артишоке, бананах и др. В настоящее время разработаны лекарственные средства, относящиеся к группе пребиотиков [3, 13].

К одному из наиболее эффективных пребиотиков относят лактулозу, химическая структура и способ синтеза которой были впервые описаны в 1929 г. E. Montgomery и C.S. Hadson, а ее бифидогенные свойства раскрыл в 1957 г. F. Petuely. Лактулоза — это дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы (4-О-β-D-галактопиранозил-D-фруктоза). В естественных условиях лактулоза в небольших количествах может образовываться из лактозы при нагревании молока выше 100°C, а для промышленного ее получения разработаны специальные синтетические способы. Пребиотический эффект этого соединения был доказан в многочисленных исследованиях. В частности, было продемонстрировано, что микрофлора способна эффективно метаболизировать лактулозу до короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, утилизируются колоноцитами. Повышение содержания короткоцепочечных жирных кислот нормализует трофику эпителия толстого кишечника, улучшает его микроциркуляцию, обеспечивает эффективную моторику, всасывание воды, магния и кальция. По мере приема лактулозы постепенно возрастает метаболическая активность микрофлоры кишечника и увеличивается ее способность метаболизировать более высокие дозы лактулозы вплоть

до 15–20 мл. Таким образом, одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы не приводит к изменению частоты стула, а, наоборот, способен оказывать антидиарейное действие, которое в данном случае реализуется через те же механизмы, что и действие пробиотиков: рост сахаролитической микрофлоры приводит к конкурентному торможению роста протеолитической микрофлоры, что снижает продукцию энтеро- и цитотоксинов. Последние также разрушаются протеазами, синтезируемыми сахаролитической микрофлорой кишечника. Образующиеся в результате этого короткоцепочечные жирные кислоты снижают pH в просвете кишечника, что приводит к снижению концентрации вторичных желчных кислот и их солей. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты утилизируются макроорганизмом, что сопровождается всасыванием воды и уменьшением объема толстокишечного содержимого. Снижение pH в просвете толстой кишки не только увеличивает колонизационную резистентность всего микробного сообщества, но и способствует ионизации аммиака и его выведению в виде ионов аммония. Также было установлено, что прием лактулозы снижает численность популяции *Clostridium spp.* Безопасность лактулозы определяет возможность ее применения даже у недоношенных детей и доказана в клинических испытаниях. Таким образом, низкие дозы лактулозы обеспечивают нормализацию кишечной микрофлоры без послабляющего эффекта, что позволит в дальнейшем использовать ее препараты в качестве патогенетического средства для коррекции кишечного дисбактериоза [21].

Одним из перспективных направлений в лечении различных бактериальных инфекций может стать применение экоантибиотиков. По противомикробной активности препараты нового класса биоэквивалентны традиционным антибиотикам, а по профилю безопасности значительно превосходят их. Для производства экоантибиотиков используют лактулозу в особой форме — ангидро (лактолоза кристаллическая), которая отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки. Так, если в обычной лактулозе может содержаться до 35% примесей, то в лактулозе ангидро — только 1–3%. Доза последней в составе каждого экоантибиотика тщательно подобрана и обеспечивает нивелирование побоч-

ных эффектов конкретной дозировки антибактериальной составляющей препарата на кишечную нормофлору. Лактулоза ангидро не взаимодействует с молекулой антибиотика в составе экоантибиотика, не изменяет его химическую структуру и не влияет на его фармакокинетику и клиническую эффективность (каждый экоантибиотик имеет заключение о биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности). Лактулоза ангидро не влияет на моторику кишечника и возникновение связанных с этим нежелательных явлений, т.к. используется в составе экоантибиотиков в пребиотических дозах. Таким образом, экоантибиотики сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе лечения, препятствуют развитию ААД, и, соответственно, обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем традиционные антибактериальные препараты [22–25].

Характеристика и стандартные дозировки экоантибиотиков представлены в табл.

Как упоминалось выше, высокая частота ААД возникает при применении антибиотиков из группы пенициллинов, особенно при их комбинации с ингибиторами β-лактамаз (например, клавулановой кислоты). Кроме того, к их побочным эффектам относятся аллергические сыпи, эозинофилия, другие реакции гиперчувствительности немедленного типа (ангионевротический отек, крапивница). В качестве альтернативы у пациентов с аллергией на пенициллины используют макролиды, которые активны в отношении атипичных, особенно внутриклеточных, возбудителей — микоплазм, хламидий и легионелл, а также уреоплазм, спирохет, гарднерелл, боррелий, риккетсий и коксииелл, грамположительных кокков (пневмококков, β-гемолитического стрептококка группы А, *S. aureus*, энтерококков, некоторых азобов). Макролиды подавляют рост *Moraxella cattarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium avium*, *H. pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Propionibacterium acne*. Следует отметить, что диспептические расстройства, псевдомембранозный колит, дисбактериоз, а также реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, зуд, анафилаксия) как побочные эффекты при приеме макролидов встречаются не так часто [26]. Однако у ЧБД на фоне уже имеющихся нарушений микробиоценоза даже применение азитро-

Таблица. Формы выпуска и дозировки экоантибиотиков

Экоантибиотик		Дозировка, мг		
		Антибиотик	Лактулоза	
Экомед	Азитромицин + лактулоза	Капсулы по 250 мг, № 6	250	300
		Таблетки по 500 мг, № 3	500	600
		Порошок д./сусп. по 100 мг/5 мл, № 1	100/5 мл	200
		Порошок д./сусп. по 200 мг/5 мл, № 1	200/5 мл	400
Экобол	Амоксициллин + лактулоза	Таблетки по 250 мг, № 20	250	300
		Таблетки по 500 мг, № 20	500	600
Экоклав	Амоксициллин + клавулановая кислота + лактулоза	Таблетки п/о по 375 мг, № 15	375	300
		Таблетки п/о по 625 мг, № 15	625	600
		Таблетки п/о по 1000 мг, № 14	1000	300
		Порошок д./сусп. по 156,25 мг/5 мл, № 1	156,25/5 мл	200
		Порошок д./сусп. по 312,5 мг/5 мл, № 1	312,5/5 мл	400
Экозитрин	Кларитромицин + лактулоза	Таблетки п/о по 250 мг, № 14	250	300
		Таблетки п/о по 500 мг, № 14	500	600

Примечание. п/о — покрытые оболочкой.

мицина может спровоцировать развитие нежелательных явлений, в частности — усугубить явления дисбиоза кишечника. Поэтому для таких пациентов целесообразным может оказаться назначение экоантибиотика.

Экомед — антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов, который действует бактериостатически. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, он угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Действует на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей. Важно отметить, что в состав препарата, помимо азитромицина в стандартных концентрациях, входит лактулоза ангидро в пребиотических дозировках, которая, как уже было сказано выше, поддерживает баланс кишечной микрофлоры.

При приеме внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. Биодоступность после однократного приема 0,5 г составляет 37% (эффект «первого прохождения» через печень), максимальная концентрация (C_{max}) после перорального приема 0,5 г равна 0,4 мг/л, время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) — 2–3 ч. Концентрация в тканях и клетках — в 10–50 раз выше, чем в сыворотке крови. Объем распределения равен 31,1 л/кг, связывание с белками плазмы обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7–50%. Азитромицин кислотоустойчив, липофилен. Легко проходит через гистогематические барьеры, хорошо проникает в дыхательные пути, мочеполовые органы и ткани, в т.ч. в предстательную железу, кожу и мягкие ткани. К месту инфекции транспортируется также фагоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами, где высвобождается в присутствии бактерий. Проникает через мембраны клеток и создает в них

высокие концентрации, что особенно важно для эрадикации внутриклеточно расположенных возбудителей. В очагах инфекции концентрация препарата на 24–34% выше, чем в здоровых тканях, и коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса. Сохраняется в эффективных концентрациях в течение 5–7 сут после приема последней дозы. В печени деметилируется; образующиеся метаболиты неактивны. В метаболизме препарата участвуют изоферменты CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, ингибитором которых он является. Плазменный клиренс — 630 мл/мин, период полувыведения — между 8 и 24 часами после приема (14–20 ч), период полувыведения — от 24 до 72 ч (примерно 41 ч). Более 50% препарата выводится кишечником в неизменном виде, 6% — почками.

Спектр применения препарата при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях достаточно широк. Это:

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов — фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит;
- инфекции нижних дыхательных путей — острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванная атипичными возбудителями;
- инфекции кожи и мягких тканей — угри обыкновенные средней степени тяжести, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы;
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) — мигрирующая эритема (*erythema migrans*);
- инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis* (уретрит, цервицит).

Таким образом, Экомед, особенно в случае непереносимости пенициллинов, может быть эффективным альтернативным антибактериальным средством лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний в группе ЧБД.

REFERENCES

1. Pochivalov A.V., Pogorelova Ye.I. The treatment of acute respiratory viral infection in children with atopic dermatitis. *Otorhinolaryngology and pulmonology. Appendix to Consilium medicum. Pediatrics*. 2010; 1: 69.
2. Kharlamova F.S., Kladova O.V., Bevza S.L., Fomina V.L., Legkova T.P. Efficacy of treatment and prophylaxis of Imunorix in acute respiratory infections in frequently and long-ailing children. *Otorhinolaryngology and pulmonology. Appendix to Consilium medicum. Pediatrics*. 2010; 1: 63.
3. Diseases of intestine in children. Common edition by A.M. Zaprudnov. Moscow: *Anakharsis*. 2009. 280 pp.
4. Mukhina Yu.G. Diagnostics and correction of dysbiosis in children. *Russian Medical Journal*. 1999; 7 (11): 487–494.
5. Savitskaya K.I., Bondarenko V.M., Nesvizhskiy Yu.V., Malov V.A., Lykova Ye.A., Matsulevich T.V., Abramov N.A., Murashova A.O., Trofimenko L.S., Minayev V.A., Shcherbakov P.L. Dysbiosis in children. Educational textbook for doctors and students. Moscow: *KMK Ltd*. 1998. 64 pp.
6. Kaznachejeva L.F., Ishkova N.S., Kaznachejev K.S., Molokeyev A.V. Methods of dysbiotic disorders correction of intestine in children. Edited by L.F. Kaznachejeva. *Novosibirsk*. 2006. 48 pp.
7. Ursova N.I. Disorders of microflora and dysfunction of biliary tract in children. Edited by G.V. Rimarchuk. Moscow. 2005. 218 pp.
8. Ardatskaya M.D., Dubinin A.V., Minushkin O.N. Intestinal dysbiosis: modern aspects of problem study, principles of diagnostics and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive*. 2001; 2: 67–72.
9. Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Babin V.N. et al. Dysbiosis of intestine. *Russian Medical Journal*. 1999; 3: 40–45.
10. Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. 1. Moscow: *GRANT*. 1998. 288 pp.
11. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disorders states. *Chemotherapy*. 1995; 41 (Suppl. 1): 5–15.
12. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health. *Bulletin of the IDF*. 1996; 313: 36–42.
13. Children's gastroenterology: a guideline for doctors. Edited by N.P. Shabalov. Moscow: *MEDpress-inform*. 2011. 736 pp.
14. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2000; 16 (4): 521–526.
15. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101 (4): 812–822.
16. Microflora of digestive tract. Edited by A.I. Khavkin. Moscow: *Fund of social pediatrics*. 2006. 416 pp.
17. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr*. 2006; 149 (3): 367–372.
18. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (2): 119–126.

19. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006; 175 (4): 377–383.
20. Doron S.I., Hibberd P.L., Gorbach S.L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (Suppl. 2): 58–63.
21. Belmer S.V., Gasilina T.V., Khavkin A.I., Eyberman A.S. Functional disorders of digestive organs in children Recommendations and comments. *M.* 2006. 44 pp.
22. Surkov A.N. Modern technologies in treatment and prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (5): 146–151.
23. Surkov A.N. Tactics of treatment of acute intestinal infections in children. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (6): 141–147.
24. Chernikov V.V., Surkov A.N. Antibiotic-associated diarrhea in children: principles of prophylaxis and treatment. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (2): 48–55.
25. Surkov A.N. Opportunities of probiotic therapy in complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (2): 132–136.
26. Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Fedorov A.M. Antibiotico- and chemotherapy of infections in children. *Moscow: Continent-Press*. 2008. 256 pp.