

Новые подходы к лечению дисбактериоза у детей с хронической диареей

Т.С.Лазарева

ГОУ ВПО НижГМА Минздравсоцразвития
России, Нижний Новгород

Проведена оценка эффективности применения препарата Кипферон® в комплексном лечении хронических диарей у детей с дисбактериозом кишечника. Назначение Кипферона® в составе комплексной терапии позволяет существенно улучшить клинико-лабораторные показатели и удлинить ремиссию. Применение Кипферона® сопровождается устойчивой положительной динамикой состава кишечной микрофлоры, что способствует нормализации процессов пищеварения. Кипферон® характеризуется высокой эффективностью, хорошей переносимостью и может быть препаратом выбора в лечении детей с хронической диареей, осложненной длительными дисбиотическими сдвигами в кишечнике.

Ключевые слова: дети, хроническая диарея, комплексная терапия, Кипферон®.

New approaches to treatment of a disbacteriosis at children with a chronic diarrhea

T.S.Lazareva

Evaluation of efficacy of Kipferon® in complex treatment of chronic diarrhea in children with intestinal disbacteriosis. Kipferon® use as a part of complex treatment permits to significantly improve general condition, clinical and laboratory parameters in children as well as prolong remission. Kipferon® use associated with stable positive dynamics of intestinal microflora composition and promotes normalization of digestion. Kipferon® is highly effective and well tolerated. It may be considered as a drug of choice for treatment of chronic diarrhea in children that complicated by prolonged intestinal disbacteriosis

Keywords: children, chronic diarrhea, complex treatment, Kipferon®.

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) существенно нарушают микрoэкологический баланс, снижают колонизационную резистентность, приводят к повреждению функций нормальной микрофлоры кишечника, ухудшают иммунный статус [1]. Дисбиотические нарушения сопровождаются значительными изменениями в иммунной системе ребенка. Микрофлора кишечника обеспечивает ключевые сигналы для формирования и созревания собственной иммунной системы и активно контролирует связанный

с кишечником иммунный гомеостаз [2–4]. Кишечник – самый крупный иммунный орган человека, а кишечная микробиота – самая большая экосистема микроорганизмов. Доказано, что для полного созревания иммунной системы кишечника необходимо воздействие не столько антигенов пищи, сколько антигенов нормофлоры. Кишечная микрофлора, благодаря ее способности влиять на местный и системный иммунный ответ, имеет значение для нормального функционирования кишечника и организма в целом [1, 5–10].

В последние годы все больше внимания уделяется заболеваниям, протекающим с синдромом хронической диареи. В педиатрии данная проблема является особенно актуальной в связи со значительной распространенностью этих состояний в детском возрасте, тенденцией к хронизации и частым рецидивам вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии и реабилитационных мероприятий. В связи с этим актуальным становится поиск новых подходов к лечению хронических диарей, обеспечивающих одновременно купирование абдоминального синдрома, восстановление кишечной микрофлоры, местного иммунитета системы пищеварения и общий модулирующий эффект.

Современные способы лечения хронических диарей у детей с дисбактериозом кишечника часто не решают проблем их выздоровления без остаточных явлений болезни и осложнений, а в ряде случаев остается опасность затяжного и рецидивирующего течения заболевания. Поэтому рецидивирующие, длительно или тяжело текущие хронические диареи являются показанием для введения в комплексную терапию иммуномодулирующих средств. Использование специально подобранных иммуномодуляторов может, с одной стороны, предотвратить или ослабить негативный эффект, вызванный неблагоприятными факторами, на нормальную микрофлору, а с другой – способствовать более быстрому ее восстановлению.

Одним из таких отечественных препаратов, который показал свою высокую иммуностимулирующую активность, является Кипферон® суппозитории для вагинального или ректального введения (Кипферон®). Препарат содержит в себе иммуноглобулины трех основных классов – IgG, IgA и IgM и рекомбинантный человеческий α_2 -интерферон. Кипферон® оказывает модулирующее влияние на иммунную систему, обеспечивает двойную защиту от инфекции. Антитела, в составе КИПа, нейтрализуют возбудителей болезни, а интерферон- α (ИФН- α) способствует нормализации клеточного и гуморального иммунитета. Все это обеспечивает высокую противоинфекционную эффективность препарата [11–13].

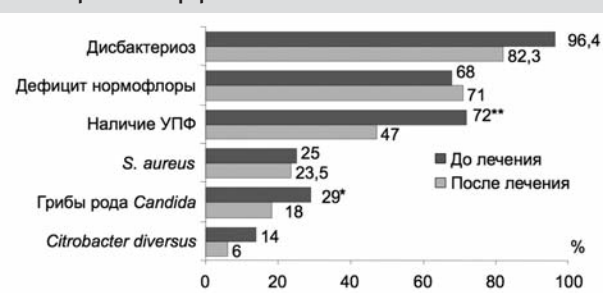
В доступной литературе мы не встретили данных о применении Кипферона® у детей с хроническими диареями и нарушенным микробным пейзажем кишечника.

В связи с вышеизложенным, цель данного исследования – оценить эффективность применения препарата Кипферон® в комплексном лечении хронических диарей у детей с дисбактериозом кишечника.

Исследование проведено на базе отделения раннего возраста ГУ ОДКБ Н.Новгорода. Под наблюдением находилось 62 ребенка в возрасте от 1 до 60 мес (средний возраст – $22,3 \pm 1,9$ мес), более половины детей (52%) были в возрасте от 1 до 3 лет. Мальчиков было 29 (47%), девочек – 33 (53%).

Заболевания, с которыми дети находились в отделении, сопровождались хронической диареей и были представлены затяжным и хроническим энтери-

Рис. 1. Состав микрофлоры кишечника у детей 1-й группы до и после приема Кипферона®



Примечание. * – $p=0,025$; ** – $p=0,003$.

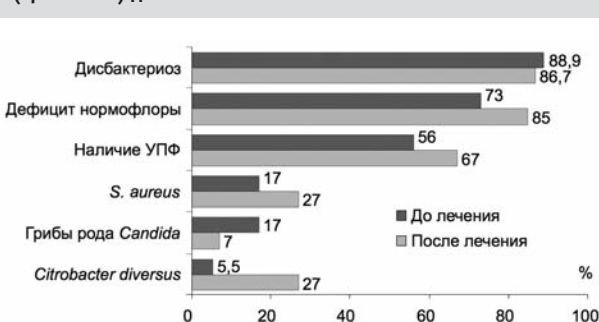
том, целиакией, пострезекционным энтеритом. У большинства детей имел место дисбактериоз кишечника. Все обследуемые случайным методом (метод простой рандомизации) были разделены на 2 группы. Дети из обеих групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,883$), диагнозу основного заболевания и сопутствующей патологии, срокам госпитализации и характеру преморбидного фона. Длительность нахождения детей в стационаре в среднем составила $18,91 \pm 1,48$ дней.

Первая группа (основная) включала в себя 42 ребенка (20 мальчиков и 22 девочки), которые получали в составе комплексной терапии препарат Кипферон®. Комплексная терапия включала (в зависимости от характера и тяжести заболевания): диету, инфузионную терапию, антибактериальные, десенсибилизирующие, ферментные препараты, витамины, минералы и др. Кипферон® вводился в прямую кишку по 1–2 суппозиторию в сутки в зависимости от возраста (мы использовали следующую схему: детям до 2 лет по 1 суппозиторию 1 раз в день, старше 2 лет по 1 суппозиторию 2 раза в день). Курс лечения длился от 5 до 14 дней, в среднем – $8,9 \pm 0,33$ дня. Вторая группа (сравнения) состояла из 20 детей (9 мальчиков и 11 девочек), которые не получали в комплексной терапии препарат Кипферон®.

Проведенные исследования показали хорошую переносимость Кипферона® всеми детьми. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано нежелательных эффектов. К концу лечения у всех детей нормализовался аппетит (до лечения он был снижен у 45,2% детей; $p=0,026$). Срыгиваний, рвоты, поносов, задержки стула, аллергических реакций не было ни у одного ребенка. У всех пациентов исчезли боли в животе, у подавляющего большинства (95,2%) – метеоризм ($p=0,003$), в 72% случаев нормализовался характер стула ($p=0,003$).

Исследование кала на дисбактериоз кишечника при поступлении выявило нарушение микробиоты практически у всех детей (96,4% – в основной и 89% – в группе сравнения). Более чем у половины больных (69% основной и 73% сравнения) имело место отсутствие или дефицит отдельных представителей нормофлоры кишечника (бифидо-, лактобактерии, кишечная палочка с нормальными ферментативными свойствами). У большинства детей дисбактериоз кишечника был обусловлен наличием условно-патогенной флоры (72% – в основной и 56% – в группе сравнения), причем у каждого пятого – в ассоциации. Золотистый стафилококк высевался у 25% детей основной группы и у 16,6% детей группы сравнения, грибы рода *Candida* – в 28,6% и в 16,6%, бактерии группы *Citrobacter* – в 14,3% и 5,6% соответственно. В единичных случаях из кала высевался протей, *Escherichia coli* с измененными ферментативными свойствами, гемолитические *E.coli*, клебсиеллы.

Рис. 2. Состав микрофлоры кишечника у детей 2-й группы (сравнения) до и после лечения



Известно, что кандида в кишечнике меняет свою дрожжевую форму на грибковую. В этой форме она продуцирует субстанции, проникающие сквозь слизистую оболочку ЖКТ. Это приводит к нарушению границы между ЖКТ и кровеносной системой, способствует повышению проницаемости кишечной стенки, снижению местной защиты, что усугубляет сенсibilизацию организма. У каждого четвертого ребенка основной (25%) и у каждого третьего (33,3%) из группы сравнения дисбактериоз кишечника был обусловлен дефицитом или отсутствием отдельных представителей нормальной кишечной флоры. В 20% случаев условно-патогенной флоры (УПФ) сопутствовали сапрофитный и эпидермальный стафилококки.

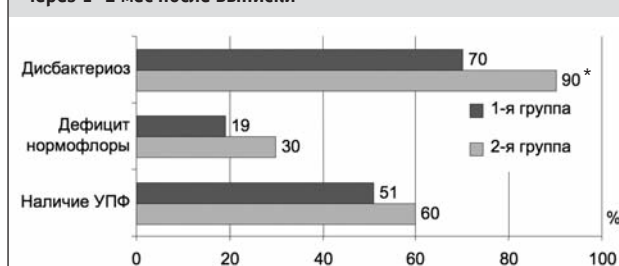
На фоне приема Кипферона® у больных основной группы значительно улучшился микробный пейзаж кишечника (рис. 1). Статистически значимо уменьшилось количество УПФ с 72 до 47% ($p=0,003$) за счет снижения грибов рода *Candida* ($p=0,025$), золотистого стафилококка, протей, бактерий рода *Citrobacter* и др. Полностью исчезли *E.coli* с измененными ферментативными свойствами, гемолитические *E.coli* ($p=0,04$), клебсиеллы, сопутствующая флора. Ни у одного ребенка не зарегистрировано полного отсутствия всей нормофлоры кишечника, а также ассоциации УПФ ($p=0,008$). Достоверно увеличился удельный вес дисбактериозов 1-й степени, обусловленный дефицитом отдельных представителей нормофлоры (с 23% до 35%). Однако полная нормализация микробного пейзажа кишечника отмечена только у 17,7% детей (рис. 1).

В группе сравнения после лечения отсутствовала положительная динамика в нормализации микрофлоры кишечника (рис. 2). Дисбактериоз у этих детей был обусловлен наличием УПФ (67%). Увеличилось число больных, имеющих дефицит или отсутствие отдельных представителей нормофлоры с 73% до 85%. Отмечен рост золотистого стафилококка, бактерий рода *Citrobacter*. Уменьшение содержания грибов рода *Candida* не было значимым, сохранились протей, появились клебсиеллы. Неизменным осталось число детей, имеющих ассоциированный дисбактериоз кишечника.

Таким образом, видна существенная разница в составе кишечной микрофлоры в сравниваемых группах. Дети, получавшие в комплексной терапии Кипферон®, имели явное преимущество в позитивной динамике микробного пейзажа кишечника, что проявлялось статистически значимым снижением УПФ, появлением более легких форм дисбактериоза кишечника, обусловленных лишь дефицитом отдельных представителей нормофлоры.

Дети обследованы повторно через 1–2 мес, 3 мес, 6 мес и через 1 год. Через 1–2 мес состав кишечной микрофлоры у больных основной группы имел до-

Рис. 3. Состав микрофлоры кишечника у детей 1-й и 2-й групп через 1–2 мес после выписки

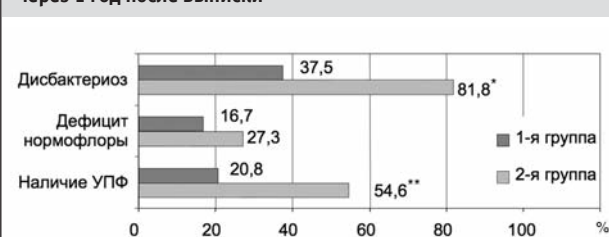


Примечание. * – $p=0,01$ – статистически значимые различия в 1-й группе от исходных данных.

стойкую положительную динамику (рис. 3). У каждого третьего ребенка (30%) дисбактериоз кишечника не выявлен, в то время как в начале лечения он отсутствовал лишь у 3,6% ($p=0,01$) больных. У 19% детей дисбактериоз был обусловлен только дефицитом нормофлоры. У половины детей (51%) дисбактериоз кишечника вызывался УПФ, причем в 18,5% случаев – при сохранной нормофлоре. Нормальное содержание бифидобактерий имели 67% обследованных ($p=0,02$ в сравнении с исходными данными – 41%), *E.coli* с нормальными ферментативными свойствами – 89% ($p=0,008$) детей. Полного отсутствия нормофлоры не зарегистрировано ни у одного больного.

В динамике у детей из группы сравнения в 90% случаев сохранялся дисбактериоз кишечника. Причем в 60% случаев он был обусловлен наличием

Рис. 4. Состав микрофлоры кишечника у детей 1-й и 2-й групп через 1 год после выписки



Примечание. * – $p=0,02$; $t=2,434$; ** – $p<0,05$; $t=2,0$ – статистически значимые различия между группами в динамике наблюдения.

УПФ и только у каждого третьего – дефицитом нормофлоры (см. рис. 3).

В динамике через 1 год осмотрено 35 детей (24 – основной и 11 – группы сравнения). При поступлении состояние пациентов обеих групп значительно улучшилось. Обострение хронической диареи за прошедший период отмечали 8,3% больных, получавших препарат Кипферон® и 54,6% ($p=0,0047$) пациентов из группы сравнения. Относительный риск рецидивирования хронической диареи в основной группе был в 4,1 раза ниже, чем в группе сравнения ($\chi^2=9,14$; $p=0,0025$).

Исследование микробного пейзажа кишечника показало выраженную положительную динамику в составе микрофлоры в группе больных, получавших Кипферон®, как в сравнении с первоначальными данными, так и с контрольной группой. В итоге в

Разработчик: ФГУН «МОСКОВСКИЙ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Г. Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» РОСПОТРЕБНАДЗОРА

кипферон®

Суппозитории для вагинального или ректального введения

СОСТАВ

- иммуноглобулины классов G, A, M
- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2
- наполнители

ДЕЙСТВИЕ

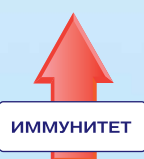
- противовирусное
- антибактериальное
- антихламидийное

ПОКАЗАНИЯ

- острые респираторные заболевания
- ангины
- воспалительные заболевания ротоглотки вирусной и бактериальной этиологии
- кишечные инфекции (ротавирусные, дизентерия, сальмонеллез, коли-инфекции)
- дисбактериоз кишечника
- комплексное лечение острых пневмоний

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА

механизм иммуномодулирующего действия



- усиливает местный иммунитет слизистой оболочки кишечника и других открытых локусов
- повышает системный иммунитет
- предупреждает нарушение состава нормальной микрофлоры
- подавляет рост условно патогенной микрофлоры

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 8, корп. 2а

Тел. /факс (495) 786-21-17

E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru

Консультация специалиста: 8-905-590-21-81

Производитель: ООО «Алфарм»

г. Москва, тел. (495) 459-21-74

Тел. /факс: (495) 459-10-46

КИПФЕРОН® – ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИИ

Регистрационное удостоверение: № P N 000126/01 от 31.03.2006

основной группе у 62,5% пациентов отсутствовал дисбактериоз кишечника (рис. 4), в группе сравнения таких детей было всего лишь 18,2% ($p=0,02$).

Анализируя состав микрофлоры кишечника через год, необходимо отметить, что дефицит отдельных представителей нормофлоры отмечен у 16,7% больных основной и у 27,3% группы сравнения. Причем в последней у одного ребенка было сочетание дефицита бифидобактерий и отсутствие кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, у другого – полное отсутствие всей нормофлоры кишечника. УПФ выделена у 20,8% пациентов первой группы и была представлена: грибами рода *Candida* (8,3%), *Citrobacter freundii* (8,3%), *Enterobacter agglomerans* (4,2%). В группе сравнения статистически значимо больше было пациентов, из кала которых выделялись УПФ (54,6%; $p<0,05$). В преобладающем большинстве это были грибы рода *Candida* (27,3%), реже – *Citrobacter freundii* (9,1%), *S.aureus* (9,1%), *E.coli* с измененными ферментативными свойствами (9,1%).

Таким образом, назначение Кипферона® в составе комплексной терапии хронической диареи позволяет существенно улучшить клинико-лабораторные показатели и удлинить ремиссию. Применение Кипферона® сопровождается устойчивой положительной динамикой состава кишечной микрофлоры, что способствует нормализации процессов пищеварения. Кипферон® характеризуется высокой эффективностью, хорошей переносимостью и может быть препаратом выбора в лечении детей с хронической диареей, осложненной длительными дисбиотическими сдвигами в кишечнике.

Литература

1. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника и энтеросорбция. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8: 2: 94–98.

2. Урсова Н.И. Современная терапевтическая стратегия при коррекции дисбактериозов кишечника у детей. Фарматека. 2008; 13: 42–47.

3. Макарова С.Г., Боровик Т.Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7: 2: 82–92.

4. Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Тюрина Т.К. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении). Лекция для врачей. М.; 2008: 32.

5. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Ильина Н.О., Бегиашвили Л.В. Кишечная микрофлора и иммунитет: Пособие для врачей. М.: 2009; 32.

6. Захарова И.Н. Кишечная микрофлора и коррекция нарушений ее дисбаланса пробиотиками. Практика педиатра. 2008; 72–73.

7. Лаврова А.Е., Борисова Е.Ю., Толкачева Н.И. Применение комбинированного иммуностропного препарата в терапии пищевой аллергии у детей. Тезисы работ XVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. М.: 10–12 марта 2010; 89.

8. Мухина Ю.Г., Дубровская М.И., Кафарская Л.И. Иммунная система и микрофлора кишечника у детей. Обоснование функционального питания. Фарматека. 2006; 2: 22–28.

9. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. Издание 2-е. М.: 2001; 237.

10. Щеплягина Л.А., Чернов В.М., Круглова И.В., Делягин В.М. Возрастные особенности иммунитета у детей. Лекция для врачей. М.: 2008; 36.

11. Опыт применения Кипферона в практике педиатра. Факты и комментарии / Под ред. Г. В. Римарчук. Сборник статей. М.: 2008; 32.

12. Кондрашин Ю.И., Денисов А.К., Мигранова О.М. О практике применения нового отечественного иммуностропного препарата «Кипферон, суппозитории» при вирусно-бактериальных инфекциях. РМЖ. 2006; 14: 19: 1361–1363.

13. Применение иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории» для вагинального или ректального введения при лечении детей с различной инфекционной патологией. Пособие для врачей. М.: 2007; 30.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Трудный пациент»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город		улица			
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 127055, Москва, а/я 91, журнал «Трудный пациент» или по e-mail: info@t-pacient.ru					

