

О.И. Симонова^{1, 2}, А.В. Лазарева¹, О.В. Мотузова¹, О.А. Пономаренко¹, Л.К. Катосова¹, В.П. Чистякова¹, Н.И. Буркина¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей

Contacts:

Simonova Olga Igorevna, PhD, MD, Head of a Department of Pulmonology and Allergology, Federal State Budget Institution Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2, bldg. 1, Tel.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Article received: 28.01.2013, Accepted for publication: 01.02.2013

Представлены данные о современном микробном пейзаже у детей с острой и хронической респираторной патологией, динамика чувствительности микрофлоры за последние годы к часто применяемым антибиотикам. Приводятся принципы выбора антибиотика и контроля его эффективности, особенности применения у детей, частые побочные эффекты. Рассмотрены новые аспекты применения комбинированных антибактериальных препаратов — эконоантибиотиков. Включение в их состав лактулозы ангидро позволяет достичь высокой микробиологической эффективности и не вызывает антибиотик-ассоциированной диареи, что очень существенно в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, антибактериальная терапия, эконоантибиотики, лечение острых, рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний, хронический бронхит, обострение хронического бронхолегочного процесса.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 123–130)

Антибактериальная терапия в настоящее время является неотъемлемой частью лечения различных заболеваний, имеет свои особенности не только в зависимости от возраста пациента (в частности, в педиатрии), но и в пределах той области патологии, где она применяется. В педиатрии болезни органов дыхания продолжают лидировать в структуре детской заболеваемости, представляя собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему. Распространенность указанной патологии у детей в последние годы увеличивается. Особенно важным для практической педиатрии является то, что респираторные эпизоды принимают тяжелое течение с развитием комплексных осложнений, которые впоследствии неизбежно приводят к глубокой инвалидизации ребенка. Заболеваемость бронхита-

ми у детей раннего возраста колеблется от 15 до 50% [1, 2]. Распространенность острых пневмоний в России находится в пределах от 4 до 12 случаев на 1000 детского населения. Среди детей с острыми респираторными инфекциями частота пневмоний составляет 1–2 на 100 заболевших. В результате осложненного течения острых пневмоний могут формироваться стойкие морфологические изменения в легких в виде пневмосклероза, деформации бронхов, бронхоэктазов, развивается хронический бронхолегочный процесс. Врожденные пороки развития бронхов и легких, например первичная цилиарная дискинезия, синдром Зиверта–Картагенера, муковисцидоз и другая наследственная патология, также служат причиной хронического бронхолегочного процесса.

O.I. Simonova^{1, 2}, A.V. Lazareva¹, O.V. Motuzova¹, O.A. Ponomarenko¹, L.K. Katosova¹, V.P. Chistyakova¹, N.I. Burkina¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First State Medical University, Russian Federation

New possibilities of antibacterial treatment in acute and chronic respiratory disorders in children

The authors show the data on current microbiological pattern in children with acute and chronic respiratory disorders and dynamics of microflora susceptibility to the most frequently used antibiotics over recent years. The principles of antibiotic choice and control for their efficiency, peculiarities of their usage in children and the most common side effects are given. New aspects of the usage of combined antibacterial agents — ecoantibiotics — are discussed. Including of the Lactulose Anhydro into their composition allows to achieve high microbiological efficacy and does not cause antibiotic-induced diarrhea, which has a great importance in pediatric practice.

Key words: children, antibacterial treatment, ecoantibiotics, treatment of acute, recurrent and chronic respiratory disorders, chronic bronchitis, relapse of chronic bronchopulmonary disorder.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 123–130)

Основной клинический признак при всех хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях — хронический бронхит, протекающий с повторными обострениями воспаления (более 4 раз в год), длящимися до 2–3 мес. В последние годы отмечается повышение частоты встречаемости хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний [1, 3, 4]. Этой ситуации благоприятствует не только высокий уровень гиподиагностики этой группы заболеваний у детей, особенно на амбулаторном этапе, но и практические ошибки при назначении терапии. Лечение болезней органов дыхания представляется педиатру простым и обыденным делом, ведь это самая частая патология у детей. Однако в подобных состояниях возможно применение огромного числа разнообразных лекарственных средств, предлагаемых для использования в детском возрасте. Однако и избыточная, неадекватная терапия — явление повсеместное. Именно поэтому рациональная схема лечения респираторной патологии у детей — задача огромной важности. В особенности это касается антибактериальных средств. В последние годы число антибиотиков постоянно растет. Современный арсенал врача-педиатра включает в себя широкий спектр препаратов, обладающих активностью в отношении практически всех патогенных микроорганизмов [5]. Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор представляют сложную задачу. Оценивая парентеральный и пероральный пути введения антибиотиков, в ряде случаев у детей следует отдать предпочтение последнему, как наиболее щадящему, исключая психотравмирующий эффект.

Этиологическая структура заболеваний органов дыхания у детей имеет свои особенности в зависимости от формы, степени тяжести заболевания и возраста ребенка. Эффективность лечения и исход пневмонии в значительной степени определяются успешностью этиологической диагностики, значимость которой для выбора адекватной антибактериальной терапии бесспорна. Однако с помощью рутинной лабораторной диагностики этиологию пневмоний удается установить лишь в 43–85% случаев [6]. Наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии, особенно осложненных ее форм, в первые месяцы жизни ребенка является *Staphylococcus aureus* (58%). Значительно реже выделяют *Streptococcus pneumoniae*

и *Haemophilus influenzae* (по 10–15%). В старшем возрасте увеличивается вклад в заболеваемость *S. pneumoniae* (35–60% и более). Атипичные возбудители пневмонии (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) у детей в возрасте 1–6 мес обнаруживают более чем в 10–20% случаев. Чаще это *C. trachomatis*, реже — *Mycoplasma hominis*; *M. pneumoniae* определяется у 10–15% больных в возрасте от 1 до 6 лет. В школьном возрасте (7–15 лет) увеличивается частота атипичных пневмоний, особенно вызванных *M. pneumoniae* (20–40%) и *C. pneumoniae* (7–24%). Трудности диагностики острой пневмонии у детей обусловлены ее полиэтиологичностью. Возбудителями внебольничной пневмонии могут быть как типичные бактериальные агенты (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), так и атипичные возбудители (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* и респираторные вирусы). Следует отметить, что вклад каждого из этих инфекционных агентов в этиологию внебольничных пневмоний четко зависит от возрастной группы пациентов, а периодически наблюдаемые подъемы заболеваемости внебольничной пневмонией часто обусловлены атипичными возбудителями.

Результаты проведенных нами исследований, в которых были использованы методы современной этиологической диагностики острых пневмоний (полимеразная цепная реакция, культуральные и серологические методы), показали, что пневмококк остается основным этиологическим агентом, составляя 43% от всех обнаруживаемых возбудителей. В исследуемый период была установлена довольно высокая частота острых пневмоний у детей, вызванных атипичными возбудителями. Так, *M. pneumoniae* была выделена у 47% больных. В значительном числе случаев внебольничная пневмония имела вирусно-бактериальную этиологию, и чаще всего ассоциация включала комбинацию вирус + пневмококк.

Этиологический диапазон хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы охватывает доминирующую микрофлору: *H. influenzae*, составляющую 70,5% от всей выделенной микрофлоры, *S. pneumoniae* — 23,6% и *Moraxella catarrhalis* — 5,9% [7]. Данные специалистов разных стран свидетельствуют о все более широком распространении резистентных бактерий при различных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Проведенные в 2001–2005 гг. в России многоцентровые исследования позволили определить частоту антибиотикорезистентности штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Было зарегистрировано сохранение высокой чувствительности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к антибиотикам аминопенициллиновой группы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат).

По данным Е.В. Середы и Л.К. Катосовой (2000), микробный спектр при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей в периоде обострения представлен в основном 2 пневмотропными микроорганизмами [8]. При этом *H. influenzae* является доминирующим причинным фактором инфекционного процесса (61–70%, из которых в 27% случаев она находится в ассоциации с пневмококком). Пневмококк выделяют у 36% больных. Значительно реже определяется участие в этиологии хронического воспаления *M. catarrhalis* (4–10%), *Proteus mirabilis* (2,2%), *Klebsiella pneumoniae* (1,1%), *Streptococcus pyogenes* (1,1%), *S. aureus* (0,1%) (рис. 1).

Принципиальное отличие имеет микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом (рис. 2) [9].

Рис. 1. Этиология хронических заболеваний органов дыхания (по данным Л.К. Катосовой, А.В. Лазаревой, 2009)

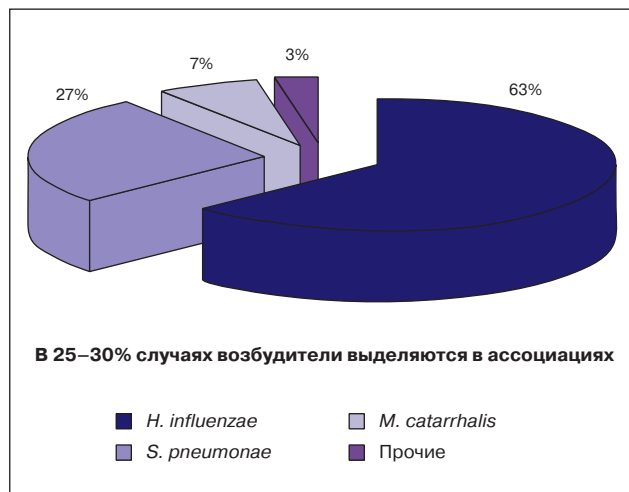


Рис. 2. Микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом (по данным Л.К. Катосовой, А.В. Лазаревой, 2006)

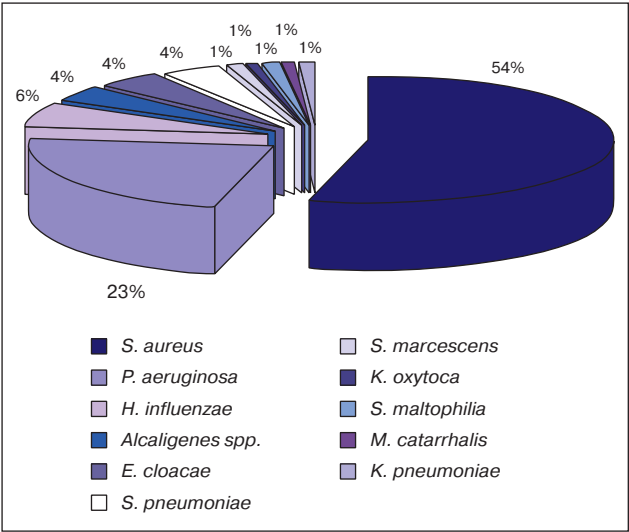
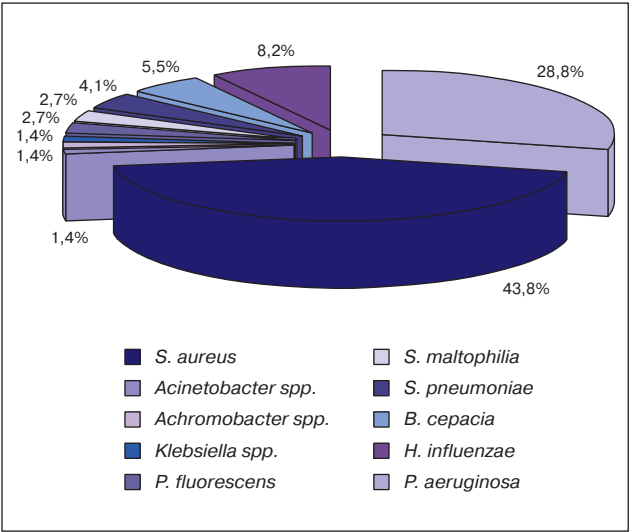


Рис. 3. Микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом (по данным Л.К. Катосовой, А.В. Лазаревой, 2011)



В этиологии хронического воспаления при муковисцидозе у детей в 2006 г. лидировал *S. aureus* (54%), второе место принадлежало *P. aeruginosa* (23%), все остальные возбудители встречались редко. Самой частой ассоциацией микроорганизмов оказалось сочетание *S. aureus* + *P. aeruginosa* или *S. aureus* + более редкий микроорганизм.

Мониторинг результатов анализов мокроты больных муковисцидозом за прошедшие 5 лет показал, что соотношение ведущих возбудителей в этиологии хронического бронхита осталось прежним, при этом доля *S. aureus* уменьшилась на 10%, *P. aeruginosa* — возросла на 5%. Кроме того, в микробном спектре появились новые возбудители: *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, *Achromobacter* (рис. 3).

Результаты определения чувствительности штаммов *S. aureus* показали, что микроорганизм сохраняет высокую чувствительность к оксациллину (88,9–91,1% чувствительных культур) и линкомицину (91,4–91,1%) (табл. 1). Содержание чувствительных штаммов *S. aureus* к гентамицину колеблется от 83,1 до 86,2%. Значительно ниже чувствительности золотистого стафилококка к эритромицину: доля чувствительных штаммов составляет 63,9–75,7%. В отношении ванкомицина указанный микроорганизм сохраняет 100% чувствительность. Сравнение уровня

чувствительности *S. aureus* к антибиотикам 2 периодов наблюдения показало, что статистически достоверного уменьшения чувствительности *S. aureus* к основным группам антибактериальных препаратов не произошло ($p > 0,05$), более того, в периоде II даже отмечалась тенденция к увеличению доли чувствительных штаммов к эритромицину (63,9 и 75,7%, соответственно).

За наблюдаемый период времени повышения частоты выделения MRSA (метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка) не произошло. Напротив, более высокая частота их выделения приходилась на период 2006–2007 гг. (11,1%), тогда как в 2008–2009 гг. частота обнаружения составила всего 8,9%. Также для этих штаммов наблюдали снижение резистентности к рифампицину с 8,5 до 4,8%. На одном и том же уровне сохранилась резистентность к линкомицину, составив 8,6 и 8,9%, соответственно. Ванкомицин-резистентных стафилококков выделено не было.

При сравнении чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам за период с 2005 по 2009 гг. установлено, что имеет место общая закономерность: снижение чувствительности микроорганизма ко всем группам антибактериальных препаратов (табл. 2). За 2 наблюдаемых периода частота чувствительных штаммов *S. pneumoniae* к макролидам составила: к азитромицину — 96,8 и 86,9%,

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных от больных муковисцидозом в разные периоды наблюдения (n — число изученных штаммов)

Антибиотик	Периоды						
	2006–2007 гг. I			2008–2009 гг. II			Достоверность различий между сравниваемыми группами
	n	Абс. число	%	n	Абс. число	%	
Оксациллин	72	64	88,9	146	133	91,1	$p_{I-II} > 0,05$
Гентамицин	71	59	83,1	145	125	86,2	$p_{I-II} > 0,05$
Эритромицин	72	46	63,9	148	112	75,7	$p_{I-II} > 0,05$
Линкомицин	70	64	91,4	145	132	91,1	$p_{I-II} > 0,05$
Рифампицин	71	65	91,5	145	138	95,2	$p_{I-II} > 0,05$
Ванкомицин	70	70	100,0	133	133	100,0	$p_{I-II} > 0,05$

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от больных с хронической бронхолегочной патологией в 2005–2009 гг.

Антибиотик	Периоды						
	2005–2007 гг. I			2008–2009 гг. II			Достоверность различий между сравниваемыми группами
	<i>n</i>	Абс. число	%	<i>n</i>	Абс. число	%	
Оксациллин	119	107	89,9	92	73	79,3	$p_{I-II} < 0,05$
Азитромицин	95	92	96,8	92	80	86,9	$p_{I-II} < 0,05$
Эритромицин	76	71	93,4	85	69	81,2	$p_{I-II} < 0,05$
Клиндамицин	105	99	94,3	90	77	85,5	$p_{I-II} < 0,05$
Кларитромицин	104	100	96,2	96	81	84,4	$p_{I-II} < 0,01$

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от больных с хронической бронхолегочной патологией за 2011 г.

Антибиотик	Все отделения						
	Всего штаммов	Чувствительные		Слабочувствительные		Резистентные	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Пенициллин	207	170	82,1	26	12,6	11	5,3
Эритромицин	207	156	75,4	0	0	51	24,6
Кларитромицин	198	157	79,3	1	0,5	40	20,2
Азитромицин	199	154	77,4	3	1,5	42	21,1
Клиндамицин	180	145	80,6	0	0	35	19,4
Ко-тримоксазол	209	105	50,2	13	6,2	91	43,6
Спирамицин	197	171	86,8	0	0	26	13,2

к эритромицину — 93,4 и 81,2%, к клиндамицину — 94,3 и 85,5%, к кларитромицину — 96,2 и 84,4%, соответственно. Снижение было статистически значимым ($p_{I-II} < 0,05$).

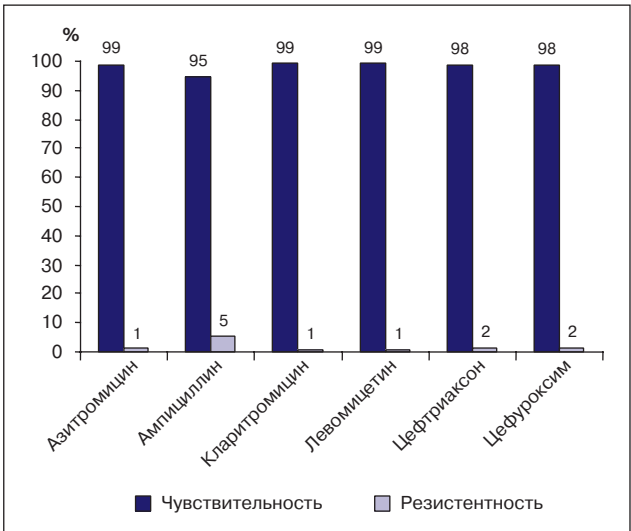
Кроме того, за указанный период выявлено уменьшение чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину: 89,9 и 79,3% чувствительных штаммов, соответствен-

но. Штаммы пневмококков, определенные по критериям с оксациллиновым диском как нечувствительные к пенициллину, в действительности могут относиться либо к умеренно резистентным, либо к резистентным к пенициллину категориям. Принимая во внимание это положение, такие культуры мы далее тестировали в системе ATB STREP 5 (bioMérieux, Франция) для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК). Результаты тестирования позволили отнести эти штаммы к следующим категориям: пенициллин-чувствительные — 3 штамма (11,5%), умеренно резистентные к пенициллину — 23 штамма (88,5%); резистентных штаммов обнаружено не было. Таким образом, штаммы *S. pneumoniae*, определенные методом дисков, нечувствительные к пенициллину, в основном относились к категории умеренно резистентных (табл. 3).

Устойчивость *M. catarrhalis* к пенициллину и аминопенициллинам определяется выработкой β -лактамазы. Наши исследования показали, что 90,9% штаммов *M. catarrhalis* продуцирует β -лактамазу. Следовательно, они резистентны к ингибиторонезащищенным аминопенициллинам и пенициллинам. Этот микроорганизм проявляет высокую (100%) чувствительность к макролидам — эритромицину, кларитромицину.

Результаты анализа чувствительности *H. influenzae* к основным группам антимикробных препаратов показали, что микроб сохраняет 100% чувствительность к цефалоспорином II–III поколения, кларитромицину, азитромицину (рис. 4). К аминопенициллинам чув-

Рис. 4. Результаты чувствительности *H. influenzae* за 2012 г.



ствительность *H. influenzae* в период I была довольно высокой (98,1%), в период II она снизилась до 92,8%. Статистически это различие было недостоверно ($p > 0,05$). Все резистентные к аминопенициллинам штаммы (10 изолятов) продуцировали β -лактамазу и относились к β -лактамазопозитивным ампициллинорезистентным штаммам. β -лактамазонегативных, резистентных к ампициллину штаммов *H. influenzae* выявлено не было.

Важно отметить, что у детей с муковисцидозом с самым тяжелым течением хронического воспаления *S. pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к оксациллину на протяжении долгих лет постоянной базисной антибактериальной терапии (табл. 4).

Эффективность антибиотикотерапии во многом зависит от правильного выбора препарата, который должен основываться на результатах микробиологического посева мокроты. Качественный микробиологический анализ возможно сделать только с использованием адекватного биологического материала. Как показано в работе А.В. Лазаревой, это должна быть именно мокрота, а не мазки из зева или фаринготрахеальный аспират [10]. Было исследовано 44 образца мокроты и 40 проб трахеального аспирата, полученных от детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями (врожденные пороки развития легких и бронхов, первичная цилиарная дискинезия, в т.ч. синдром Картагенера), и 36 образцов мокроты и 24 пробы трахеального аспирата от детей, больных муковисцидозом, до антибактериальной терапии. Результаты показали, что только половина (47,7%) полученных для культурального исследования образцов мокроты от больных хроническими и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания и 77,7% проб мокроты от больных муковисцидозом по цитологической картине была пригодна для дальнейшего бактериологического исследования, давшего высев возбудителя в 80,9 и 100% случаев, соответственно. Трахеальный аспират как по микроскопическим, так и по культуральным результатам не является информативным биоматериалом для уста-

новления этиологических агентов хронического воспалительного процесса [11].

Критерии диагностики обострения хронического бронхолегочного заболевания у ребенка в настоящее время основаны на характерных изменениях в клинической картине болезни, что является наиболее практически важным. Лабораторные данные (например, клинический и биохимический анализы крови), особенно в первые часы заболевания, не всегда подтверждают начало воспалительного процесса. Этот факт следует всегда учитывать при своевременной диагностике и сразу назначать терапию [12–14]. Лечение должно базироваться на этиотропной терапии (прежде всего антибактериальной). Выбор препарата зависит от того, где заболел пациент (внебольничная/внутрибольничная пневмония), а также от предполагаемой этиологии инфекционного процесса, возраста больного, наличия осложнений и преморбидного фона (табл. 5) [15–17].

Для оценки эффективности выбранной антибактериальной терапии (через 36–48 ч от начала лечения) рекомендуется пользоваться следующими критериями.

- **Полный эффект** — падение температуры тела ниже $38,0^{\circ}\text{C}$, улучшение общего состояния, уменьшение степени выраженности изменений в очаге воспаления — указывает на чувствительность возбудителя к препарату и позволяет продолжить то же лечение.
- **Частичный эффект** — сохранение фебрильной температуры при снижении степени выраженности токсикоза, одышки, улучшении аппетита — в отсутствии отрицательной динамики в очаге воспаления. Обычно наблюдается при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не требует.
- **Отсутствие эффекта** — сохранение фебрильной температуры при ухудшении состояния и/или нарастании патологических изменений в очаге воспаления и общих расстройств (одышки, гипоксемии и др.). Требуется смены антибиотика.

Таблица 4. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам у детей с муковисцидозом

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i> % чувствительности	<i>P. aeruginosa</i> % чувствительности
Оксациллин	96,2	–
Ципрофлоксацин	66,7	81,1
Гентамицин	82,4	55,5
Эритромицин	61,9	–
Клиндамицин	84,8	–
Азитромицин	88,8	–
Ванкомицин	100	–
Амикацин	–	75,6
Цефтазидим	–	80,9
Меропенем	–	83,3
Нетилмицин	–	90,0
Левифлоксацин	–	92,3
Тобрамицин	–	93,5
Имипенем	–	93,9
Цефепим	–	94,4
Цефоперазон + сульбактам	–	100

Таблица 5. Выбор стартового препарата при внебольничной пневмонии

Возраст	Этиология	Стартовый препарат
1–8 мес	Стафилококк, пневмококк, кишечная палочка, клебсиелла, протей, гемофильная палочка тип b	Амоксициллин/клавуланат или ампициллин + оксациллин или цефалоспорины I поколения + аминогликозид
1–8 мес (атипичная)	Хламидии, пневмоцисты, микоплазма	Макролиды, азитромицин
8 мес–6 лет	Пневмококк гемофильная палочка	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, цефуроксим
6–15 лет	Пневмококк	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, цефуроксим
6–15 лет (атипичная)	Микоплазма, хламидии	Азитромицин, макролиды

При хроническом бронхите на фоне различных форм патологии органов дыхания (муковисцидоз, врожденные пороки развития бронхов, синдром Зиверта–Картагенера и др.) главной задачей при лечении обострений является воздействие на инфекционно-воспалительный процесс в бронхах пораженного легкого. Это достигается только комплексными мероприятиями, такими как подавление инфекции, активный дренаж бронхиального дерева (разжижение мокроты и ее эвакуация). Антибиотикотерапия — один из важнейших компонентов комплексного лечения, и абсолютным показанием к ее назначению является обострение хронического бронхолегочного процесса, в связи с чем такие больные довольно часто вынуждены принимать антибиотики в амбулаторных условиях в виде сиропов, таблеток и растворов для ингаляций [18, 19].

Важную роль играет выбранный педиатром путь введения антибиотика. Он должен быть максимально щадящим, с учетом возраста пациентов и необходимости в повторных курсах лечения, например при хроническом бронхите. Это имеет большое значение и с психологической точки зрения, минимизируя физическую травму, которую наносит процедура инвазивного введения антибиотика (внутримышечно, внутривенно, эндобронхиально). Понизить уровень стресса можно, используя ступенчатый подход в терапии, который не снижает эффективности проводимого лечения: несколько дней (3–5) препарат вводится внутривенно с быстрым переходом на прием внутрь. У детей целесообразно применять специальные детские лекарственные формы: сиропы, суспензии, растворимые порошки, таблетки с детской дозировкой, капли, которые очень легко дозировать по возрасту, а ребенку удобно принимать.

Положительный противомикробный эффект антибактериальной терапии — главная цель лечения. Однако на фоне приема антибиотиков нередко развиваются осложнения и побочные реакции, которые педиатру необходимо своевременно распознать. Имеют место различные аллергические реакции (анафилактический шок, аллергическая сыпь, крапивница — 1–5%), а также эозинофилия, нейтро- и тромбоцитопения, возможно снижение слуха и поражение почек.

В первую очередь антибиотики негативно влияют на работу желудочно-кишечного тракта. У ребенка может развиваться диспепсия в виде рвоты, тошноты, метеоризма, но чаще — диареи [20–23]. На фоне часто применяемых при респираторной патологии у детей ком-

бинированных антибиотиков, состоящих из полусинтетического пенициллина, амоксициллина и клавулановой кислоты (ингибитор лактамаз), диарея, по различным данным, встречается в 2,7–10% случаев [9, 20]. В качестве одной из причин указывают высокую активность амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой в отношении нормальной микрофлоры кишечника, прежде всего энтерококков и анаэробных микроорганизмов [21].

Новым и перспективным направлением антибиотикотерапии, которое решает эти проблемы, становятся т.н. эокантибиотики — комбинированные антибактериальные препараты с пребиотиком лактулозой, сохраняющие баланс микрофлоры.

Эокантибиотики были разработаны российскими учеными и запатентованы более чем в 30 странах мира. Производство ведется российско-швейцарским фармацевтическим холдингом «AVVA AG» в соответствии с международными стандартами [24, 25].

Эокантибиотик имеет оригинальный состав, в который входит антибиотик в стандартной (обычной) дозировке и лактулоза ангидро (лактuloза кристаллическая) — инновационная форма пребиотика. Эокантибиотики обладают лучшей переносимостью, чем обычные формы антибиотиков, биоэквивалентны обычным антибиотикам по антимикробной активности, сохраняют баланс собственной микрофлоры кишечника на фоне лечения, не вызывают кандидозов, укрепляют иммунный статус пациента, препятствуют развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и антибиотик-ассоциированной диареи. Такие эффекты стали возможны благодаря включению в состав препаратов лактулозы ангидро, которая стимулирует рост кишечной нормофлоры и компенсирует негативное влияние антибиотика.

Препараты выпускаются в виде таблеток, порошков для приготовления суспензии и капсул, в стандартных дозировках, поэтому удобны в применении, в т.ч. у детей.

Спектр компонента антибиотика в составе эокантибиотиков представлен известными представителями: амоксициллин (Экобол), амоксициллин + клавулановая кислота (Экоклав), азитромицин (Экомед), кларитромицин (Экозитрин), левофлоксацин (Эколевид), цiproфлоксацин (Экоцифол).

Препарат Экоклав занимает особое место в педиатрической практике. Защищенный клавулановой кислотой амоксициллин показан при более тяжелых и рецидивирующих формах инфекций и является препаратом

выбора при лечении инфекций у часто болеющих детей, а также у детей с хронической патологией. Эти пациенты, подверженные частым заболеваниям, имеют различные проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения микробиоценоза кишечника и составляют т.н. группу риска по развитию дисбиозов на фоне антибиотикотерапии. Дисбиоз кишечника является причиной «порочного круга» частой заболеваемости: дисбиоз → снижение бактерицидных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта → нарушение процессов пищеварения → вторичное нарушение всасывания → потеря белка → вторичная иммунологическая недостаточность → респираторные инфекции → усугубление дисбиоза [26]. Для амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой, особенно при приеме *per os*, характерен побочный эффект в виде выраженного расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта. Причиной считают высокую активность антибиотика против энтерококков и анаэробов, т.е. нормальной микрофлоры кишечника [27]. Именно поэтому для паци-

ентов групп риска по развитию дисбиозов целесообразно применять Экоклав — комбинированное средство, состоящее из эффективного антибиотика (полусинтетического пенициллина в виде амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой) и пребиотика лактулозы, — как препарат более безопасный по воздействию на нормофлору кишечника. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность препарата на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий (например, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides spp.*) и не вызывает диарею. Препарат выпускают в порошке для приготовления суспензии, в стандартных дозировках, в связи с чем он весьма удобен в применении.

В педиатрической практике применение эокантибиотиков особенно перспективно, т.к., с одной стороны, они высокоактивны в отношении патогенных микробов, а с другой — имеют высокий уровень безопасности и не вызывают диареи.

REFERENCES

1. Tatochenko V.K. Bronchitis in children. In a book: Practical pulmonology in children's age. Edited by V.K. Tatochenko. 2000. Pp. 101–111.
2. Sereda Ye.V. Bronchitis in children: modern principles of therapeutic tactics. *Farmateka*. 2002; 62: 11: pp. 38–43.
3. Baranov A.A., Strachunskiy L.S. Antibiotics use in children in outpatient practice. Methodic recommendations. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2007; 9 (3): pp. 200–210.
4. Union of Pediatricians of Russia, International Fund of Healthcare of Mother and Child. Scientific-practical program "Acute Respiratory Diseases in Children. Treatment and Prophylaxis". Moscow. 2002.
5. Practical guideline on anti-infection therapy. Edited by Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Moscow: *Borges*. 2002.
6. Sereda Ye.V., Katosova L.K. Clinical and bacteriological efficacy of innovational form of amoxicillin/clavulanate (Flemoclav Solutab) in treatment of respiratory organs diseases in children. *Hard patient*. 2010; 5.
7. Tatochenko V.K., Sereda Ye.V., Fedorov A.M. et al. Antibacterial therapy of pneumonia in children. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2000; 2 (1): pp. 77–87.
8. Sereda Ye.V., Katosova L.K. Modern approaches to the use of macrolides in children with diseases of respiratory organs. *Russian Medical Journal*. 2000; 1: pp. 34–39.
9. Katosova L.K., Simonova O.I., Lazareva A.V. Peculiarities of treatment with combination of amoxicillin and clavulanic acid in children with chronic diseases of lungs. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2007; 4: pp. 80–86.
10. Katosova L.K., Simonova O.I., Lazareva A.V. Cytomicroscopic study of sputum and tracheal aspirate from children with chronic bronchopulmonar pathology and cystic fibrosis, in evaluation of their

eligibility for cultural study. *Questions of diagnostics in Pediatrics*. 2009; 4: pp. 32–35.

11. Lazareva A.V., Katosova L.K., Simonova O.I. Etiological information value of bacterioscopic tests of sputum and tracheal aspirate in children with chronic pneumonia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2009; 11 (2): pp. 22.
12. Rachinskiy S.V., Volkov I.K. Malformations of respiratory organs in children. In book: Prolonged and chronic diseases in children. Edited by M.Ya. Studenikin. Moscow: *Medicine*. 1998. Pp. 40–155.
13. Sereda Ye.V. Modern therapy of bronchitis in children. *Children's doctor*. 1999; 2: pp. 30–32.
14. Algorithms of antibacterial therapy of recurrent infections of respiratory and urinary tracts. Methodic recommendations. Moscow. 2005. 17 pp.
15. Tatochenko V.K. Modern antibacterial therapy in outpatient pediatric practice. *Farmateka*. 2009; 14: pp. 29–35.
16. Zaplatnikov A.L. Out-of-hospital pneumonia in ambulatory practice of a pediatrician. *Russian Medical Journal*. 2005; 13: p. 17.
17. Tatochenko V.K. Practical pulmonology of children's age. Moscow. 2001. 268 pp.
18. Simonova O.I., Chistyakova V.P., Lazareva A.V., Katosova L.K. Inhalation antibiotics is the condition of control over cystic fibrosis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 3: pp. 119–123.
19. Katosova L.K., Simonova O.I., Lazareva A.V. Antibacterial efficacy of colistin in treatment of cystic fibrosis in children. *Russian pediatric journal*. 2009; 5: pp. 29–31.
20. Tatochenko V.K. Diseases of respiratory organs in children. Practical guideline. Moscow: *Pediatr*. 2012. Pp. 447–458.

21. Chernikov V.V., Surkov A.N. Antibiotic-associated diarrhea in children: principles of prophylaxis and treatment. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (2): pp. 48–55.
22. Topchiy N.V. Perspectives of a use of ecoantibiotics in pediatric practice. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (6): 54–61.
23. Khavkin A.I., Zhikhareva N.S. Therapy of antibiotic-associated disbacteriosis. *Consilium medicum (Appendix "Gastroenterology")*. 2006; 08 (2).
24. Surkov A.N. Modern technologies in treatment and prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea in children. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (5): 46–151.
25. Tatyana O.F. Modern antibacterial drugs: new opportunities in prophylaxis of disbiotic disorders. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (6): 77–82.
26. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. Acute respiratory infections in frequently ailing children. *Medical counsel*. 2007; 3.
27. Ta tochenko V.K. Antibiotico- and chemotherapy of infections in children. *Moscow: Continent-Press*. 2008. 256 pp.