Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

УДК 616.34-08-053.2:576.8:615.37

В.Г. Пєрєдєрій, Г.К. Сизенко, К.В. Мукієвська

Фекальна бактеріотерапія як новий метод лікування в педіатричній практиці

Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014. 7(63):114–119; doi 10.15574/SP.2014.63.114

Фекальна бактеріотерапія за останнє десятиріччя набуває все ширшого застосування в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту. «Трансплантація» нормальної мікрофлори кишечника пацієнтам із запальними захворюванням ШКТ зарекомендувала себе як простий та безпечний метод терапії, що не вимагає фармацевтичного навантаження на організм хворого. Фекальна бактеріотерапія позбавлена багатьох побічних ефектів, які притаманні антибактеріальним та імуносупресивним препаратам, і є перспективним методом лікування у педіатричній практиці.

Ключові слова: *трансплантація фекальної мікробіоти, фекальна бактеріотерапія, Cl. difficile, ВЗК, педіатрія.*

Вступ

Терапевтичні модальності, спрямовані на модифікацію кишкової мікробіоти у різних клінічних ситуаціях, набули широкого розповсюдження у щоденній лікарський практиці. І якщо ще кілька років тому саме існування «дисбіозу» піддавалося жорсткій критиці, то на сьогодні вивчення мікробних асоціацій людини, їх змін та впливу на функціонування окремих органів і систем та здоров'я людини в цілому, є одним з пріоритетних напрямків світових досліджень, а до клінічного використання пропонуються принципово нові можливості впливу на ці параметри. Стрімке накопичення знань у цій сфері обумовлює поступову зміну нашого сприйняття самої парадигми бактеріотерапії і можливостей її використання, і, як наслідок, застосування бактеріальних препаратів тепер розглядається в комплексі лікування ожиріння та інсулінорезистентності, захворювань печінки, алергічних станів, а концептуально новий спосіб доставки бактеріальних субстратів — трансплантація кишкової мікробіоти — визнаний одним з найважливіших досягнень у гастроентерології в 2013 році.

Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ), або фекальна бактеріотерапія (ФБ), є одним із нових актуальних шляхів лікування цілої низки захворювань, що ґрунтується на провідній ролі кишкової мікробіоти у регуляції гомеостазу та моделюванні бар'єрної функції шляхом запобігання розвитку патологічної флори. Даний метод являє собою «підживлення» кишкової мікробіоти від здорового донора в шлунково-кишковий тракт (ШКТ) реципієнта. Якщо в практиці внутрішньої медицини даний підхід вже має свою сформовану нішу, а багато напрямків для використання знаходяться на етапі детальних досліджень, то в педіатрії він знайшов своє застосування відносно нещодаво. Ефективність трансплантації кишкової мікробіоти доведена у випадку резистентної *Cl. difficile*-інфекції; наявні якісні доказові дані стосовно лікування запальних захворюваннь кишечника, функціональної кишкової патології, метаболічного синдрому та ожиріння. Продовжують вивчатися такі показання до застосування ФБ, як розсіяний склероз, синдром хронічної втоми, атеросклероз, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Вже сьогодні у педіатричній практиці ФБ демонструє відмінні результати в лікуванні рецидивної антибіотикорезистентної інфекції *Cl. difficile* та у досягненні клінічної ремісії у пацієнтів із середньотяжким перебігом виразкового коліту. На даний момент проводяться два відкриті рандомізовані дослідження ефективності ФБ та розробка універсальних протоколів проведення даної процедури в практиці дитячих хвороб.

Кишковий мікробіоценоз людини: склад, функції, становлення

ШКТ людини заселений високоорганізованою співдружністю різних мікроорганізмів, що постійно знаходиться в симбіотичному зв'язку з організмом хазяїна. Найбільше цих мікроорганізмів знаходиться в товстому кишечнику. Заселення ШКТ людини відбувається одразу ж після народження та перебуває в динамічній зміні протягом всього її життя. У рамках відомого проекту «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project, США, 2008 р.) було виявлено, що понад 90% геному людини складає інформація про кишкову мікробіоту. З них близько 70% мешкає у кишечнику — на їх живлення витрачається 20% поживних речовин, що надходять, і 10% енергії. У зв'язку з отриманими даними мікрофлора кишечника почала розглядатися в якості самостійного органа або додаткової системи життєдіяльності. Знайдено 150 найпоширеніших видів бактерій, що мають світове розповсюдження й утворюють кишковий мікробіоценоз кожної людини; існує також низка видів з індивідуальними відмінностями (генетичними, культуральними, етнічними, географічними). Кожна людина має унікальну, притаманну тільки їй, мікробіоту, формування якої відбувалося під впливом особливостей режиму харчування, оточення, перенесених захворювань і їх лікування, регіональних відмінностей тощо [4].

Формування інтестинальної мікробіоти — це поступовий прогресуючий процес колонізації внутрішньокишкового середовища, який відіграє визначну роль в адекватному фізичному і розумовому розвитку дитини. За новітніми даними з вивчення мікрогеному кишечника людини, домінуючими типами бактеріальної флори є *Firmicutes, Bacteroidetes Actinobacteria*. Кишкова мікробіота є досить складною та структурованою бактеріальною екосистемою. У цій екосистемі існує ієрархія домінуючих (>10^9 колонієутворюючих одиниць (КУО)/г) анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Clostridium і Propionibacterium*, та субдомінуючих (<10^9 КУО/г) бактерій, представлених родами *Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Fusobacterium, Desulfovibrio, Methanobrevibacte* [14].

Досі повний перелік функцій мікробіоти не визначений, найбільш широко відомі — це синтез вітамінів, участь у ферментації поживних речовин та створення колонізаційної резистентності (сукупність механізмів, що забезпечують здатність мікробіоти і макроорганізму, кооперативно взаємодіючи, захищати екосистему від патогенної мікрофлори). Відомо, що вплив на формування імунної системи починається ще у внутрішньоутробному періоді, а постна-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

тально, з моменту колонізації бактеріями кишечника, мікробіота постає в якості найбільшого імунного органу.

Зміни кишкової мікробіоти, що позиціонуються як дисбіоз, мають місце в патогенезі великого спектра захворювань. Доведено, що з боку ШКТ такі нозологічні одиниці, як псевдомембранозний коліт (коліт, асоційований із *Clostridium difficile*) [8], синдром подразненої кишки [21], неспецифічний виразковий коліт [2], асоціюються з порушенням функціонування нормальної кишкової мікрофлори. В окремих випадках лікування, яке сприяє нормалізації гомеостазу мікробіоти, має не тільки високі показники ефективності, але є потенційно безпечнішим, ніж використання традиційної антибактеріальної і/або імуносупресивної терапії.

Трансплантація кишкової мікробіоти: обґрунтування методу

Концепція впливу на кишковий мікробіоценоз для лікування певних захворювань існує протягом століть. У клінічній практиці використовуються різноманітні модальності, у тому числі використання пре-, пробіотиків і антибіотиків. Проте мабуть найбільш комплексний підхід до зміни кишкової мікробіоти здійснюється шляхом трансплантації фекальної мікрофлори (ТФМ).

Вперше у сучасній лікарській практиці фекальна бактеріотерапія була проведена Eiseman і співавт. у 1958р.: у всіх чотирьох пацієнтів з рецидивним псевдомембранозним колітом (ПМК) було досягнуто стабільної клінічної ремісії [12]. З цього часу проводяться експериментальні проекти з використанням ФБ для різних видів нозологій.

Центральна концепція методу ФБ полягає у тому, що «інстиляції» кишкової мікробіоти здорового донора реципієнту сприяють відновленню та успішному функціонуванню мікробіоти останнього. Однак, на жаль, механізм, який лежить в основі «оздоровлення» мікробіоти остаточно не з'ясований. Існує гіпотеза, що ТФМ є сприятливим середовищем для відновлення нормальної, «правильної», мікрофлори кишечника реципієнта, провокує її швидкий ріст завдяки ефекту «шокової терапії», який був описаний Kellermayer і співавт. Іще одним позитивним ефектом ФБ є пригнічення росту патогенної мікрофлори (особливо *Cl. difficile*), що вперше було описано K. M. Ng і співавт. [20]. Після проведення курсу будь-якої масивної антибіотикотерапії поживний вуглеводний субстрат необмежено доступний для патогенної мікрофлори (наприклад *Cl. difficile*), що сприяє її швидкому розвитку. Проведення трансплантації здорової мікробіоти створює конкуренцію за поживний субстрат, що зменшує інтенсивність розвитку і розмноження патогенних мікроорганізмів. Роботи Petrof та ін. свідчать, що через 6 місяців після виконання ТФМ в організмі реципієнта залишається лише 25–30% донорських штамів [29], що говорить про те, що ТФМ також сприяє повторній експансії здорових бактерій-резидентів реціпієнта і, на нашу думку, більше відповідає визначенню методу, як «фекальної бактеріотерапії». Розуміння механізмів матиме вирішальне значення для оптимізації ТФМ для різних розладів ШКТ, а також для розробки більш ефективних інструментальних методів проведення даної процедури.

Показання до трансплантації фекальної мікробіоти

Інфекція Cl. difficile

З ростом поширеності інфекції *Cl. difficile* останніми десятиліттями спостерігається паралельне збільшення тяжкості захворювання та смертності. У 2010 році частота виявлення даної патології в розвинених країнах становила 500 000 випадків на рік, частота рецидивів варіювала від 10–65% [19]. Також спостерігається ріст захворюваності на *Cl. difficile*-інфекцію у дітей, і нині вона справедливо вважається однією з найбільш поширених причин нозокоміальної діареї в західних країнах. Останні статистичні дані вказують на те, що кількість підтверджених випадків діареї, асоційованої з *Cl. difficile*, у США збільшилась з 2,2 до 23,5 випадку на 100000 дітей з 1991 р. по 2009 р. [31]. На щастя, не дивлячись на високі показники колектомії і смертності від розладів, асоційованих з інфекцією *Cl. difficile* у терапевтичній практиці, її педіатричні ускладнення не є такими серйозними. У когорті з 299 госпіталізованих дітей з ПИК лише 2% потребували масивної фармакотерапії, не було зареєстровано жодного випадку колектомії [27]. За даними вітчизняного багатоцентрового відкритого дослідження В.Г. Майданника і співавт., у 2010 році частота виникнення ПМК у дітей становила 12,3%, при цьому частіше інфекція проявлялась у дітей першого року життя — 14% і зменшувалась з віком до 7,4% у дітей старше 13 років [1].

Враховуючи високу частоту рецидивів інфекції *Cl. difficile*, консервативне лікування даної нозології потребує широкого вибору ліній антибіотикотерапії. Через численні епізоди рецидивів (більше 5) даного захворювання в багатьох роботах наших закордонних колег описується використання ФБ як єдиної «терапії порятунку». Перше рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння монотерапії ванкоміцином та поєднання ФБ і ванкоміцину було проведене в 2013 році [10]. Дане дослідження було припинено достроково через очевидну високу ефективність відповіді на лікування (93%) у групі, в якій проводилась ФБ в сукупності з ванкоміцином, порівняно з монотерапією антибіотиком (30,7%). За даними нещодавно проведеного мета-аналізу дослідження ефективності та безпеки ФБ у дорослих пацієнтів, встановлено повну ремісію у 87% хворих з діареєю, асоційованою з інфекцією *Cl. difficile* [25]. Доведено, що для повного клінічного виліковування у більшості випадків ПМК вистачає однієї «інстиляції» фекальної мікробіоти, з можливістю проведення послідовних процедур у випадках, коли не вдається досягти стійкого клінічного ефекту [23].

Через недостатню кількість даних про використання ФБ у педіатричній практиці, на сьогоднішні відсутні регламентовані показання до застосування даного методу для лікування рецидивної інфекції у дітей. Перший випадок успішного використання ТФМ для лікування рецидивної *Cl.difficile*-інфекції у дітей описаний у дворічної дівчинки з антибіотикорезистентним (до всіх стандартних схем терапії, включаючи метронідазол, ванкоміцин, рифаксимін, нітазоксанід і специфічні пробіотики — *Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii*) ПМК, якій ФБ було проведено шляхом назогастральної інфузії з використанням донорського матеріалу від батька. Резолюція симптомів була досягнута протягом 36 годин після проведення процедури, аналіз на токсин *Cl. Difficile* був негативний навіть через шість місяців спостереження [11]. В іншому випадку, описаному Kahn і співавт., йдеться про успішне виліковування 16-місячного хлопчика з рецидивним (кількість рецидивів — 6) ПМК. У перший же день після ТКМ зникли всі прояви діареї та інші симптоми з боку ШКТ, через тиждень результат полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на виявлення токсину *Cl.difficile* був негативним [17]. У системний огляд, проведений Sha та співавт., увійшли два випадки використання ТФМ для лікування *Cl.difficile*-інфекції у дітей. Перший, описаний Garg та співавт., випадок повного клінічного виліковування від ПМК двадцятимісячної дитини при проведенні ТФМ за допомогою колоноскопії [14]. Другий, опи-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

саний Sing та свівавт., стосувався 6-річного хлопчика з поєднаною патологією (виразковий і псевдомембранозний коліт), якому була проведена назогастральна інфузія донорського матеріалу. Через три тижні у фекаліях дитини не виявлявся токсин *C. difficile*. В обох випадках донорами матеріалу для трансплантації були матері дітей [30].

Запальні захворювання кишечника

Недивлячись на те, що точний патогенез неспецифічних виразкових захворювань кишечника залишається не з'ясованим, дані багатьох досліджень свідчать, що одним з ключових факторів запалення кишечнику є порушення складу мікробіоти [9]. Не має сумнівів щодо позитивного ефекту ФБ для лікування даної нозології, оскільки процедура ґрунтується на введенні фекальної мікробіоти, що вже адаптована до агресивних умов середовища ШКТ; модифікація методу з використанням додаткової антибіотикотерапії або кишкового лаважу підсилює ефективність колонізації і постійність резидентальної нормальної мікрофлори.

Останнім часом було проведено декілька пілотних проектів у педіатричній практиці, що підтверджують ефективність проведення ФБ при запальних захворюваннях кишечника у дітей.

У першій фазі пілотного проекту 10 дітям та юнакам (віком від 7 до 21 року) із середньотяжким стабільним перебігом виразкового коліту було проведено п'ятиденний курс трансплантації свіжої фекальної мікробіоти шляхом клізмування. На початку дослідження PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) становив від 15 до 65 одиниць. Клінічно значуща відповідь (PUCAI<15) через тиждень спостерігалась у 7 з 9 дітей (78%), що включала повну клінічну ремісію (PUCAI<10) у 3 з 9 дітей(33%) та у 6 дітей (67%) стабільність стану протягом місяця [25].

У дослідженні Vandenplas та ін. описаний перший випадок успішного лікування раннього початку неспецифічного виразкового коліту за допомогою ТФМ у дитини. У цій доповіді повна клінічна та ендоскопічна ремісія у 18-місячної дівчинки з важким перебігом неспецифічного виразкового коліту, резистентного до лікування кортикостероїдами та азатіоприном, була досягнута за допомогою семи процедур ТФМ з використанням верхнього та нижнього ендоскопічного шляху введення [6]. На даний момент проводиться два експериментальні проекти з вивчення ефективності ФБ у лікуванні дітей молодшого віку з випадками раннього початку неспецифічного виразкового коліту.

Незапальні захворювання ШКТ

У випадках незапальних захворювань ШКТ, найбільш вивчене застосування ФБ для лікування синдрому подразненої кишки (СПК). Відомо, що важливу роль у патогенезі СПК відіграють такі чинники, як порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, розвиток дисбіозу та неадекватна відповідь слизової кишечника на подразнюючі фактори. Крім того, порівняно із здоровим населенням, у пацієнтів з СПК виявляються патологічні зміни нормального кишкового мікробного складу [5]. При застосуванні ФБ у двох дітей віком до 18 років з хронічним закрепом було досягнуто довгострокове відновлення частоти і характеру дефекації [24]. Незважаючи на те, що поодинокі дослідження свідчать на користь використання ФБ при лікуванні СПК, для успішного ведення таких хворих необхідне проведення додаткових розгорнутих рандомізованих досліджень для створення уніфікованих протоколів проведення процедури.

Інші захворювання

Сучасні положення про мультифункціональність кишкової мікробіоти та її зв'язок з іншими органами і системами дозволяють розглядати ФБ як один із компонентів лікування розладів обміну речовин, аутоімунних захворювань та порушень розвитку нервової системи [32]. Наприклад, Vrieze та ін. [13] продемонстрували підвищення чутливості до інсуліну у хворих з метаболічним синдромом після інстиляції фекальної мікробіоти здорового донора. Цікаво, що в багатьох пробних дослідженнях з використання ФБ у хворих з різною патологією процедура спочатку використовувалась для лікування симптомів з боку ШКТ, але щоразу відмічався і позитивний вплив на патогенез первинного захворювання. На жаль, на сьогодні у педіатричній практиці відсутні експериментальні дослідження з вивчення трансплантації фекальної мікробіоти для лікування позашлунково-кишкових захворювань.

Протокол ТФМ

На сьогодні уніфікований протокол для проведення процедури в педіатричній практиці, з урахуванням особливостей педіатричних пацієнтів та відмінностей у перебігу деяких нозологічних одиниць у даній когорті, знаходиться в стадії розробки. Однак як приклад наведемо протокол, що використовується під час проведення основної маси клінічних досліджень з використанням даного методу у пацієнтів дитячого віку у США (табл.) [11].

Підбір донора

Відбір донорів для ФБ, зазвичай, проводиться в жорстких умовах, що включають проведення опитування за стандартизованим протоколом Американської Асоціації Банку донорів крові та рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації, виключення запальних захворювань кишечника, синдрому подразненої кишки, хронічного абдомінального болю, випадків злоякісних новоу-

Таблиця

Протокол проведення ФБ при ПМК у дітей [11]

Прийом ванкоміцину в дозуванні 10 мг/кг per os 4 рази на день протягом 4-х діб до вечора перед процедурою	
Прийом омепразолу в дозуванні 1 мг/кг (max. 20 мг) ввечері та вранці перед виконанням процедури (*прийом омепразолу здійснюється лише у випадку застосування назогастрального (єюнального) зонда)	
Для верхньої ендоскопії:	Для нижньої ендоскопії:
Постановка назогастрального зонда під контролем рентгенографії	Використання колоноскопії
Заготовка свіжого донорського матеріалу за 6 годин до процедури: • Маса фекального матеріалу для трансплантації повинна бути більше 30 г • Змішування з 70 мл ізотонічного натрію хлориду, подрібнення до стану суспензії • Фільтрація через фільтрувальний папір 2 рази	Заготовка свіжого донорського матеріалу за 6 годин до процедури: • Маса фекального матеріалу для трансплантації повинна бути більше 50 г • Змішування з 150 мл ізотонічного натрію хлориду, подрібнення до стану суспензії • Фільтрація через фільтрувальний папір 2 рази
Введення по 25 мл гомогенізату через зонд, після процедури промивка ізотонічним розчином натрію хлориду. Проведення процедури необхідно повторювати щодня до повного зникнення симптомів.	Введення 200 мл гомогенізату за допомогою ендоскопа
Повторний ПЛР на наявність токсину *Cl. difficile* через 2–4 тижні	Повторний повторно ПЛР на наявність токсину *Cl. difficile* через 2–4 тижні

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

творень у родині, використання імуносупресивних препаратів та антибіотиків протягом місяця до ФБ, наявності генералізованої лімфаденопатії або ж субнормальних змін скринінгових тестів. Обов'язковим є дослідження на наявність прихованої крові в калі, виключення вірусних гепатитів А, В, С, віруса Епштейн—Бара, цитомегаловірусу, сифілісу, ВІЛ1 та ВІЛ2, а також бактеріологічне дослідження калу на наявність культур *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Vibrio, Listeria* та токсинів типу А і В *Cl. difficile* методом ПЛР; дослідження калу на яйця глистів, патогенні гриби.

На сьогодні не проводились рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені порівнянню ефективності та безпечності ФБ від донора-родича та «універсального» донора. У системному огляді Gough та ін. [15] було виявлено, що ефективність проведення ФБ з використанням матеріалу від близького родича була вищою (93%) порівняно з матеріалом від випадкового донора (84%). Однак бажано, щоб донор і реципієнт не розділяли спільне приміщення, оскільки є висока вірогідність того, що вони можуть бути носіями одного типу дефектної мікрофлори. До переваг використання універсального донора належать: зняття з пацієнта тягаря самостійного вибору донора, що може підвищувати ефективність і знижувати вартість скринінгу останнього, більш стабільне забезпечення донорською фекальною мікробіотою, а також можливість вводити більш широкі і суворі критерії виключення донорів з процедури.

Проведення процедури

У більшості експериментальних протоколів для ФБ використовують свіжий фекальний матеріал (бажано не більше 6 годин з моменту отримання), який обробляється у спеціально відведеній лабораторії. Для отримання зразків фекалій можна використовувати слабкі проносні засоби. Матеріал, отриманий від донора, може зберігатися і транспортуватися у замороженому вигляді. Наприклад, Hamilton та ін. [28] описував подібну ефективність при використанні заморожених та свіжих зразків для проведення ФБ (90% проти 92%). Хоча вважається, що використання проносних препаратів і заморожування зразків калу може негативно впливати на склад фекальної мікробіоти. Дослідження, які б підтверджували дані гіпотези, на сьогодні не проводилися. При проведенні процедури колоноскопічним способом підготовка реципієнта включає очищення кишечника, деякі автори пропонують пероральне використання ванкоміцину за день до запланованого проведення процедури. Для пацієнтів, яким планується проведення інстиляції фекальної мікробіоти через назогастральний зонд, Bakken та ін. [34] рекомендують використовувати інгібітори протонної помпи перорально напередодні проведення процедури. Після збору зразка фекалій отриманий матеріал суспензується з додаванням розчинника. У якості стандартних розчинників використовуються ізотонічний розчин натрію хлориду або дистильована вода, також можливе використання молока або йогурту. Суспензію фільтрують, і кінцевий продукт вводять відразу або заморожують при температурі -80° С для подальшого використання. Не існує єдиної думки щодо необхідної кількості фекального матеріалу та кінцевого об'єму суспензії, навіть з огляду на те, що обидва чинники можуть мати вплив на результат. Значна кількість авторів схиляється до збільшення кінцевого об'єму суспензії, пов'язуючи цей факт з підвищенням ефективності методу. Проте у більшості опублікованих педіатричних даних звичайна маса вихідного матеріалу становила від 70 до 130 г, а кінцевий об'єм інстиляції коливався в межах від 25 до 250 мл.

Спосіб введення матеріалу

Проведення процедури можливе двома шляхами: через верхні відділи ШКТ, з використанням назогастрального зонда, або через нижні відділи ШКТ за допомогою колоноскопічного або клізменного способу введення. Вибір останнього в першу чергу залежить від уподобань лікаря, однак введення через нижній відділ ШКТ, можливо, є більш обгрунтованим з фізіологічної точки зору і асоціюється з більш високими показниками ефективності процедури [34]. Так, у дослідженнях Cammarota та ін. статистично доведена вища ефективність проведеного лікування при введенні фекальної мікробіоти у сліпу кишку (93%) порівняно з введенням у дванадцятипалу кишку (86%), шлунок (81%) або за допомогою клізми (84%) [7]. Цікаво, однак, що в іншому огляді, що включав 182 пацієнт, яким інстиляція фекальної мікробіоти проводилась різними шляхами, не було виявлено принципових відмінностей у кінцевих результатах (p=0,162) [22]. Для підвищення комфортності при проведенні процедури у дітей можливе використання аудіовізуальних засобів, спрямованих на відволікання уваги протягом втручання. Для кращого розповсюдження матеріалу в кишечнику при використанні клізменного способу введення дитині рекомендують перевертатися з боку на бік та на 180 градусів протягом усієї процедури. Зазвичай при роботі з педіатричними пацієнтами при використанні інстиляції за допомогою клізми необхідний об'єм суспензії розподіляють на кілька введень, а час процедури залежить від суб'єктивних відчуттів пацієнта і становить від 1 до 3 годин. Хоча 250 мл вважається бажаним об'ємом навантаження, остаточна кількість суспензії для введення залежить від ступеня комфортності проведеної процедури для хворого і його готовності приступити до наступної клізми.

Безпечність

У більшості досліджень відзначалася досить задовільна переносимість процедури та утримання визначеної кількості розчину у прямій кишці. Найчастіші побічні ефекти (збільшення газоутворення і відчуття переповненості в лівому фланці) суттєво не впливають на самопочуття хворих. Було зареєстровано один випадок підйому температури до субфебрильних цифр після першої процедури, що був успішно купірований прийомом антигістамінних препаратів і НПЗП [25].

ФБ може розглядатись як метод вибору в лікуванні захворювання ШКТ у дітей, оскільки його безпечність набагато вища порівняно з антибіотикотерапією та імуносупресивною терапією [23] а ускладнення залежать лише від модифікації введення фекальної мікробіоти через верхню чи нижню ендоскопію або методом клізм [3].

Висновки

У 2013 р. метод ТФМ офіційно внесений у протокол лікування рецидивного ПМК Американською асоціацією гастроентерологів як терапія третьої лінії (на фоні неефективності пульс-терапії ванкоміцином) [16,34]. Активно вивчається використання методу для лікування запальних захворювань кишечника, функціональної кишкової патології та різноманітних системних захворювань. Що стосується педіатричної практики, не дивлячись на незначний обсяг отриманих даних, ФБ показала себе як перспективний напрямок лікування захворювань ШКТ, пов'язаних з кількісною та якісною зміною і/або порушенням функції кишкової мікробіоти людини, і може використовуватись як «рятувальний» метод за

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

відсутності результату після стандартної терапії і/або у пацієнтів молодшої вікової групи, коли використання стандартної терапії обмежене чи асоціюється зі значними несприятливими наслідками для здоров'я дитини. Подальше проведення розгорнутих рандомізованих досліджень, спрямованих на визначення безпечності та ефективності ФБ, стане підґрунтям для ширшого використання даного методу, як у терапевтичній, так і в педіатричній практиці.

Застосування ТФМ для лікування важких захворювань ШКТ дає можливість уникнути токсичності та побічних дій фармацевтичних препаратів, що має велике значення при лікуванні пацієнтів молодшого віку. На жаль, через «неприваблівість» методу для фармацевтичних компаній, проведення довгострокових рандомізованих розгорнутих досліджень не досягає належного рівня, що значно уповільнює темпи імплементації даного підходу до загального використання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Майданник В. Г. Антибиотикоассоциированая диарея связанная с Clostridium difficile / В. Г. Майданник // Здоров'я України. — 2011. — № 4. —С. 20—22.
2. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome / Tana C., Umesaki Y., Imaoka A. [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 22 (5). — P. 512—9 e114—e115.
3. Anderson J. L. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease / J. L. Anderson, R. J. Edney, K. Whelan // Aliment Pharmacol Ther. — 2012. — Vol. 36. — P. 503—516.
4. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases / F. Karlsson, V. Tremaroli, J. Nielsen, F. Backhed // Diabetes. — 2013. — Vol. 62, № 10. — P. 3341—3349.
5. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions / Borody T. J., Warren E. F., Leis S. M. [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38 (6). —P. 475—483.
6. Borody T. J. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions / T. J. Borody, J. Campbell // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 5 (6). — P. 653—5.
7. Cammarota G. Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile Infection: A systematic review / G. Cammarota, G. Ianiro, A. Gasbarrini // J. Clin. Gastroenterol. — 2014.
8. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea / Khoruts A., Dicksved J., Jansson J. K., Sadowsky M. J. // J. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 44 (5). — P. 354—60.
9. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system / Garrett W. S., Lord G. M., Punit S. [et al.] // Cell. — 2007. — Vol. 131 (1). — P. 33—45.
10. Duodenal infusion of donor feces for recurrent / van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. [et al.] // Curr Pediatr. Rep. — 2014. — Vol. 2. — P. 227—234 233
11. Fecal bacteriotherapy for relapsing Clostridium difficile infection in a child: A Proposed treatment protocol [Electronic resource] / Russell G., Kaplan J., Ferraro M., Michelow I. // Pediatrics. — 2010(6);126;e239. — URL://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e239.full.html
12. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis / Eiseman B., Silen W., Bascom G. S., Kauvar A. J. // Surgery. — 1958. — Vol. 44 (5). — P. 854—9.
13. Fecal microbial transplantation in a one-year-old girl with early onset colitis-caution advised / Vandenplas Y., Veereman G., van der Werff Ten Bosch J. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2014.
14. Fecal microbiome transplantation for recurrent Clostridium difficile infection: report on a case series / Rubin T. A., Gessert C. E., Aas J., Bakken J. S. // Anaerobe. — 2013. — Vol. 19. — P. 22—6.
15. Gough E. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection / E. Gough, H. Shaikh, A. R. Manges // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 53 (10). — P. 994—1002.
16. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections / Surawicz C. M., Brandt L. J., Binion D. G. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108 (4). — P. 478—98 quiz 99.
17. Kahn S. A. Colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection in a child / S. A. Kahn, S. Young, D. T. Rubin // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107 (12). — P. 1930—1.
18. McFarland L. V. Breaking the cycle:treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease / L. V. McFarland, G. W. Elmer, C. M. Surawicz // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97 (7). — P. 1769—75.
19. Metagenomics and development of the gut microbiota in infants /Y. Valles, M. J. Gosalbes, L. E. de Vries [et al.] // Clin. Microbio 20 models. Nat Rev Microbiol. — 2010. — Vol. 8 (8). — P. 564—77.
20. Microbiota-liberated host sugars facilitate post antibioticexpansion of enteric pathogens / Ng K. M., Ferreyra J. A., Higginbottom S. K. [et al.] // Nature. 2013. — Vol. 502 (7469). — P. 96—9.
21. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases / Frank D. N., St. Amand A. L., Feldman R. A. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2007. — Vol. 104 (34). — P. 13780—5.
22. Postigo R. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a review and pooled analysis / R. Postigo, J. H. Kim // Infection. — 2012. — Vol. 40 (6). — P. 643—8.
23. Resolution of severe Clostridium difficile infection following sequential fecal microbiota transplantation / Weingarden A. R., Hamilton M. J., Sadowsky M. J., Khoruts A. // J. Clin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 47 (8). — P. 735—7.
24. Rubin D. T. Curbing our enthusiasm for fecal transplantation in ulcerative colitis / D. T. Rubin // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108 (10). — P. 1631—3.
25. Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis / Kunde S., Pham A., Bonczyk S. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. — 2013. — Vol. 56 (6), 6. — P. 597—601.
26. Schutze G. E. Clostridium difficile infection in infants and children / G. E. Schutze, R. E. Willoughby // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131 (1). — P. 196—200.
27. Severe clinical outcome is uncommon in Clostridium difficile infection in children: a retrospective cohort study / Schwartz K. L., Darwish I., Richardson S. E. [et al.] // BMC Pediatr. — 2014. — Vol. 14. — P. 28.
28. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection / Hamilton M. J., Weingarden A. R., Sadowsky M. J., Khoruts A. // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107 (5). — P. 761—7.
29. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut / Petrof E. O., Gloor G. B., Vanner S. J. [et al.] // Microbiome. — 2013. — Vol. 1 (1). — P. 3.
30. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children / Sha S., Liang J., Chen M. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2014. — Vol. 39 (10). — P. 1003—32.
31. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study / Khanna S., Baddour L. M., Huskins W. C. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 56 (10). — P. 1401—6.
32. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation / Smits L. P., Bouter K. E., de Vos W. M. [et al.] // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 145 (5). — P. 946—53.
33. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143 (4). — P. 913—6.
34. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation / Bakken J. S., Borody T., Brandt L. J. [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 9 (12). — P. 1044—9.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Фекальная бактериотерапия — новый метод лечения в педиатрической практике

В.Г. Передерий, А.К. Сизенко , Е.В. Мукиевская

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Фекальная бактериотерапия за последнее десятилетие все шире применяется в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. «Трансплантация» нормальной микрофлоры кишечника у пациентов с воспалительными заболеванием ЖКТ позиционируется как простой и безопасный метод лечения, который не требует фармацевтической нагрузки на организм больного. Фекальная бактериотерапия лишена многих побочных эффектов, которые присущи антибактериальным и иммуносупрессивным препаратам, и является актуальным методом лечения в педиатрической практике.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, фекальная бактериотерапии, Cl.difficile, ВХК, педиатрия.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014. 7(63):114–119; doi 10.15574/SP.2014.63.114

Fecal bacteriotherapy as a new treatment in pediatric patients

V.G.Perederiy, G.K. Syzenko, K.V.Mukiievska

National medical university named by O.O. Bohomolets, Kyiv

Fecal bacteriotherapy during the past decade gaining wider use in treating diseases of the gastrointestinal tract. «Transplantation» of the normal intestinal microbiota in patients with inflammatory diseases of the gastrointestinal tract has established itself as a simple and safe method of treatment that doesn't require pharmaceutical load on recipient. Fecal bacteriotherapy devoid of side effects that are inherent antibacterial and immunosuppressive agents, and is important in pediatric treatment practice.

Key words: fecal microbiota transplantation, fecal bacteriotherapy, Clostridium difficile, inflammatory disease, pediatrics.

Сведения об авторах:

Передерий Вячеслав Григорович — д.мед.н, проф., зав. каф. внутренней медицины №1 НМУ им. А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, б-р Шевченко, 17; тел.раб. (044) 235-31-16.
Сизенко Анна Константиновна — к.мед.н., ас. каф. внутренней медицины №1 НМУ им. А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, б-р Шевченко, 17; тел.раб. (044) 235-31-16; e-mail: bulumba@ukr.net.
Мукиевская Катерина Всеволодовна — студентка 6 курсу медицинского ф-та №1 НМУ им. А.А. Богомольця.
e-mail: kedra92@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 1.11.2014 г.

НОВОСТИ

«Вкусное» открытие — совершен прорыв в знаниях о вкусовом центре мозга

Открытие, которое совершили исследователи из Колумбийского университета в Нью-Йорке (Columbia University) не только имеет огромное теоретическое значение, но и способно принести немалую практическую пользу — например, повысить эффективность лечения людей, которые утратили способность различать вкус.

На протяжении многих десятилетий ученые утверждают, что все вкусовые ощущения передаются от специальных рецепторов языка в определенный участок мозга для последующей обработки этой информации нейронами этой зоны мозга.

Доказано, что хеморецепторы (специальные вкусовые сосочки, расположенные на языке и в меньшем количестве на небе и в глотке) делятся на 5 видов в зависимости, от того какой из 5 основных вкусов они способный различать. Соответственно можно говорить о хеморецепторах кислого, сладкого соленого, горького вкусов и недавно открытого вкуса умами или «мясного» вкуса.

Однако до сих пор ученые считали, что обработку вкусовых сигналов, приходящих по нервным волокнам изо рта в головной мозг, производят нейроны одного вида.

И только исследователи из Columbia University смогли обнаружить, что у каждой разновидности вкусовых сосочков языка, неба и так далее есть «партнер» в головном мозгу — группа нейронов, которые способны обрабатывать информацию только одного вида.

Ученые из Нью-Йорка сделали это открытие благодаря использованию в опытах специальной линии мышей, у которых при раздражении вкусовых рецепторов языка и полости рта начинали флуоресцировать нейроны, обрабатывающие информацию о вкусе.

Когда животным давали корм, обладавший определенным вкусом (соленым, сладким, горьким и так далее) каждый раз флуоресценция наблюдалась в разных участках зонах вкусового центра мозга, а не во всей зоне, как можно было бы ожидать.

Источник: med-expert.com.ua