

Н.В. Топчий

ООО «Детский медицинский центр», Москва, Российская Федерация

Перспективы применения экоантибиотиков в педиатрической практике

Contacts:

Topchii Nataliya Vladimirovna, MD, assistant professor, member of the board of the association of physicians of RF, gastroenterologist, physician, primary care doctor of LLC «Child Medical Centre»

Address: 1. Mayakovskogo Street, Khimki, Moscow region, RF, 141407, **Tel.:** (495) 641-02-48, **e-mail:** topchiy56@yandex.ru

Article received: 24.09.2012, **Accepted for publication:** 06.12.2012

Значительный рост частоты приема антибактериальных препаратов, проблема антибиотикорезистентности, различная по регионам России, побочные эффекты антибактериальной терапии (прежде всего антибиотикоассоциированная диарея), нарушения микробиоценоза кишечника, аллергические реакции, диспепсии и ряд других причин побуждают исследователей активно проводить поиск новых путей лечения инфекционных заболеваний, особенно в детском возрасте. Перспективным направлением в борьбе с нерациональным применением антибиотиков и ликвидацией их побочных эффектов является использование экоантибиотиков. Включение в состав экоантибиотиков лактулозы кристаллической позволяет поддерживать собственную микрофлору пациента, препятствовать возникновению трансмиссивной антибиотикорезистентности, стимулировать собственный иммунитет пациента. Клиническая эффективность экоантибиотиков подтверждена заключением о биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности, а в сочетании с высоким профилем безопасности позволяет надеяться на перспективы применения этой новой группы лекарственных средств в педиатрической практике.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотикоассоциированная диарея, экоантибиотики, лактулоза кристаллическая, лечение инфекционных заболеваний в детском возрасте.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 80–87)

Болезни инфекционной природы вносят значимый вклад в структуру заболеваемости детей. Это в первую очередь инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, которые составляют более 90% всей инфекционной патологии детского возраста и нередко являются поводом для назначения антибиотиков [1].

Эра антибиотиков началась с открытием в 1929 г. А. Флемингом пенициллина и привела к победе над такими инфекциями, как брюшной тиф, менингит и др.

В настоящее время в России используется 30 различных групп антибиотиков, а общее число препаратов (без учета дженериков) приближается к 200 наименованиям. В то же время Комитет по вопросам здравоохранения и общественной политики Американского колледжа врачей утверждает, что до 64% выписываемых в больницах антибиотиков являются ненужными или назначаются в неподходящих дозировках [2, 3]. Так, например, во Франции до 75%, а в США — до 60% пациентов с обычным ринитом получают антибиотики [1].

N.V. Topchii

LLC «Children Medical Centre», Moscow, Russian Federation

The prospects of ecoantibiotics usage in pediatric practice

Significant increase in frequency of antibiotics intake, the problem of antibiotic-resistance, which varies in different regions of Russia, side-effects of antibacterial drugs (first of all — antibiotic-associated diarrhea), disturbances of the bowel microbiocenosis, allergic reactions, dyspepsia and a number of other factors cause an active search of new methods of treatment of infectious diseases, especially in children. Promising course in struggle against inappropriate antibiotics usage and their side-effects is usage of ecoantibiotics. Including of the crystalline lactulose into the ecoantibiotics composition allows maintaining the native patient's microflora, preventing the development of transmissible antibiotic-resistance and stimulating patient's own immune system. Clinical efficacy of ecoantibiotics is confirmed by the conclusion on bioequivalence to the original representative of antibiotics according to antimicrobial activity. Besides, in conjunction with high level of safety it makes it possible to expect, that this new medicinal group will have good prospects in pediatric practice.

Key words: antibiotic-resistance, antibiotic-associated diarrhea, ecoantibiotics, crystalline lactulose, treatment of infectious diseases in children.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 80–87)

Хотя около 90% острых респираторных инфекций (ОРИ) вызывают вирусы, частота необоснованного применения антибиотиков при ОРИ у детей в мире колеблется от 14% в Канаде до 97% в Китае; во Франции и США она равна 25%. В России частота использования антибиотиков при ОРИ редко бывает ниже 30%, чаще около 60–80% [1]. По данным Л.С. Страчунского [4], наиболее частыми причинами назначения антибиотиков при респираторной патологии у детей в амбулаторных условиях являются ОРИ (48%), острые тонзиллиты (11%), острые бронхиты (10%), отиты (8%), острые пневмонии (6%), скарлатина (3%). При этом в 85–90% случаев острые респираторные болезни обусловлены вирусными инфекциями, в 5–7% — атипичными возбудителями и только в 5–10% — бактериальной микрофлорой. Несколько иная картина наблюдается при пневмонии, в этиологическом спектре которой преобладают пневмотропные бактерии (60–80%), а также атипичные микроорганизмы (10–15%), и только в 10–15% случаев — вирусы. Нередко (до 15–20% случаев) имеют место бактериально-вирусные ассоциации [4]. В исследованиях было убедительно показано, что включение антибиотиков в комплексную терапию неосложненных ОРИ не оптимизирует процесс лечения. Так, в группе детей, получавших антибиотики, по сравнению с группой, получавшей аналогичное лечение, но без включения антибиотиков в комплексную терапию, продолжительность заболевания увеличивалась на 40%, в 2,5 раза чаще наблюдались осложнения и прогрессирование заболевания, в 8,8 раза чаще регистрировали побочные эффекты [1, 4]. Исследование, проведенное в Великобритании с целью определить эффективность назначения амоксициллина/клавуланата и плацебо для профилактики возникновения острого среднего отита у 203 детей в возрасте от 3 мес до 3 лет с ОРИ и рецидивирующим острым средним отитом в анамнезе, показало, что частота возникновения острого среднего отита в группе детей, получавших плацебо, и в группе пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат, была статистически недостоверной ($p = 0,288$). Аналогичные данные были получены в исследованиях, проведенных в России. Прием антибактериальных препаратов при ОРИ не уменьшал частоту возникновения пневмонии, но чувствительность к антибиотикам бактерий, вызывавших воспаление, была снижена [2]. Однако не только применение антибиотиков при вирусных инфекциях может быть необоснованным.

Проблема антибиотикорезистентности также является достаточно острой [5–7]. Нередко на первый взгляд адекватное назначение антимикробного средства при бактериальной инфекции не дает положительного эффекта. С этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей, прежде всего врачи первичного звена. При этом резистентность к одному и тому же возбудителю у одного и того же антибиотика в различных регионах России различна. Повсеместно встречается ситуация самостоятельного приобретения пациентами антибактериальных препаратов в аптечной сети. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам на различных средах нередко проводится без учета возрастных особенностей пациентов (детский возраст), и довольно часто при кишечных патогенных дисбак-

териозах предлагают в качестве чувствительных препаратов антибиотиков только в инъекционных формах. Врачи часто пренебрегают рекомендациями по учету клинической ситуации при выборе антибактериального препарата (курящие подростки, наличие сопутствующих заболеваний и т.д.), назначают неполные схемы терапии, меняя их в пользу лекарственных средств в более низких дозировках, что приводит к росту числа резистентных патогенных микроорганизмов. Известно, что дети могут являться носителями антибиотикорезистентных бактерий, даже если они до этого не принимали антибактериальные препараты. Резистентные бактерии могут передаваться от одних детей к другим [1]. Так, у 5% здоровых школьников на слизистой оболочке носа были обнаружены мультирезистентные стафилококки, у 8,3% — пенициллинустойчивые штаммы *Streptococcus pneumoniae* [6]. Таким образом, распространенность резистентной микрофлоры значительно шире, чем просто в местах наиболее частого использования антибактериальных средств (лечебные учреждения). В настоящий момент рассматривают 2 механизма формирования антибиотикорезистентности. Первый заключается в том, что антибиотикорезистентная микрофлора вначале развивается в больницах, а затем распространяется среди остального населения [5, 8]. Согласно второму предположению, антибиотикорезистентная микрофлора является частью эндогенной флоры человека, которая активируется при использовании антибиотиков, а затем колонизирует окружающие организмы [5, 7]. Вполне вероятен вариант, что эти 2 механизма существуют параллельно. Кроме того, современная технология промышленного разведения птиц, свиней, крупного и мелкого рогатого скота не исключает проведения курсов антибактериальной терапии.

Но не только необоснованное назначение антибактериальных препаратов приводит к нежелательным последствиям. Даже адекватное назначение антибиотиков может привести к побочным эффектам при следующих состояниях:

- хронических бронхолегочных заболеваниях с длительным (более 2 нед) или частым приемом антибиотиков;
- хронических заболеваниях мочеполовой системы, особенно при одновременном проведении гормональной терапии;
- стандартной антихеликобактерной терапии;
- хирургических (госпитальных) инфекциях;
- бактериальных инфекциях у детей первого года жизни.

В условиях приема антибиотиков развиваются аллергические реакции, диспептические явления (тошнота, диарея, запоры, боли в животе и др.), снижение слуха, поражение почек. Хорошо известно о негативном воздействии антибиотиков на нормальную микрофлору человека, однако возникновение побочных эффектов связано не только с нарушением микробиоценоза кишечника. Например, при приеме 14-членных макролидов происходит раздражение мотилиновых рецепторов толстой кишки, в результате чего усиливается перистальтика и учащается стул (до 3–5 раз в сут) [2, 9]. Послабляющий

эффект отмечен у клавулановой кислоты. Некоторые антибиотики обладают способностью оказывать непосредственное токсическое воздействие на слизистую оболочку кишки (неомицин, тетрациклин) или, выделяясь в просвет кишки с желчью (цефоперазон, цефтриаксон), провоцировать нарушение всасывательной функции кишки (скрытая индукция мальабсорбции).

Воздействие антибиотиков на микрофлору кишечника приводит к развитию дисбактериоза [10, 11]. Наиболее угрожающие для развития кишечного дисбактериоза следующие группы препаратов: антибиотики широкого спектра действия (пенициллины, особенно «защищенные» — амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и др.); линкозамиды; цефалоспорины, особенно III поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефподоксим, проксетил); тетрациклины; антибиотики, создающие интенсивную концентрацию в собственной пластинке кишечника; сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (Фталазол, Сульгин, Фтазин) [12]. Показано, что применение фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацин, норфлоксацин, спарфлоксацин) имеет относительно низкий риск антибиотикоассоциированной диареи, однако данная группа препаратов имеет ограничения по использованию в детском возрасте. Кроме того, современные антибиотики угнетают естественного антагониста грибов, резидентную микробиоту, чем способствуют развитию неинвазивного кандидоза кишечника. Все эти данные говорят о необходимости более внимательного подхода к выбору методов профилактики и лечения кишечного дисбактериоза во время и после лечения антибактериальными препаратами [10, 11]. Согласно отраслевому стандарту, под дисбактериозом кишечника понимают клинко-лабораторный синдром, манифестирующий при ряде заболеваний и клинических ситуаций. Дисбактериоз характеризуется симптомами поражения кишечника, изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, транслокацией различных видов микрофлоры в несвойственные биотопы, избыточным ростом условно-патогенной микрофлоры. Специфические признаки дисбактериоза кишечника отсутствуют. Однако, анализируя клиническую картину различных заболеваний пищеварительного тракта, можно выделить синдромы, появление которых связано с дисбалансом микрофлоры:

- кишечной диспепсии — метеоризм, урчание, вздутие живота, дискомфорт, чувство тяжести, боль, чувство распирания, неустойчивый стул;
- нарушения пищеварения — стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (D, K), нарушение водно-электролитного баланса;
- астеновегетативный — обусловлен гипо- и авитаминозом, интоксикацией [2, 11, 13].

Отражением дисбактериоза кишечника в структуре патологии кишечника является неустойчивый стул (понос или запор, чередование запора с поносом), вздутие живота, урчание; спастическая или тупая боль, ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области. Интенсивность боли может снижаться после отхождения газов и дефекации. Нередко возникают диспепсические

явления: тошнота, отрыжка, горечь во рту. Отмечают также анемию, гиповитаминозы, остеомалацию, нарушение свертывания крови, гипопроteiинемию; возможно снижение веса. Характерна астения, проявляющаяся слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, нарушением сна, головной болью. Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанных с дисбактериозом, развившимся вследствие применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто обозначают как антибиотикоассоциированную диарею — ААД (antibiotic-associated diarrhea). Согласно современной классификации, ААД — это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2 и более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств. ААД встречается у 5–25% пациентов, получающих антибиотики [11, 14–17]. Среди наиболее частых побочных реакций антибиотиков у детей отмечают поражения желудочно-кишечного тракта — в 30–70% случаев, нервной системы — в 20%, обменные нарушения — в 17,5%. Побочные реакции служат причиной прекращения терапии у 50% пациентов и требуют дополнительного лечения в 1/3 случаев [9]. В детском возрасте чаще, чем у взрослых пациентов, встречаются аллергические реакции и реакции, связанные с превышением дозы препарата. В отличие от взрослых у детей побочные действия могут влиять на их рост и развитие, особенно у плода, новорожденного и грудного ребенка вследствие приема антибиотика беременной или кормящей матерью. Значительный риск побочных явлений антибиотикотерапии у новорожденных, в частности у недоношенных детей, связан с незрелостью ряда ферментных систем и механизмов биотрансформации и выведения лекарственных средств. Основные компоненты монооксидазных систем содержатся в печеночных клетках новорожденных в значительно меньшем количестве, чем у взрослых. Это, к примеру, цитохром P450, NADPH-оксидаза, цитохром-С-редуктаза, (уридиндифосфат)-глюкуронил-трансферазы, а также ферменты, участвующие в окислении ароматических углеводов. Низкая активность ферментов, препятствующих окислению клеточных мембран, и недостаток витамина Е обуславливают токсичность кислорода для новорожденных в концентрациях, безопасных для взрослых индивидуумов. У новорожденных почечный клиренс практически всех лекарственных средств снижен, что делает необходимым уменьшение доз препаратов, как правило, за счет более редкого их введения. Другой важный для детей первых недель жизни фактор — способность препарата связываться с белками крови. Такие лекарственные средства, как сульфаниламиды, особенно длительного действия, имеющие высокое сродство к протеинам, способны существенно повышать концентрацию свободного билирубина в крови ребенка, что может привести к развитию ядерной желтухи. В настоящее время ведущие специалисты в области детской фармакотерапии рекомендуют отказаться от применения этих веществ. Однако аналогичным образом действуют и другие препараты, например цефтриаксон, который приходится применять при тяжелых инфекциях, в частности при менингитах.

Малоизвестное ранее побочное действие эритромицина у новорожденных было обнаружено в штате Теннесси (США): 200 новорожденным препарат был назначен в связи с контактом с медиком, больным коклюшем, при этом у 7 из них развился пилоростеноз (5-кратное повышение по сравнению с контрольной популяцией). При терапии острых пневмоний и других острых бактериальных инфекций аллергические реакции на антибиотики возникают редко, даже у тех детей, у которых они раньше были зарегистрированы. Такие реакции чаще всего развиваются у детей, которым антибиотик был назначен без должного на то основания: например, при ОРИ. Эти различия связаны, по-видимому, с тем, что бактериальная инфекция вызывает резкое увеличение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, соответственно, увеличение соотношения цАМФ/цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат), препятствуя манифестации аллергических проявлений. При длительном применении антимикробных средств число побочных явлений возрастает. При хронических легочных нагноениях побочные реакции, в т.ч. аллергические, возникали у 14% детей, леченных хлорамфениколом и аминогликозидами, у 7% — полусинтетическими пенициллинами, у 4% — цефалоспоридами и макролидами. Повышение активности трансаминаз отмечено у 1/3 детей, получавших комбинированную терапию [9, 18]. Вторичные эффекты — развитие грибковой флоры — при 1–2-недельных курсах антибиотиков не наблюдаются. При хронических болезнях легких лечение антибиотиками повышает частоту кандидоносительства с 32 до 54%, но не сопровождается развитием инвазивной инфекции [9]. В связи с этим применение противогрибковых средств на фоне антибиотиков не рекомендовано, за исключением новорожденных и детей с дефектами клеточного иммунитета. Изучая вопрос побочного действия антибиотиков, нельзя обойти вниманием широко известную проблему их влияния на выработку устойчивости микробной флоры. Менее известно возможное их влияние на становление иммунной системы ребенка. Переход от характерного для новорожденного преобладания Т-хелперного ответа 2-го типа (Th2) к более зрелому Т-хелперному ответу 1-го типа (Th1) в значительной степени происходит под влиянием микробной стимуляции во время ОРИ, которая сопровождается усиленным размножением пневмотропной флоры. Протекторная роль ОРИ в первом полугодии жизни относительно аллергии доказана в ряде недавних исследований. Есть основания говорить, что неоправданно широкое применение антибиотиков ослабляет или вообще подавляет эту стимуляцию, что, в свою очередь, способствует сохранению Th2-направленности иммунного ответа и повышению риска развития аллергических реакций [5, 18]. Показаниями для назначения антибиотиков при инфекциях дыхательных путей являются острые бактериальные синуситы, острые фарингиты и тонзиллиты, если возбудителем является β -гемолитический стрептококк, отиты, а также бронхолиты и бронхиты, вызванные бактериями или атипичными микроорганизмами [1, 18]. Необходимо обратить внимание, что назначение антимикробных препаратов показано детям с ОРИ, у которых подозревают присоединение бактериальной инфекции:

при температуре тела выше 38°C более 3 дней, наличии одышки (частота дыхания — 60 в 1 мин и более у детей 0–2 мес, 50 и более — у детей 3–12 мес, 40 и более — у детей 1–3 лет при отсутствии бронхиальной обструкции), выраженном токсикозе, лейкоцитозе более 12×10^9 /л, сдвиге лейкоцитарной формулы влево, СОЭ > 20 мм/ч, цианозе, полном отказе от еды, беспокойстве или сонливости [1, 18].

Перспективным направлением в борьбе по уменьшению частоты побочных явлений при использовании антибиотиков может стать применение экоантибиотиков (Экоклав, Эколевид, Экоцифол, Экомед). Это новый класс антибактериальных препаратов, сочетающий в себе антибиотик и пребиотик (лактолоза кристаллическая). Такое сочетание позволяет проводить антибактериальную терапию известными и хорошо зарекомендовавшими себя препаратами, при этом используя их более безопасные формы. Включение в состав лактулозы кристаллической позволяет поддерживать собственную микрофлору пациента, препятствовать возникновению трансмиссивной антибиотикорезистентности, стимулировать собственный иммунитет пациента. Клиническая эффективность экоантибиотиков подтверждена заключением клинических испытаний по биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности.

Механизм действия экоантибиотиков является комплексным: после приема внутрь абсорбируемая часть антибиотика воздействует на очаг инфекции, оказывая бактерицидное действие на патогенную микрофлору, повреждая при этом и нормальную микрофлору кишечника. Но одновременно с этим лактулоза кристаллическая стимулирует рост кишечной нормофлоры и компенсирует негативное влияние антибиотика. В целом, экоантибиотики имеют ряд преимуществ:

- обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные антибактериальные препараты;
- поддерживают нормальную микроэкологию кишечника и сохраняют баланс кишечной микрофлоры;
- препятствуют развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и антибиотикоассоциированной диареи;
- не вызывают кандидозов;
- оптимизируют иммунный статус.

Включение в состав лактулозы кристаллической позволяет поддерживать собственную микрофлору пациента, препятствует возникновению трансмиссивной антибиотикорезистентности, стимулирует иммунитет. Содержание лактулозы в экоантибиотиках равно пребиотическим дозам (1–2 г/сут), что не влияет на моторику кишечника и не вызывает метеоризма и диареи. Нормофлора кишечника является необходимым составным звеном в процессе переваривания пищи, усвоения питательных веществ, а также барьером на пути экзогенной инфекции. Она не только участвует в обезвреживании токсических метаболитов, ограничивая размножение патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов, попадающих в кишечник, но и обеспечивает иммунную защиту организма. Установлено, что около 80% всех иммунокомпетентных клеток локализовано

в слизистой оболочке кишечника, которая на 25% состоит из иммунологически активной ткани, а каждый метр кишечника содержит около 1010 лимфоцитов.

Одним из представителей группы эокантибиотиков является Экозитрин, который представляет собой оригинальную фармкомпозицию антибиотика кларитромицина и пребиотика лактулозы. Препарат выпускается в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Каждая таблетка содержит 250 или 500 мг кларитромицина и 300 или 600 мг лактулозы, соответственно. При этом кларитромицин оказывает антибактериальный эффект, а лактулоза стимулирует размножение основных компонентов микрофлоры — бифидо- и лактобактерий. Таким образом, благодаря наличию в составе лактулозы, в процессе антибиотикотерапии поддерживается нормальный кишечный микробиоценоз. Кларитромицин, входящий в состав препарата, — полусинтетический антибиотик группы макролидов, обладающий бактерицидным действием благодаря способности создавать очень большие внутриклеточные концентрации. По спектру антимикробной активности кларитромицин относится к наиболее результативным антибиотикам из группы макролидов. Кларитромицин в дозе 7,5 мг/кг 2 раза в день обладает высокой эффективностью при применении у детей с тонзиллофарингитами, острыми средними отитами, инфекциях кожи и мягких тканей. По эффективности при тонзиллофарингите он не уступает феноксиметилпенициллину, при остром среднем отите — амоксициллину, коамоксиклаву, цефуроксиму аксетил и азитромицину, а при инфекциях кожи и мягких тканей (от слабой до умеренной степени) — эритромицину и цефадроксилу. При некоторых инфекциях верхних дыхательных путей рассматривается возможность назначения кларитромицина коротким курсом. Так, в простом слепом рандомизированном исследовании было показано, что у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет со стрептококковым тонзиллофарингитом клиническая эффективность кларитромицина при приеме в дозе 7,5 мг/кг в течение 5 дней составляет 95% и не отличается от таковой феноксиметилпенициллина, принимаемого по 13,3 мг/кг 3 раза в день в течение 10 дней. Согласно данным некоторых авторов, 5-дневный курс приема препарата при остром среднем отите является столь же эффективным, как и 10-дневный. В несравнительном исследовании было установлено, что кларитромицин, назначаемый при остром среднем отите по 7,5 мг/кг 2 раза в день, в 1-й день устраняет боль в ухе у 71,5% детей, а во 2-й день — еще у 25,5%. Полное выздоровление или значительное улучшение у 97 из 98 наблюдавшихся было отмечено на 5-й день лечения. Клиническая эффективность кларитромицина при синуситах, ассоциированных со средними отитами, по данным несравнительного исследования, составляет 74–89%. Инфекции нижних дыхательных путей, такие как острые бронхиты, пневмонии, бронхопневмонии, также хорошо поддаются лечению кларитромицином, назначаемым как в виде суспензии, так и в виде таблеток по 50 мг. В сравнительных исследованиях продемонстрировали, что по степени и скорости развития клинического эффекта при этих заболеваниях кларитромицин не уступает амокси-

циллину, коамоксиклаву и цефаклору. При атипичных пневмониях, вызванных *Mycoplasma* или *Chlamydothila pneumoniae*, кларитромицин в дозе 15 мг/кг в день в 2 приема в течение 10 дней не уступает по эффективности эритромицину (40 мг/кг в день в 2–3 приема). Отмечен положительный эффект кларитромицина у детей раннего возраста (от 2 мес до 3 лет) с бронхопупмональной дисплазией, которая связана с колонизацией дыхательных путей *Ureaplasma urealyticum*. Предполагается, что своевременная адекватная терапия детей с такой патологией может предупредить последующее развитие у них бронхиальной астмы. Кларитромицин превосходит эритромицин по бактериологической эффективности при коклюше. В сравнительном исследовании выявлено, что эрадикация *Bordetella pertussis* в результате 7-дневного применения кларитромицина по 10 мг/кг в день (в 2–3 приема) составляет 100%, в то время как после 2-недельного применения эритромицина (40–50 мг/кг в день) — только 89%. Имеются ограниченные данные об эффективности кларитромицина у детей с кишечными инфекциями, вызванными *Campylobacter jejuni*. Длительное (в течение 6 мес) применение кларитромицина в сочетании с рифабутином эффективно у детей с лимфаденитами, вызванными внутриклеточными комплексами *Mycobacterium avium*. У детей с факторами риска развития бактериального эндокардита кларитромицин, как и у взрослых, может использоваться профилактически перед стоматологическими процедурами, бронхо- или эзофагоскопией. Назначают по 15 мг/кг за 1 ч до выполнения манипуляции [4, 8].

Лактулоза была первым искусственно полученным соединением, внедренным в клиническую практику в качестве бифидогенного фактора. Впервые она была описана в 1929 г. Montgomery и Hudson под названием «лактокетоза». Refuely в 1948 г., исследуя причину диспепсии у маленьких детей, выделил из состава женского молока вещество (лактuloзу), активизирующее рост защитной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий). Исследователь назвал его «бифидус-фактором». Исследования Refuely показали, что при вскармливании младенца обычными детскими смесями или молоком содержание бифидобактерий в фекальной микрофлоре составляло 20%, однако при добавлении в детские продукты 2% лактулозы содержание бифидобактерий возрастало в 4 раза. Применение лактулозы в качестве слабительного средства описано Mayerhofer и Refuely в 1959 г. С тех пор было проведено большое число исследований, расшифровавших механизмы действия и подтвердивших эффективность лактулозы при различных заболеваниях пищеварительного тракта и не только [19–23]. В 1966 г. Bircher впервые сообщил об успешном лечении печеночной энцефалопатии при помощи лактулозы [9], а в 1975 г. Hoffmann опубликовал первые результаты работы об успешной деконтаминации при помощи лактулозы хронических носителей сальмонелл без клинических проявлений [20, 21, 23]. Лактулоза — синтетический дисахарид, не встречающийся в природе, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы, синтетический стереоизомер молочного сахара лактозы. Лактулоза, попадая в толстую кишку в неизменном

виде, служит субстратом для сахаролитических бактерий. В процессе бактериального разложения лактулозы на короткоцепочные жирные кислоты (главным образом молочную, уксусную, масляную, пропионовую) снижается pH содержимого кишки. Поскольку лактулоза в отличие от лактозы не всасывается в кишечнике, а в организме человека нет ферментов, способных гидролизовать ее, повышается осмотическое давление, ведущее к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики. Благодаря этому увеличивается объем кишечного содержимого, происходит стимуляция перистальтики, стул меняет свою консистенцию. Лактулоза не распределяется в тканях, т.к. активное вещество не всасывается, небольшие абсорбированные количества выводятся в неизменном виде, главным образом через почки. В качестве слабительного средства лактулоза оказывает гиперосмотическое действие, стимулирует перистальтику кишки, восстанавливает физиологический ритм толстого кишечника, что позволяет использовать ее не только при функциональных запорах, но и при запорах у больных с синдромом раздраженной кишки, при дивертикулярной болезни, муковисцидозе, портосистемной энцефалопатии, хроническом гепатите. На сегодняшний день лактулоза является наиболее изученным пребиотиком. Главным принципом действия лактулозы как пребиотика является увеличение числа полезных бактерий и улучшение метаболизма углеводов. Лактулоза при нарушении микрофлоры кишечника оказывает следующие действия: избирательно стимулирует рост полезной микрофлоры, снижает pH в кишечнике и восстанавливает бактериальный баланс в нем, приносит облегчение при запорах. В исследованиях было показано, что включение лактулозы в молочные продукты для взрослых способствует увеличению полезных бифидо- и лактобактерий с 7,5 до 57%, а число бактерий *Escherichia coli* уменьшается в 100 раз. Как известно, большинство кишечных патогенных микроорганизмов предпочитает слабощелочную или нейтральную среду. Лактулоза, создавая кислую среду в просвете толстой кишки, угнетает процессы гниения, сдвигает баланс гниения и брожения в сторону преобладания бродильных процессов, снижает образование токсичных продуктов гниения, создавая более благоприятную среду для размножения «полезных» сапрофитных бактерий в толстой кишке. В 1980 г. M. Kist опубликовал сообщение об успешном применении лактулозы у больных сальмонеллезным энтеритом [22]. В ходе нескольких клинических испытаний было установлено, что лактулоза оказалась значительно эффективнее симптоматических средств

[20, 24]. Такие условно-патогенные микроорганизмы, как кишечная палочка, клостридии, сальмонеллы, шигеллы, в отличие от представителей нормофлоры с трудом метаболизируют лактулозу. В такой ситуации соперничество в утилизации питательных веществ приводит к угнетению протеолитической, условно-патогенной кишечной микрофлоры, продуцирующей токсины. Противоинфекционный эффект лактулозы обусловлен ее бифидогенным действием. Бифидобактерии составляют базис нормальной микрофлоры толстой кишки и обеспечивают в основном колонизационную резистентность организма. В присутствии лактулозы бифидобактерии способны особенно мощно ингибировать рост грибов. Основные эффекты лактулозы в отношении микробиоценоза толстой кишки представлены в табл. 1 [20].

Исследования показали, что лактулоза способна конкурировать с классическими антибиотиками при лечении больных с неосложненными формами сальмонеллезной инфекции. Применение лактулозы приводит к статистически достоверному уменьшению продолжительности выделения бактерий при инфекциях, вызванных иерсиниями [25] и шигеллами [24]. Лактулоза кристаллическая отличается от обычной лактулозы высокой степенью очистки. Обычно лактулоза применяется в фармацевтике в форме 65% сиропа и содержит значительное (до 35%) количество примесей. В отличие от нее лактулоза кристаллическая содержит 97–99% чистой лактулозы, а количество примесей в ней суммарно не превышает 3%. Лактулоза кристаллическая также стимулирует рост и жизнедеятельность собственной полезной микрофлоры, является идеальным субстратом для роста бифидо- и лактобактерий, не несет опасности трансмиссивной антибиотикорезистентности. Кроме того, поддерживая кишечную микробиоценоз, лактулоза стимулирует собственный иммунитет [13, 23]. Использование пребиотических доз лактулозы в составе экоантибиотиков (из расчета 1–2 г в сут) не вызывает развития диареи и метеоризма, которые часто сопровождают прием лактулозы в послабляющих дозах (15–20 г) [13]. В последние десятилетия в связи с неблагоприятной социально-экономической и экологической обстановкой наблюдается не только широкое и повсеместное распространение дисбактериозов и вторичных иммунодефицитов среди населения России, но и его выраженная аллергизация. Дисбактериозы, аллергизация и иммунодефицитные состояния неблагоприятно влияют на длительность и тяжесть острых и хронических воспалительных заболеваний, усложняют и повышают стоимость диагностики и лечения основной соматической

Таблица 1. Влияние лактулозы на биоценоз толстой кишки

Транзит в толстую кишку без абсорбции в тонкой кишке	Стимулирование перистальтики толстой кишки
	Уменьшение повреждающего действия патогенов и их метаболитов
Гидролиз в толстой кишке до летучих жирных кислот (с 1–3 атомами углерода)	Снижение концентрации летучих жирных кислот (с 4–6 атомами углерода), образующихся вследствие разложения белка, с которыми связаны токсические эффекты
Снижение pH в толстой кишке	Пролиферация бифидобактерий
	Пролиферация лактобацилл
	Ингибирование размножения условно-патогенных и патогенных бактерий (сальмонелл, иерсиний, шигелл)

Таблица 2. Примеры современных экокантибиотиков

Международное непатентованное название	Экокантибиотик	
	Торговое название	Дозировка, форма выпуска
Азитромицин	Экомед	Капсулы 250 мг № 6
		Таблетки 500 мг № 3
		Порошок 100 мг/5 мл № 1
		Порошок 200 мг/5 мл № 1
Амоксициллин	Экобол	Таблетки 250 мг № 20
		Таблетки 500 мг № 20
Амоксициллин + клавулановая кислота	Эколав	Таблетки п/о 375 мг № 15
		Таблетки п/о 625 мг № 15
		Таблетки п/о 1000 мг № 14
		Порошок 156,25 мг/5 мл № 1
		Порошок 312,5 мг/5 мл № 1
Кларитромицин	Экозитрин	Таблетки п/о 250 мг № 14
		Таблетки п/о 500 мг № 14
Левифлоксацин	Эколевид	Таблетки п/о 250 мг № 5
		Таблетки п/о 500 мг № 5
Ципрофлоксацин	Экоцифол	Таблетки п/о 250 мг № 10
		Таблетки п/о 500 мг № 10

патологии. Такие патологические состояния можно рассматривать как инфекционно-аллергические заболевания, возникающие в результате патогенного воздействия ассоциаций дисбиотических микроорганизмов на организм хозяина и характеризующиеся признаками инфекционных процессов [14].

Ю.К. Янов и соавт. провели сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости препаратов Экозитрин (основная группа) и Клацид (группа сравнения) при лечении в течение 10–14 дней 60 больных с острым бактериальным риносинуситом в возрасте от 18 до 60 лет. Эффективность антимикробной терапии была проанализирована как с учетом сроков и полноты регресса клинических симптомов заболевания, так и сроков эрадикации возбудителя по материалам бактериологического посева биологического материала. Клиническая эффективность препаратов была сопоставима и достоверных различий не имела. При изучении микробного кишечного пейзажа у пациентов основной группы обнаружено, что в процессе терапии нарастало количество бифидо- и лактобактерий ($p < 0,01$), произошла практически полная санация инфекции *Candida* ($p < 0,001$), содержание *E. coli* осталось неизменным. В группе сравнения отмечено существенное достоверное ($p < 0,01$) снижение количества *E. coli* (в среднем на 19%), бифидобактерий (в среднем на 19%) и лактобацилл (в среднем на 21%). При этом значительно возросло содержание *Candida albicans* (в среднем в 2,8 раза). Таким образом, клиническое исследование показало статистически достоверное протективное действие исследуемого экокантибиотика на нормальную

микрофлору кишечника в процессе антибиотикотерапии, тогда как применение Клацида вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития кандидоза. В ходе исследования на фоне приема обычного кларитромицина у пациентов со 2-й нед лечения появились слабовыраженные диспепсические расстройства — тошнота (у 5; 16,7%), метеоризм (у 4; 13,3%), что авторы связали с развитием дефицитного и патогенного (за счет грибковой флоры) дисбактериоза. Диспепсические явления на фоне приема кларитромицина негативно сказывались на качестве жизни пациентов и потребовали назначения Церукала, чего не было отмечено в основной группе пациентов. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали не только сопоставимую клиническую эффективность изучаемых препаратов, но и высокий профиль безопасности и переносимости экокантибиотика [26].

Спектр экокантибиотиков достаточно широк, основные представители этой группы препаратов приведены в табл. 2.

Экокантибиотики представляют собой уникальные препараты, которые были разработаны российскими учеными, и в настоящее время запатентованы более чем в 30 странах мира. Производство экокантибиотиков ведется российско-швейцарским фармацевтическим холдингом AVVA AG и полностью соответствует международным стандартам GMP [26–28]. Эффективность новых препаратов и широкий спектр антимикробной активности в сочетании с высоким профилем безопасности позволяют надеяться на возможность их использования в детской практике.

REFERENCES

1. Kornienko E. A. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti* — New St. Petersburg medical journal. 2012; 2: 55–59.
2. Khavkin A. I., Zhikhareva N. S. *Sonsilium medicum. (Prilozhenie «Gastroenterologiya»)* — *Sonsilium medicum. Appendix Gastroenterology*. 2006; 08 (2).
3. Black G. J. (ed.). *Physician's 1990 Drug Handbook*. Springhouse: Springhouse Corporation. 1990. P. 575.
4. Strachunskii L. S., Boiko L. M., Blokhin B. M. etc. *Antibiotiki i khimioterapiya* — *Antibiotics and chemotherapy*. 1997; 10: 10–14.
5. Vasilevskii I. V. *Meditsina* — *Medicine*. 2008; 1: 92–97.
6. Vertegel A. A., Ovcharenko L. S. *Zdorov'e rebenka* — *Child health*. 2010; 5 (26).
7. Strachunskii L. S., Bel'kova Yu. A., Dekhnich A. V. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter* — *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2005; 7 (1): 32–46.
8. Strachunskii L. S. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter* — *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2005; 7 (1): 92–96.
9. Tatochenko V. K. *Zdorov'e Ukrainy* — *Ukrainian Health*. 2007; 5 (1): 64–66.
10. Bel'mer S. V. *RMZh* — *Russian medical journal*. 2004; 14.
11. Chernikov V. V., Surkov A. N. *Voprosi sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2012; 11 (2): 48–55.
12. Antonenko O. M. *Sonsilium medicum. (Prilozhenie «Gastroenterologiya»)* — *Sonsilium medicum. Appendix Gastroenterology*. 2009; 1: 51–55.
13. Shenderov B. A. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie. Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii* [Medical Microbial Ecology and Functional Nutrition. Microflora of Human and Animals and its Functions]. Moscow, GRANT", 1998. 288 p.
14. Bondarenko V. M. *Farmateka* — *Pharmateca*. 2012; 13 (246): 77–87.
15. Hogenauer C., Hammer H. F., Krejs G. J., Reisinger E. C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 702–710.
16. McFarland L. V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Diagn. Dis.* 1998; 16: 292–307.
17. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 43–50.
18. Tatochenko V. K. i dr. *Voprosi sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2002; 5: 11–15.
19. Bel'mer S. V. *Voprosi sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2002; 1 (1): 52–54.
20. Butorova L. I., Kalinin A. V. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii* — *Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology*. 2002; 6: 21–26.
21. Maksimov V. I., Rodoman V. E., Bondarenko V. M. *Zhurn. mikrobiol* — *Journal of microbiology*. 1998; 5: 101–107.
22. Fedorov I. G. etc. *Trudnyi patsient* — *A difficult patient*. 2012; 4.
23. Tuohy K. M., Ziemer C. J., Klinder A. et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2002; 14: 165–173.
24. Barkenius G. Controlled comparison of nalidixic acid or lactulose with placebo in shigellosis. *J. Infect. Dis.* 1981. P. 191–193.
25. Yushchuk N. D., Nabokova N. Yu. *Terapevticheskii Arkhiv* — *Therapeutic Archive*. 1994; 2: 17–18.
26. Yanov Yu. K. etc. *Ros. otorinolaringologiya* — *Russian otolaryngology*. 2010; 3 (46): 181–194.
27. Surkov A. N. *Voprosi sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2011; 10 (5): 46–151.
28. Tat'yanina O. F. *Voprosi sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2011; 10 (6): 77–82.