Оптимизация лечения пробиотиками больных целиакией

Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, Л.С. Орешко, Ю.А. Фоминых, Л.И. Шапошникова, Л.Р. Королева

СПБГМА им. И.И. Мечникова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии
ООО "Бифилюкс", Москва

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

В последнее время как за рубежом, так и в России значительно возрос интерес к проблеме синдрома мальабсорбции. В структуре его наследственных форм одно из первых мест занимает целиакия (глютеновая энтеропатия).

Целиакия – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которая развивается в результате непереносимости белка клейковины злаков. Мнение как о редком заболевании в настоящее время изменилось в связи с совершенствованием диагностики, повышением уровня знаний врачей о глютеновой энтеропатии. Большая частота встречаемости целиакии в популяции сейчас связывается с увеличением содержания глютена в зерне в результате селекции по выведению новых сортов злаковых культур.

Тяжесть заболевания оценивается в зависимости от выраженности синдрома мальабсорбции и продолжительности болезни, а также от степени изменения кишечного микробиоценоза.

Симптомы целиакии полиморфны, что часто служит препятствием для установления правильного и своевременного диагноза. Для классической клинической картины целиакии характерно нарушение всасывания в тонкой кишке, проявляющееся стеатореей, диареей, полифекалией, гипопротеинемией и потерей массы тела (в тяжелых случаях – до степени кахексии). Кроме классических форм встречаются атипичные (стертые или субклинические) формы целиакии. Они характеризуются почти полным отсутствием типичных клинических симптомов, несмотря на выраженные нарушения слизистой оболочки тонкой кишки. При правильной диагностике этих форм целиакии можно избежать грозных осложнений, таких как значительное отставание в росте, тяжелая гипотрофия, анемии, остеопороз, дисбактериоз кишечника, поражение центральной нервной системы, развитие злокачественных новообразований кишечника.

До настоящего времени малоизученными остаются вопросы развития нарушений кишечного микробиоценоза, не оптимизированы возможности их коррекции у больных целиакией среди взрослого населения.

Патогенетическая терапия целиакии включает:
- диетическое лечение, заключающееся в строгом пожизненном соблюдении аглютеновой диеты;
- симптоматическое лечение,
- коррекцию нарушений кишечного микробиоценоза.

Целью настоящей работы явилось исследование клинической эффективности новых биологически активных добавок "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" для коррекции дисбиотических нарушений у больных целиакией.

"Нормофлорин-Л" (Лакто) и "Нормофлорин-Б" (Бифидо) – жидкие комплексные пробиотические препараты нового поколения, выпускаемые ООО "Бифилюкс" (Москва). Данные препараты представляют собой жидкий комплекс, являющийся главным звеном биофитокоррекции. Они содержат помимо микроорганизмов вещества и соединения, стимулирующие рост и размножение собственной облигатной микрофлоры, и влияют на обменные процессы в организме. Жидкие формы нормофлоринов уничтожают, нейтрализуют патогенную микрофлору, стимулируют рост нормофлоры и выработку секреторных иммуноглобулинов, усиливают перистальтику кишечника, способствуют быстрой эвакуации патогенных микробов и их токсинов из организма человека. Нормофлорин-Б приготовлен на основе штаммов бифидобактерий B. bifidum, B. longum; Нормофлорин-Л – штаммов лактобактерий L. acidophilus, L. planfarum.

Жидкие пробиотики "Нормофлорины" имеют два действующих начала: активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированную композицию веществ, необходимых для осуществления физиологических процессов, поддержания гомеостаза организма (витамины: B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, H, PP, C, E; микроэлементы: Fe, Ca, K, Na, Zn, Mg, Cu; органические кислоты; заменимые и незаменимые аминокислоты; гликопротеидный комплекс, входящий в состав клеточной стенки бактерий; ферменты). Все компоненты имеют природное происхождение, не содержат консервантов, красителей, адаптеров вкуса. Нормофлорины приготовлены на молочном гидролизате, содержащем остаточные молочные протеины. В процессе приготовления препаратов протеины переходят в олигопептиды, дипептиды и аминокислоты. Кроме того, они являются низколактозными продуктами, содержащими от 0% до 3% лактозы, поэтому подходят для детей и взрослых, страдающих лактазной недостаточностью, возможно их применение при различных энзимопатиях.

В задачи исследования входило проведение курса терапии больным с глютеновой энтеропатией биологически активными добавками (БАД) "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б", определение изменения социально-личностных характеристик больных и уровня качества жизни, выявление характера влияния используемого препарата на микробиоценоз ЖКТ, некоторые показатели иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 15 человек с целиакией. У всех пациентов был установлен клинический диагноз глютеновой энтеропатии на основании клинических проявлений заболевания, данных ФГДС с морфометрическим изучением биоптатов слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки, иммунологического исследования крови. Средний возраст больных составил 29 лет.

Всем пациентам до и после курса терапии нормофлоринами Л и Б проводился стандартизированный расспрос для выявления и уточнения характера жалоб, определение качества жизни, психосоциального статуса: определялись уровни депрессии (по шкале Готланда, методика В. Цунга), тревожности (по шкале Спилбергера-Ханина), невротизации. Уровень качества жизни оценивался с помощью опросника качества жизни по шкале SF–36 до и после проведенного лечения.

Всем пациентам, получавшим пробиотики "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б", до и после лечения проводились исследования клинического анализа крови; биохимического анализа крови; иммунологического исследования крови (ЦИК, IgA, IgM, IgG); копрограммы; анализ кала на дисбактериоз. Исследование кала на дисбактериоз было выполнено на кафедре микробиологии СПбГМА им. И.И. Мечникова.

Всем больным проводился курс лечения, включающий препарат "Нормофлорин-Л" 15 мл 2 раза в день (в первую половину дня через 20–30 мин после еды) и "Нормофлорин Б" – 15 мл однократно вечером в течение двух недель, затем "Нормофлорин-Л" – однократно утром 2 недели и "Нормофлорин-Б" – однократно вечером в течение двух недель.

Полученные данные обрабатывались статистически, проводился их анализ и сравнительный анализ. Все исследуемые признаки для более точной обработки выражались в баллах: 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – признак выражен слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – значительно. Эффективность проведенной терапии оценивали по динамике субъективных клинических симптомов, по динамике данных иммунологического исследования и данных анализа на дисбактериоз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе наблюдения до лечения все больные предъявляли жалобы на боли в животе, из них у 8 пациентов (54%) боли возникали в собственно эпигастральной области, у 6 больных (40%) – в околопупочной области и у 1 (6%) – в левом фланке. После проведенного лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" в собственно эпигастральной области боли возникали лишь 13%, в околопупочной – у 20%, боли в левом фланке купированы. Следует отметить, что интенсивность болевого синдрома уменьшилась в околопупочной области в середине лечения, а к концу курса проводимой терапии – и в собственно эпигастральной области. До лечения больные оценивали интенсивность болей по степени выраженности в среднем как 2,75 балла, после лечения – 0,89. У 40% больных абдоминальные боли уменьшились по продолжительности; уменьшилась частота диспептических явлений, урчание и вздутие живота, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи и высыпания на коже. Наблюдалась четкая положительная динамика изменений со стороны нервной системы в виде снижения утомляемости.

Согласно Бристольской шкале, до лечения стул был определен как 7-й тип у 34% больных; 6-й тип отмечали 40% пациентов. После проведения четырехнедельной терапии биологически активными добавками "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" изменилась консистенция стула – у 60% больных определялся 6-й тип, только у 13% сохранялся 7-й тип стула. При копрологическом исследовании у 80% больных была выявлена стеаторея, у 70% – креаторея и у 40% больных – амилорея.

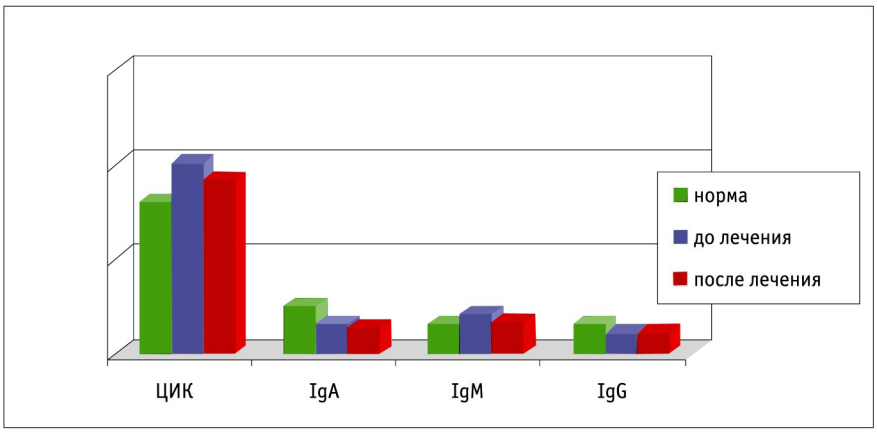

Рис. 1. Динамика показателей иммунограммы у больных целиакией до и после лечения.

Проведенная четырехнедельная терапия биологически активными добавками "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" оказала положительное влияние на иммунитет. До лечения было выявлено повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 54% больных; IgM – у 74% больных; снижение IgA и IgG было определено у 6,7 % и 34% больных соответственно. При повторном иммунологическом исследовании через 4 недели на фоне проводимой терапии отмечалось снижение ЦИК у 24% больных, что косвенно указывало на улучшение процессов мембранного пищеварения за счет нормализации микробного пейзажа кишечника. Динамика показателя ЦИК при иммунологическом исследовании крови представлена на рис. 1.

Изучение микробиоценоза у больных целиакией позволило выявить выраженные изменения в составе микрофлоры толстой кишки, характеризующиеся значительным снижением показателей. У 100% больных количество бифидофлоры оказалось сниженным, у 90% больных наблюдалось снижение бактероидов, у 90% пациентов количество бифидобактерий находились на уровне 10^4–10^5 кл/г (при норме 10^8–10^9 кл/г), у 20% обследуемых в испражнениях до лечения не определялись бифидобактерии, у 26,6% не определялись бактероиды. Количество лактобактерий было ниже нормальных значений у 86,7% пациентов, у 13,3% больных лактобактерии в кале отсутствовали. Выраженные изменения наблюдались в качественном и количественном составе E. coli: практически у 50% пациентов не определялась кишечная палочка с нормальными ферментативными свойствами, у 40% больных ее количество было значительно снижено, только у 13% пациентов количество кишечной палочки было достаточным (10^7 кл/г). 60% от всего количества E. coli составили эшерихии с измененными ферментативными свойствами (в норме не более 10%). Отмечалось увеличение количества клостридий: у13,3% больных количество клостридий достигало 10^8.

На фоне приема препаратов "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" отмечалось улучшение показателей как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей. Так, отмечалось значительное увеличение бифидо-, лактобактерий, бактероидов, неизмененной E. coli, уменьшение количества гемолитических микроорганизмов. Несмотря на проводимое лечение, сохранялось наличие условно-патогенной флоры и клостридий.

Данные о составе микрофлоры толстой кишки у больных целиакией до и на фоне терапии представлены в табл. 1 и на рис. 2.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ

В проведенном исследовании оценивались уровни тревожности, невротизации, депрессии до и на фоне проводимой терапии.

До лечения было выявлено повышение уровней личностной и ситуационной тревожности у 80% и 60% пациентов соответственно. На фоне терапии препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" снизились показатели уровней общей личностной и ситуационной тревожности, эмоционального дискомфорта, фобического компонента, социальной защиты. Показатели астенического компонента и оценка перспективы остались без изменений. Данные динамики показателей личностной и ситуационной тревожности и их составляющих представлены в табл. 2.

Показатель уровня невротизации у больных глютеновой энтеропатией до терапии был повышен у 74% больных, причем у 20% был повышен умеренно, у 34% – высоко и у 20% – очень высоко. После лечения остался повышенным у 8 больных, но у 20% – повышен умеренно, у 34% – высоко. Данные динамики уровня невротизации у больных глютеновой энтеропатией представлены на рис. 3.

Показатель уровня депрессии у больных целиакией до лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б"был повышен у 74%, причем умеренная степень депрессии выявлялась у 40%, легкая – у 34%. После проведенной терапии умеренная степень депрессии наблюдалась у 7%, легкая – у 40%.

Как следует из вышеописанных данных, у всех больных целиакией, находящихся под наблюдением, отмечались неврозоподобные состояния, причем наиболее выраженными были показатели тревожности (у 80% больных), невротизации и депрессии (у 74% больных). На фоне лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" отмечались положительные изменения в виде снижения уровней этих показателей.

Таким образом, при целиакии из-за длительности страдания формируются не только соматические расстройства, но изменения психоэмоциональной сферы.

Таблица 1. **Изменение показателей состава микрофлоры толстой кишки у больных целиакией после лечения препаратами "Нормофлорин Л" и "Нормофлорин Б"**

Название группы микроорганизмов	Количество больных с измененным показателем	Изменение показателя в процессе лечения (количество больных (%)		
		Повышение количества	Снижение количества	Показатель не изменился
Бифидобактерии	15 (100%)	12 (80%)	2 (13,4%)	1 (6,7%)
Лактобактерии	15 (100%)	13 (86,6%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Бактероиды	14 (93,4%)	10 (66,7%)	2 (13,4%)	3 (19,9%)
E. coli с нормальной ферментативной активностью	13 (86,6%)	9 (60%)	3 (20%)	3 (20%)
E. coli со сниженной ферментативной активностью	11 (73,3%)	7 (46%)	4 (27%)	4 (27%)
Энтерококки	14 (93,4%)	2 (13,4%)	12 (80%)	1(6,7%)
Гемолитические микроорганизмы	8(53%)	1 (12,5%)*	5 (62,5%)*	2(25%)*
Условно-патогенные бактерии	5 (33%)	2 (40%)*	1 (20%)*	3 (60%)*
Staph. Aureus	4 (46,4%)	1 (25%)*	2 (50%)*	1 (25%)*
Staph. saprophyticus, epidermalis	4 (46,4%)	1 (25%)*	2 (50%)*	1 (25%)*
Грибы рода Candida	0 (%)	1	(6,7%)	
Клостридии	5 (33%)	1(20%)*	2(40%)*	2 (40%)*

* Процент указан от количества измененных показателей

Таблица 2. **Динамика уровня повышенной личностной и ситуационной тревожности до и после лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б"**

	до лечения, % больных	после лечения, % больных
Личностная тревожность Общая	80	60
Эмоциональный дискомфорт	80	7
Астенический компонент	74	74
Фобический компонент	60	54
Оценка перспективы	74	74
Социальная защита	20	7
Ситуационная тревожность Общая	60	40
Эмоциональный дискомфорт	20	0
Астенический компонент	60	54
Фобический компонент	34	20
Оценка перспективы	40	34
Социальная защита	20	7

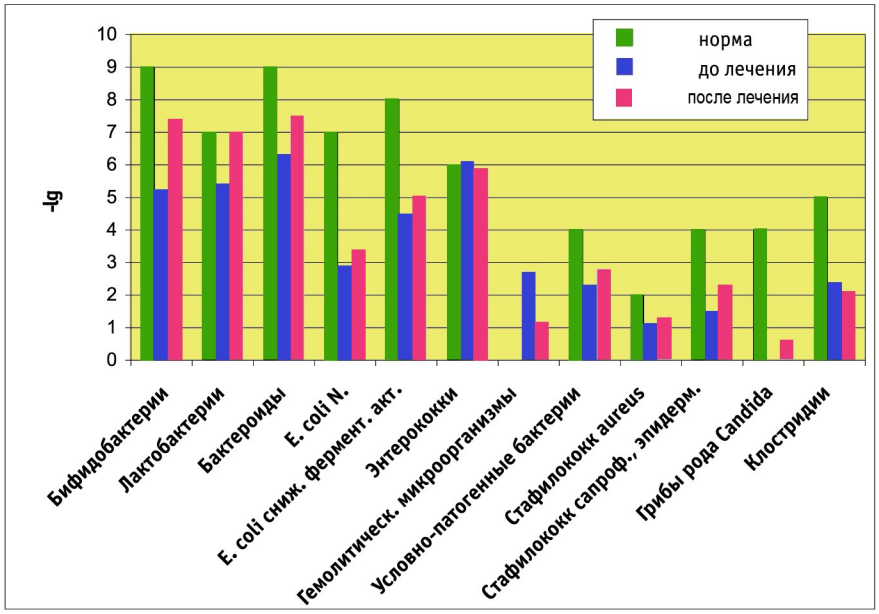

Рис. 2. Изменение состава микрофлоры толстой кишки у больных целиакией после лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б".

Уровень качества жизни оценивался по шкале SF–36 и уровню самооценки качества жизни. Данные исследования представлены на рис. 4.

До лечения у 100% пациентов отмечалось незначительно выраженное снижение показателей, характеризующих физический компонент здоровья, и умеренно выраженное снижение психологического компонента здоровья. На фоне терапии препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б" улучшились показатели качества жизни, характеризующие физический компонент здоровья, – повысились показатели, характеризующие ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, показатели общего состояния здоровья; улучшились показатели, характеризующие психологический компонент здоровья, – повысились показатели жизненной активности и социального функционирования, психическое здоровье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения больных целиакией остается актуальной. Фактически группа больных глютеновой энтеропатией не имеет четко разработанных схем симптоматической терапии. Это связано, в большей или меньшей степени, с невозможностью приема данной категорией больных препаратов для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза из-за наличия в них компонентов, провоцирующих обострение заболевания (например, отруби, различные пектины и гидролизаты).

В данном исследовании показано, что у больных глютеновой энтеропатией имеют место выраженные изменения клинических показателей, показателей кишечной микрофлоры, нарушения психоэмоциональной сферы и изменения качества жизни. Показатели физического и психологического функционирования у этих больных снижены.

Важной задачей является подбор препарата, который должен улучшать состав микрофлоры кишечника и опосредованно влиять на клиническую картину заболевания. Препараты "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б", созданные ООО "Бифилюкс", могут использоваться в терапии больных целиакией для симптоматической терапии: коррекции клинических нарушений, коррекции изменений кишечного дисбиоза, улучшения показателей качества жизни и психоэмоциональной сферы.

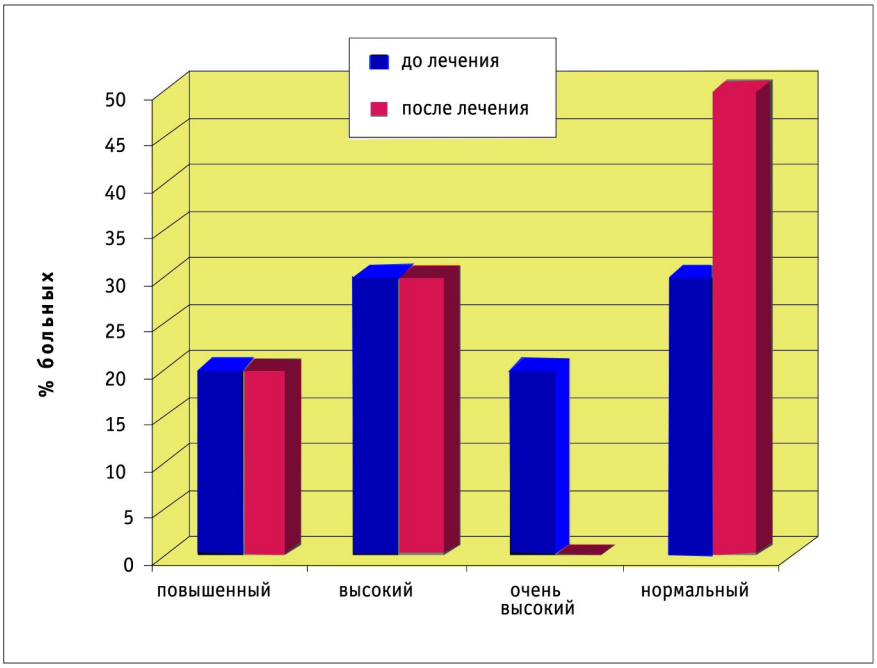

Рис. 3. Динамика уровня невротизации у больных целиакией до и после лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б".

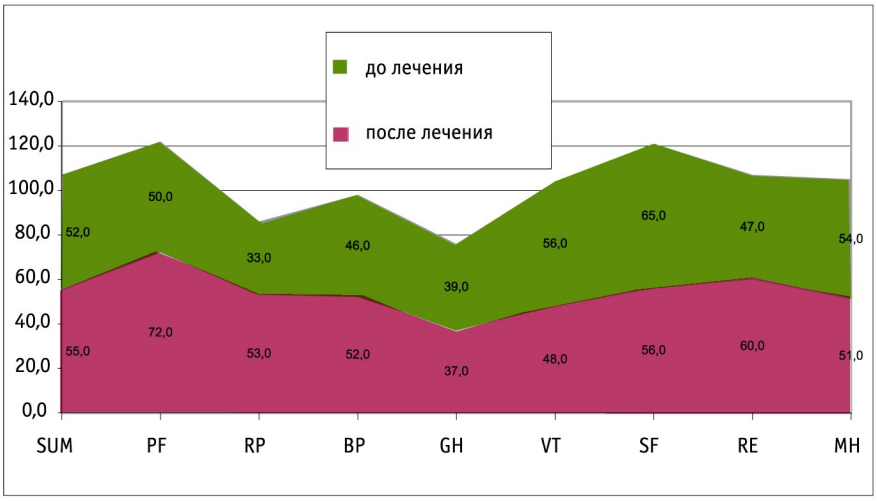

Рис. 4. Динамика качества жизни у больных целиакией до и после лечения препаратами "Нормофлорин-Л" и "Нормофлорин-Б".

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998.
2. *Белокриницкая О.А., Румянцева Ю.Н.* Обоснование диагноза и успешное лечение целиакии // Терапевтический архив. – 1992. –Т. 64, № 2. – С. 132–133.
3. *Бельмер* С.В. Целиакия // Русский медицинский журнал. – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 188–191.
4. *Когер О.Х., Уйбо Р.М.* Определение антител к глиадину для серологической диагностики целиакии // Вопросы охраны материнства и детства. –1990. –Т. 35, № 7. –С. 18–20.
5. *Парфенов А.И.* Глютеновая энтеропатия // Российский гастроэнтерологический журнал. –1995. – № 2. – С. 52–58.
6. *Парфенов А.И.* Глютеновая энтеропатия: Целиакия взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. –1997. –Т. 7, № 3. –С. 22–24.
7. *Ревнова М.О.* Целиакия: Методические рекомендации. – СПб.: Педиатрическая медицинская академия, 1998 .
8. *Фролькис А.В.* Глютеновая болезнь (целиакия) // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. –1998. –№ 2. –С. 32–37.
10. *Auriccio S. and Visakorpi J. K.* (Eds). Common Food Intolerances 1 // Epidemiology of coeliac disease. Karger, Basel, 1992.
12. *Lionetti P., Mac Donald T.* T. Immunopatogenesi del danno della mucosa intestinale // Prosrettive in pediatria. –1993. –23. – P. 203–210.
13. *Troncone R., Maurano F., Iovine G. et al.*// Changing features of coeliac disease. – Tampere, 1998. – P. 7–12.