

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДИСБИОЗА

*Кафедра педиатрии № 1 Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350640, г. Краснодар, ул. Постовая, 18. Тел. 8 (861) 268-68-70*

В данной статье представлены материалы исследования преимущества совместного применения у детей с функциональными расстройствами органов пищеварения, осложненными дисбиозом кишечника, пробиотика «Йогулакт» и иммуномодулятора «нуклеинат натрия».

Ключевые слова: дисбиоз, лечение, пробиотик, иммуномодулятор.

V. G. NAZARETYAN, N. V. MIKAVA, P. V. LEVIN, M. V. VIDINA, N. V. MIKAVA, I. V. MAIMESKULOVA

EFFICIENCY ESTIMATION OF VARIOUS WAYS DISBIOSIS PHARMACOTHERAPY

*Kuban State medical university, chair of pediatrics № 1, Pediatrics diagnostic centre,
Russia, 350640, Krasnodar, Postovaya street, 18. Tel. 8 (861) 268-68-70*

In given clause research materials of advantage of joint application for children with functional gastro-intestinal irustration, complicated with disbiosis, a probiotic yogulact and immune modulator sodium-nucleinate are presented.

Key words: disbiosis, treatment, probiotic, immune modulator.

Введение

Существующее в настоящее время множество схем лечения дисбиоза кишечника [1, 2] с использованием различных по действию и направленности пробиотиков, пребиотиков и эубиотиков порой не всегда эффективно, а главное – влияет не на все звенья патогенеза и этиологии.

Целью настоящего исследования явились разработка и внедрение в педиатрическую практику современных методов одномоментной коррекции дисбаланса иммунной системы и микрофлоры кишечника.

Методика исследования

Для решения поставленной задачи в детской краевой поликлинике было обследовано 76 детей дошкольного возраста с функциональными заболеваниями органов пищеварения, осложненными дисбактериозом кишечника и нарушением иммунной системы. Всем детям проводили ФГДС и УЗИ органов пищеварения. Содержание иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли по Mancini (1965 г.). Определение SIgA в копрофильтратах – по методу И. В. Куваевой (1975 г.). Иммунологические исследования проводили по методу розеткообразующих лимфоцитов (Shore, 1978 г.). Исследование микрофлоры кишечника проводилось в соответствии с приказом № 231, 2003 г. В ходе исследования учету подлежали клинические проявления дисбиоза. В ходе работы оценивалась тяжесть заболевания. Последний признак был назван «степень дисбактериоза» и оценивался в баллах. Для сравнения иммунологических показателей были взяты данные А. А. Баранова (2008 г.). Выборка случайным способом была разделена на три группы. Дети 1-й группы получали йогурлакт, 2-й – нуклеинат натрия, 3-й – сочетание этих препаратов. Йогурлакт применялся внутрь до еды по 1 капсуле один раз в день. Нуклеинат натрия получали внутрь в дозе 0,05 г три раза в день. Сочетан-

ное применение данных препаратов предполагало использование тех же доз. Во всех трех случаях длительность курса лечения составляла две недели. В работе использовались статистические методы Г. Ф. Лакшина (1990 г.). С целью интегральной оценки эффективности различных методов лечения был выполнен анализ изменчивости комплекса показателей, в первую очередь отражающих тяжесть заболевания – степень дисбиоза. К их числу относятся: присутствие *Klebsiella* (CLIP), содержание лактозонегативных энтеробактерий (D4), доля кокковых форм в общей сумме микробов (D6), доля гемолизующего стафилококка в общем содержании кокковых форм (D7), присутствие микробов рода *Proteus* (D9) и общее содержание кишечной палочки (D2). С учетом того обстоятельства, что дисбиоз заключается в патологическом преобразовании микробной ассоциации кишечника, значения перечисленных показателей объединены в некую интегральную характеристику микрофлоры кишечника, в качестве которой выступила их линейная комбинация.

Результаты исследования

Сравнительная оценка эффективности трех использованных в работе вариантов фармакотерапии начата с исследования специально вычисленной величины, которую мы условно назвали показателем терапевтического эффекта. Он представляет собой разность степени дисбиоза до лечения и после лечения. Отрицательное значение показателя свидетельствует, таким образом, об ухудшении состояния данного больного; значение, равное нулю, – без перемен; положительное – улучшение состояния. Данные распределений показателя терапевтического эффекта в группах больных с дисбиозом, прошедших разные курсы лечения, представлены в таблице 1. Величина хи-квадрат, вычисленная по данным таблицы, оказалось равной 15,7 и превысила стандартную для 5%-го уровня значимости

**Распределение показателя терапевтического эффекта
в группах больных дисбиозом, получавших различные способы лечения**

Метод фармакотерапии	Показатель терапевтического эффекта, усл. ед.					Число больных
	-1	0	+1	+2	+3	
Йогулакт	1 (4,8)	5 (28,6)	7 (33,3)	7 (33,3)	1 (4,8)	21
Нуклеинат натрия	0 (0,0)	3 (12,5)	12 (29,2)	7 (29,2)	2 (8,3)	24
Йогулакт + нуклеинат натрия	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (32,2)	10 (32,2)	8 (25,9)	31

Примечание: в скобках, ниже абсолютной численности класса распределения, приведена его частота, %.

Таблица 2

**Дисперсионный анализ изменчивости расстояний до точки «нормы»,
оценивающих состояние больного после лечения дисбиоза**

Изменчивость	df	mS	F	Дисперсионная	Доля в общей дисперсии, %
Общая	75	-	-	0,634	100,0
Между группами с разной терапией	2	2,896	5,35*	0,093	14,7
Индивидуальная	73	0,541	-	0,541	85,3

(15,5), что свидетельствует о достоверной корреляции между методом лечения и его результатом.

Установленное различие распределений свидетельствует в пользу наибольшей эффективности третьего варианта фармакотерапии: йогулакт + нуклеинат натрия. Действительно, отмечаются даже чисто качественные различия результатов лечения. Так, суммарная частота больных без улучшения состояния составила по трем сопоставляемым вариантам терапии 28,6%, 12,5% и 0,0% соответственно. Различия частот таких больных по группам «йогулакт» и «нуклеинат натрия» недостоверны ($t=1,35$; $p>0,05$), но обе эти частоты достоверно отличаются от нуля в группе «йогулакт+нуклеинат натрия» ($t=4,00$ и $2,56$ соответственно; $p<0,05$).

Особенно показательны, однако, различия частот в классе +3 значений терапевтического эффекта. Это наибольшее из установленных во всей изученной группе значение эффекта, свидетельствующее о фактически полном излечении. Соответствующие частоты больных составили: 4,8%, 8,3% и 25,9%. Различия частот по первым двум группам, хотя и в пользу лечения нуклеинатом натрия, статистически недостоверны ($t=0,47$; $p>0,05$). Но повышение частоты таких больных в третьей группе (25,9% против 6,7%) в среднем по двум первым несомненно ($t=2,4$; $p<0,01$). Теперь рассмотрим средние значения показателя терапевтического эффекта в группах больных дисбиозом, прошедших различные способы лечения. Третий вариант фармакотерапии – сочетание двух препаратов – обеспечивает достоверно более высокий средний терапевтический эффект: 1,84 против 1,33 ($t=2,25$; $p<0,05$). Важно, что при сочетанном применении двух препаратов досто-

верно снижается и вариабельность эффекта лечения, о чем можно судить по значениям коэффициента вариации. В среднем по двум первым группам больных он составляет $75\pm 12,4\%$, что достоверно выше $45\pm 6,2\%$ для третьей группы ($t=2,1$; $p<0,05$). Иными словами, повышенная эффективность третьего метода терапии универсальна.

Однако очень важный аспект исследования состоял в сравнительной оценке уровня межгрупповой и индивидуальной изменчивости. Провести такую оценку позволил дисперсионный анализ изменчивости расстояний до нормы во всех трех группах больных. Его результаты отражены в таблице 2.

Различия средних расстояний до нормы статистически достоверны ($F=5,35$; $p<0,01$), но индивидуальная изменчивость состояний после лечения, как и следовало ожидать, оказалась высокой – около 85% от общей дисперсии. Сравнение средних по группам с разной терапией и коэффициентов вариации позволяет конкретизировать ситуацию. Среднее расстояние до нормы для группы больных, лечившихся нуклеинатом натрия, меньше, чем для группы, использовавшей йогулакт: $0,73\pm 0,16$ против $1,02\pm 0,12$. Но эти различия недостоверны ($t=1,21$; $p>0,05$). Достоверно ближе к норме только центр группы, использовавшей сочетание препаратов ($t=3,55$ и $2,23$ соответственно; $p<0,05$).

Как и следовало из результатов дисперсионного анализа расстояний (табл. 3), индивидуальная изменчивость высока. Действительно, для двух групп коэффициент вариации превысил 100%. Это означает, что, хотя индивидуальная изменчивость эффективности терапии во всех группах индивидуально велика, в группе, сочетавшей препараты, она не выше. Этот метод

терапии дисбиоза и в среднем, и персонально более эффективен.

Сочетанное применение йогуркта и нуклеината натрия при любой начальной степени дисбиоза, от первой до третьей, оказывается одинаково эффективным. В противоположность этому первый метод терапии наиболее эффективен, хотя и хуже, чем третий.

Основное заключение из анализа изменчивости комплекса наиболее информативных лабораторных показателей полностью подтверждается и по результатам оценки состояния больных в отдаленный период через 3 месяца после лечения. Расстояние центра группы, сочетавшей в лечении йогуркт с нуклеинатом натрия, до точки «нормы» по-прежнему наиболее короткое (рис. 1).

Данные таблицы 4 описывают ситуацию количественно.

Таблица вновь подтверждает преимущества третьего метода фармакотерапии. Среднее расстояние для соответствующей группы больных, равное $0,29 \pm 0,127$ усл. ед., достоверно меньше, чем для второй группы, лечившейся нуклеинатом натрия ($t=2,13$; $p<0,05$), хотя и не отличается достоверно от среднего группы, использовавшей йогуркт.

Индивидуальная изменчивость состояния обследуемых вновь очень велика; коэффициенты вариации колеблются в пределах 114–243% и не различаются достоверно в разных группах. Дисперсионный

анализ, измеривший уровень межгрупповой и индивидуальной изменчивости, указал на еще более существенное в отдаленный период преобладание индивидуальных различий. Но и на их фоне межгрупповые различия остаются достоверными. Более важные, на наш взгляд, результаты были получены в итоге детального иммунологического обследования больных дисбиозом в периоды до и после лечения. В комплексе из 24 иммунологических показателей только 5 оказались связанными со степенью дисбиоза. Внутригрупповая, т. е. индивидуальная, изменчивость, судя по вкладу в общую дисперсию, даже и для этих пяти иммунологических показателей была на порядок выше, чем изменчивость средних по группам больных с первой, второй или третьей степенью дисбиоза. В подавляющем большинстве случаев, а именно в четырех из пяти, статистически достоверно различались иммунологические показатели больных с первой и второй степенью дисбиоза, а группа с третьей занимала промежуточное положение.

Упомянутая выше закономерность в различии средних значений разностей выразилась в том, что они либо растут, либо снижаются от первой к третьей степени дисбиоза, т. е. совершенно определенно связаны с результатом лечения. Стал ясен единственно перспективный подход к решению задачи, заключающийся в изучении динамики иммунологических характеристик

Таблица 3

Средние значения расстояний до нормы в группах больных, прошедших разную терапию

Метод фармакотерапии	Число больных	Среднее расстояние, усл. ед.	Коэффициент вариации, %
Йогуркт	21	$1,02 \pm 0,18$	$80 \pm 18,6$
Нуклеинат натрия	24	$0,73 \pm 0,16$	$107 \pm 28,0$
Йогуркт + нуклеинат натрия	31	$0,31 \pm 0,10$	$108 \pm 61,8$

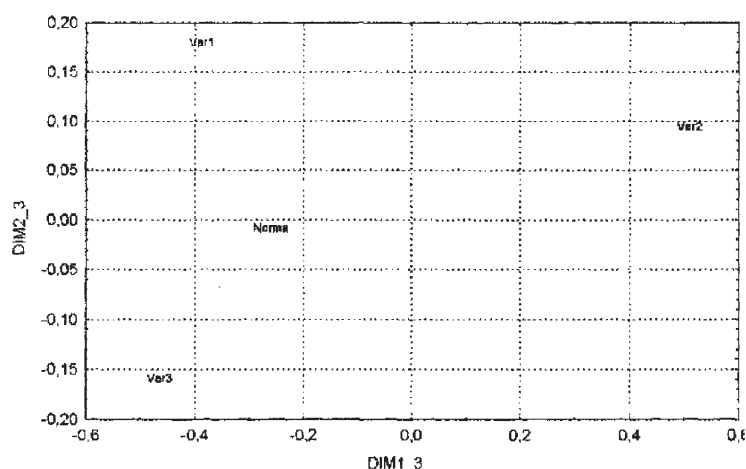


Рис. 1. Распределение центров групп больных дисбиозом, прошедших разные курсы фармакотерапии, и точки «норма» в пространстве двух измерений (через 3 месяца после лечения)

**Средние значения расстояний больных до нормы в отдаленные сроки
после разных курсов фармакотерапии**

Метод фармакотерапии	Число больных	Среднее расстояние, усл. ед.	Коэффициент вариации, %
Йогулакт	21	0,53±0,248	214±105,3
Нуклеинат натрия	24	0,79±0,197	114±31,3
Йогулакт + нуклеинат натрия	31	0,29±0,127	243±110,6

Таблица 5

**Однофакторный дисперсионный анализ
разностей иммунологических показателей до и после лечения дисбиоза
(фактор – степень дисбиоза после лечения)**

Имя показателя	Средний квадрат		F-критерий	Вклад факториальной дисперсии в общую, %
	Факториальный	Остаточный		
DS	251,32	57,47	4,4*	10,4
DTH	94,81	28,96	3,3*	7,3
DTS	144,39	24,54	5,9*	14,4
DPF	1169,95	76,19	15,3*	33,1
DIP	4,01	0,87	4,6*	11,2
DFI	10,70	2,63	4,1*	9,6

Примечание: для показателей, по которым межгрупповые различия недостоверны, результаты анализа не проводятся.

больного. Но само понятие «иммунологический статус» предполагало необходимость исследования всего комплекса взаимосвязанных показателей.

Изученные показатели, точнее разности их значений после и до лечения, объединяются в две большие группы – кластеры. Они выделяются при «разрезании» полученной иерархической структуры (дендрограммы) на уровне от 3,0 до 3,5 усл. ед. Следовательно, внутри групп показатели связаны друг с другом теснее, чем с показателями другой группы. Состав второй группы показывает, что в ходе лечения дисбиоза сопряженно изменяются: содержание Т-супрессоров (DTS), эозинофилов (DEO), Т-лимфоцитов (DTLIM), иммуноглобулинов G, M и A (DJG, DJM, DJA), О-клеток (DO), моноцитов (DMON), сегментоядерных (DS) и палочкоядерных (DP) нейтрофилов, лизоцима (DLIZ) и количество лейкоцитов (DLEI). Называется состав именно второго кластера показателей, поскольку далее выяснилось, что динамика этой группы характеристик иммунологического статуса показывает наиболее тесную связь со способом лечения дисбиоза.

О связи со способом лечения свидетельствуют результаты факторного и дисперсионного анализов. Действительно, в первый фактор с вкладом на уровне 0,68–0,75 вошли разности содержания иммуноглобулинов G, M, A и нулевых клеток. Во второй на уровне 0,52–0,66 вошла разность числа Т-супрессоров, эозинофилов и лейкоцитов. В третий на уровне 0,53–0,62 – содержание Т-лимфоцитов, Т-супрессо-

ров, палочкоядерных нейтрофилов. Содержание лизоцима – ведущий показатель в четвертом факторе (0,73), а моноцитов – в пятом (0,54). Сопоставлялись группы больных с разным способом лечения дисбиоза: йогулактом, нуклеинатом натрия или сочетанным их применением. Из результатов дисперсионного анализа следует, что динамика иммунологического статуса больных различна практически по всему комплексу показателей, вовлеченных в анализ. Действительно, межгрупповые различия достоверны по значениям всех факторов, кроме пятого. Изменчивость расстояний вновь исследована в дисперсионном анализе. В первом его варианте в качестве фактора выступала степень дисбиоза до лечения. Статистически достоверные межгрупповые различия были установлены. Их вклад в общую дисперсию равен 15,7%, что достаточно велико, если учесть свойственную иммунологическим признакам широкую индивидуальную изменчивость.

Расстояния центров групп больных с первой, второй и третьей степенью дисбиоза до лечения оказались равными соответственно 44,9, 56,5 и 59,2 усл. ед. Все они различаются статистически достоверно ($t=17,0$ и $3,9$; $p<0,01$). Иными словами, существует прямая связь между степенью дисбиоза и отклонением иммунологического статуса больного от нормы.

Средние значения расстояний для трех групп составили: 57,0 усл. ед. (йогулакт), 41,9 усл. ед. (нуклеинат натрия) и 38,6 усл. ед. (оба препарата). Различия статистически достоверны даже между второй и третьей группами ($t=2,10$;

Таблица 6

Дисперсионный анализ изменчивости расстояний до «иммунологической нормы» у больных с разной тяжестью заболевания до лечения

Изменчивость	df	mS	F	Дисперсия	Доля в общей дисперсии, %
Между группами с разной степенью дисбиоза	2	41,55	6,43*	1,21	15,7
Индивидуальная	84	6,47	-	6,47	84,3

Таблица 7

Дисперсионный анализ изменчивости расстояний до «иммунологической нормы» в группах больных с разным способом лечения дисбиоза

Изменчивость	df	mS	F	Дисперсия	Доля в общей дисперсии, %
Между группами с разной степенью дисбиоза	2	150,5	4,18*	3,9	9,8
Индивидуальная	84	36,0	-	36,0	90,2

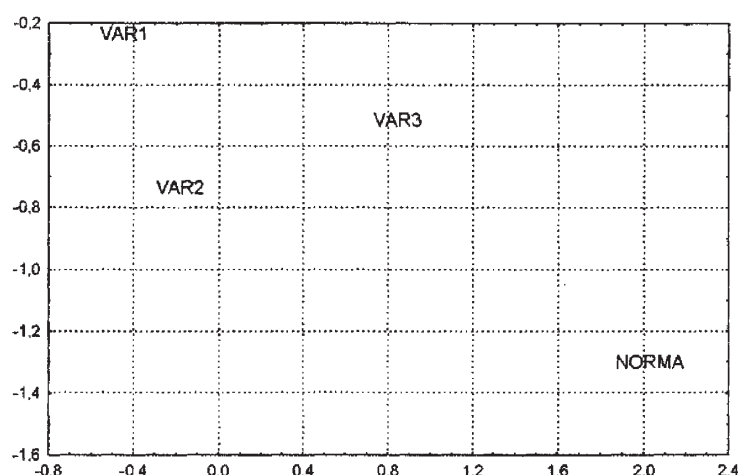


Рис. 2. Ординация центров групп больных с разными способами лечения дисбиоза относительно точки «иммунологической нормы»: VAR1 – центр группы больных, получавших йогурлакт; VAR2 – нуклеинат натрия; VAR3 – оба препарата

$p < 0,05$). На рисунке 2 отражена ординация центров трех групп относительно точки «иммунологической нормы», которая также свидетельствует в пользу сочетанного применения препаратов. Общий результат анализа данных, выполненного с целью сравнительной оценки эффективности разных способов лечения, состоит в том, что больший терапевтический эффект сочетанного применения йогурлакта и нуклеината натрия наблюдается на фоне более быстрой, чем в других вариантах лечения, нормализации иммунологического статуса больных. Однако специфика заболевания и сведения о механизмах действия применяемых препаратов таковы, что точнее, по-видимому, необходимо говорить не о фоне, а об основной причине, источнике наибольшего терапевтического эффекта комбинации йогурлакта и нуклеината натрия как иммунокорректора.

На меньшей по объему выборке детей (48 человек) был исследован секреторный иммуноглобулин А в ко-

рофилтрах. Сравнение показателей выявило, что в процессе лечения происходит увеличение их значений. В группе детей, принимавших оба препарата в сочетании, обнаружено статистически достоверное увеличение ($p < 0,05$). Сравнение средних значений уровня секреторного иммуноглобулина А в копрофилтрах до и после лечения по критерию Стьюдента показало, что статистически достоверные различия наблюдаются в результате лечения детей нуклеинатом натрия с йогурлактом (группа 3). Как видно из результатов сравнения, в результате лечения происходит значительное снижение доли детей с нарушениями тех или иных клинических показателей. Наиболее существенно уменьшился процент детей, у которых наблюдались урчание в животе и различные нарушения характера стула. Меньше всего уменьшился процент детей, имевших чувство тяжести в поджелудочной области – с 23,4% до 11,6%.

Хотя необходимо отметить, что и здесь различия до и после лечения оказались статистически достоверны. До лечения были выявлены следующие изменения со стороны желудка: у 35% детей была обнаружена желчь, катаральные явления слизистой желудка выявлены у 67% детей. У 25% детей наблюдались гиперемия и рыхлость луковицы двенадцатиперстной кишки. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы показало, что у 82% детей исследуемой группы были обнаружены функциональные изменения желчного пузыря, у 13,5% детей – диффузные изменения печени, у 28,3% детей выявлены реактивные изменения поджелудочной железы.

Обсуждение

После проведенного лечения доля детей с катаральными явлениями слизистой желудка снизилась до 6,5%; рыхлость и гиперемия двенадцатиперстной кишки сохранились только у 8% детей. Нормализация функций желчного пузыря выразилась в снижении доли детей более чем в три раза (с 82% до 25,1%). Диффузные изменения печени сохранились у 4% детей. Нарушения поджелудочной железы снизились в 1,8 раза (с 28,3% до 16%). В результате лечения произошло достоверное снижение процента детей, имеющих нарушения копрологической картины. Это, в свою очередь, нашло отражение в улучшении общей картины дисбиоза кишечника.

Таким образом, пробиотик «Йогулакт» является эффективным препаратом для лечения дисбиоза у

детей. Совместное применение йогулакта с нуклеинатом натрия является рациональным подходом в лечении, так как имеет место одновременная коррекция как микрофлоры кишечника, так и иммунной системы. При использовании вышеперечисленных препаратов у детей наблюдались хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Володина Н. Н., Самсыгина Г. А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. – М., 2007. – Т. 2. – 1087 с.
2. Куваева И. Б. // Вестн. АМН СССР. – 1986. – № 11. – С. 54–60.
3. Урсова Н. И., Румарчук Г. В., Савицкая К. И. Особенности коррекции нарушений микрофлоры толстой кишки у детей // Российский педиатрический журнал. – М., 2007. – № 1. – С. 35–37.
4. Олделфер М. С., Блэшфилд Р. К. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. – М., 1989. – С. 139–216.
5. Цветкова Л. М., Щербаков П. Л., Салмова В. С., Вартопедова Е. Е., Цветков П. М., Дорошенко Е. О. Результаты использования бифидумбактерина форте у детей, получавших антибактериальную терапию: Материалы VII конгресса педиатров России. – М., 2008. – С. 320–321.
6. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F. // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.
7. Shore A., Doseh H. M., Gelfand E. W. // Nature. – 1978. – Vol. 274. – P. 586–588.

Поступила 12.05.2009

Т. Е. ПРИВАЛОВА¹, С. А. ШАДРИН¹, С. Р. ВАСИЛЬЕВА²

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА У ДОШКОЛЬНИКОВ

¹Кафедра педиатрии № 2 Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8 (861) 268-54-18;

²ДККБ, Россия, 350007, г. Краснодар, ул. Площадь Победы, 1

Гипертрофия небных и глоточных миндалин у дошкольников – наиболее часто выявляемая патология, а потому является не узкоспециальной, а общепедиатрической проблемой. Значимость лимфоидных органов для растущего организма и возможность их возрастной инволюции заставляют пересмотреть подходы к хирургическому лечению и разрабатывать консервативные органосберегающие методы лечения. Авторы оценили эффективность применения фитопрепаратов «синупрет» и «тонзилгон Н» у детей дошкольного возраста с функциональной патологией лимфоглоточного кольца.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, состояние здоровья, профилактическая медицинская помощь, фитотерапия.

T. Ye. PRIVALOVA¹, S. A. SHADRIN¹, S. R. VASILYEVA²

PREVENTIVE MEDICAL CARE OF MODERN PHYTOMEDICATIONS WITH PRESCHOOLCHILDREN SUFFERING FROM PHYSIOLOGICAL PATHOLOGY OF ADENOID DISEASE AND TONSIL PALATINE

¹Department of Pediatrics № 2, Kuban State Medical University,
Russia, 350063, Sedin Street, 4. Tel. 8 (861) 268-54-18;

²Regional Children Hospital, Russia, 350007, Victory Square, 1

Hypertrophy of tonsil palatine and tonsil pharyngea is the most often pathology that we can find among preschool children. So we can say that this is not only specialized field but generally pediatric problem. The importance of lymphoid organs for growing organism and the possibility of their age involution, makes us review our attitude to their surgical treatment and devise conservative methods