

Оптимизация лечения пробиотиками больных с целиакией.

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

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, поражения 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 новой Биологической активной добавки «Нормофлорины Л и Б» для коррекции дисбиотических нарушений у больных целиакией.

Нормофлорины Л (Лакто) Б (Бифидо) – жидкие комплексные пробиотические препараты нового поколения, выпускаемые ООО «Бифилюкс» (г. Москва). Данный препарат представляет собой жидкий комплекс, являющийся главным звеном биофитокоррекции. Он содержит помимо микроорганизмов вещества и соединения, стимулирующие рост и размножение собственной облигатной микрофлоры и влияет 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*.

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: В1, В2, В3, В6, В12, Н, РР, С, Е; 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 не содержат 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 биологической активной добавкой (БАД) «Нормофлорины Л и 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 12-перстной кишки, иммунологического исследования крови. Средний возраст больных составил 29 лет.

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

Всем пациентам, получавшим пробиотики «Нормофлорины Л и 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 Лакто» (Л) 15 мл 2 раза в день (в первую половину дня через 20-30 мин после еды) и «Нормофлорин Бифидо» (Б) – 15 мл однократно вечером в течение двух недель, затем «Л» - однократно утром 2 недели и «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.

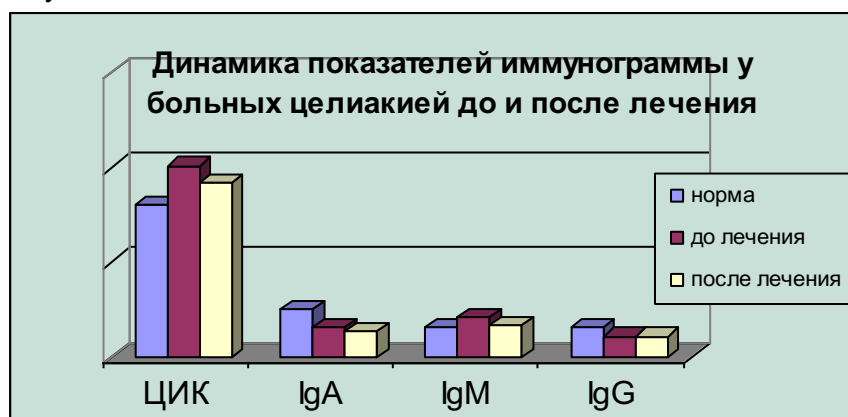
Результаты исследования и обсуждение

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 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, повышенная утомляемость, 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 тип у 34% больных; 6 тип отмечали 40% пациентов. После проведения четырехнедельной терапии БАД «Нормофлорин Л и Б» изменилась консистенция стула – у 60% больных определялся 6 тип, только у 13% сохранялся 7 тип стула. При копрологическом исследовании у 80% больных была выявлена стеаторея, у 70% креаторея и у 40% больных амилорея.

Проведенная четырехнедельная терапия биологически активной добавкой «Нормофлорин Л и 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 ЦИК были повышены у 40% больных, IgM у 30%, средние значения IgA и IgG находились в пределах нормы. Динамика показателя ЦИК при иммунологическом исследовании крови представлена на рисунке 1.

Рисунок 1.



Изучение микробиоценоза у больных с 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 бактериоидов, у 90% пациентов количество бифидобактерий находилось 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 бактериоиды. Лактобактерии были 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: у 13,3% больных количество клостридий достигало 10^8 .

На фоне приема препарата «Нормофлорины Л и Б » отмечалось улучшение показателей, как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей. Так, отмечалось значительное увеличение бифидо-, лактобактерий, бактериоидов, неизменной *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 таблице 1 и на рисунке 2.

Таблица 1.

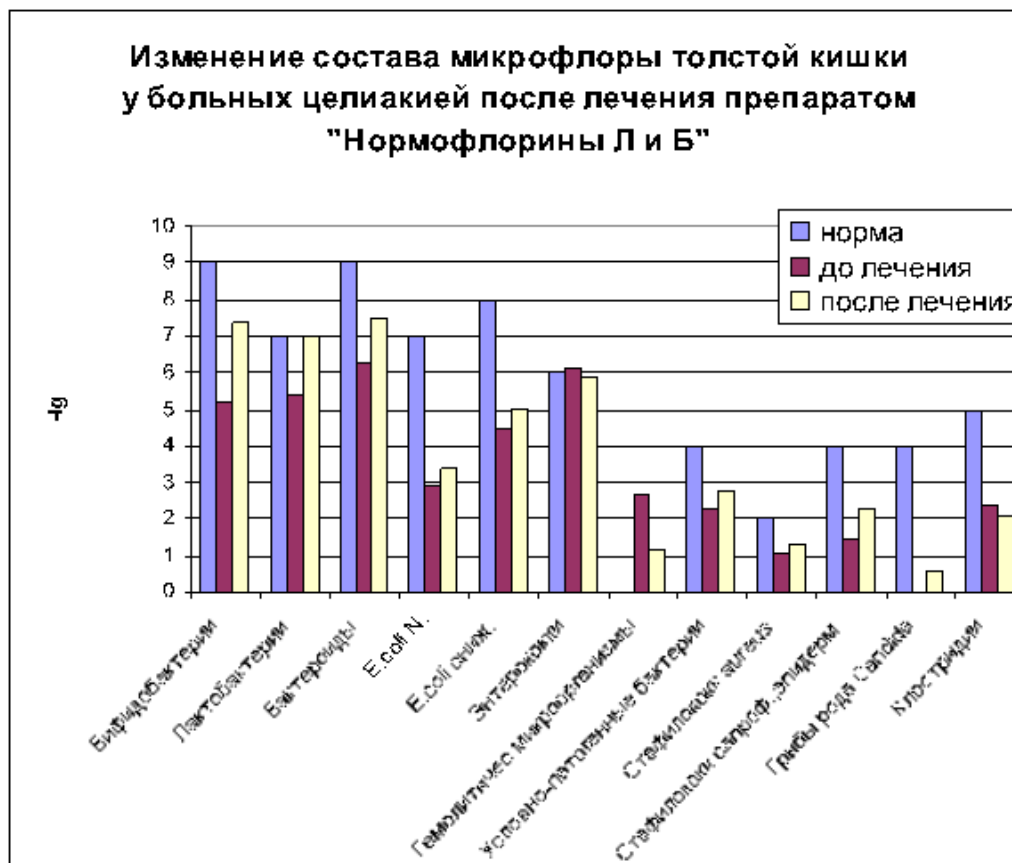
Изменение показателей состава микрофлоры толстой кишки после лечения препаратом «Нормофлорины Л и Б» у больных целиакией.

Название группы микроорганизмов	Количество больных с измененным показателем	изменение показателя в процессе лечения (количество больных (%))		
		повышение количества	снижение количества	показатель не изменился
Бифидумбактерии	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%)
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	13 (86,6%)	9 (60%)	3 (20%)	3 (20%)
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью. 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%)*
Условнопатогенные бактерии	5	2 (40%)*	1	3

	(33%)		(20%)*	(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

Рисунок 2



Динамика показателей психо-эмоциональной 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 "Нормофлоринами Л и 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 таблице 2.

Таблица 2.

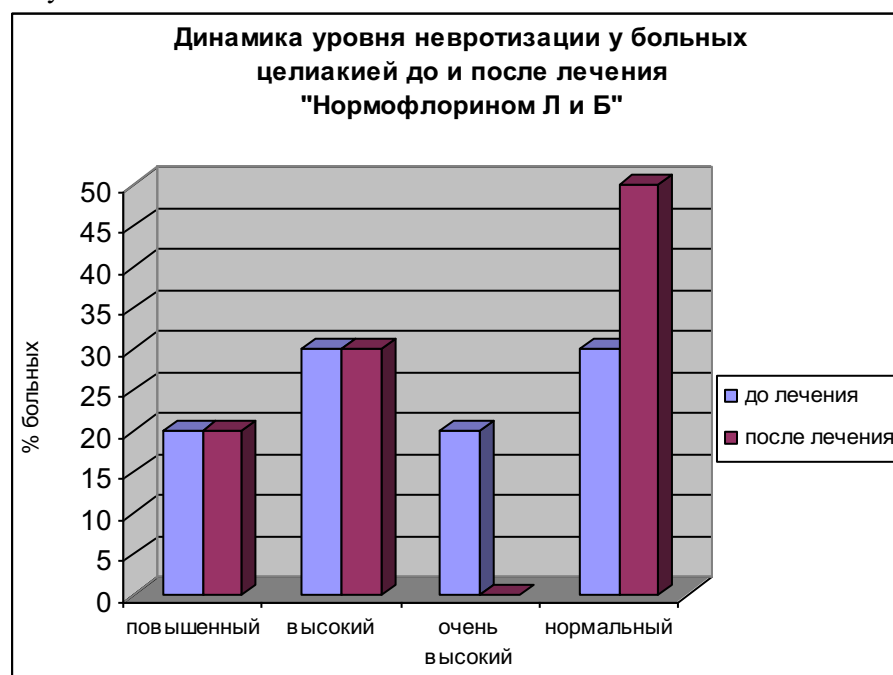
Динамика уровня повышенной личностной и ситуационной тревожности до и после лечения «Нормофлорином Л и Б»

:	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

Показатель уровня невротизации у больных глютенной 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 8 больных, но у 20% - повышен умеренно, у 34% - высоко. Данные динамики уровня невротизации у больных глютенной энтеропатией представлены на рисунке 3.

Рисунок 3.



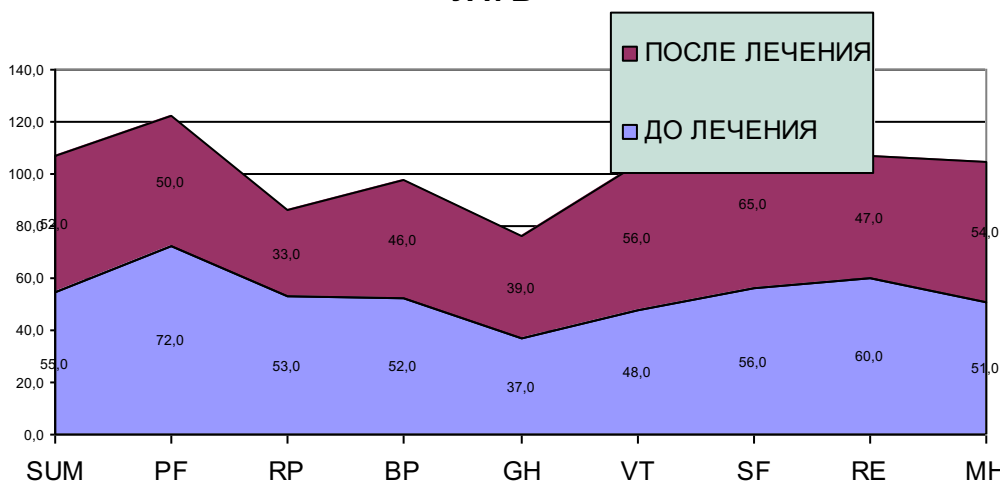
Показатель уровня депрессии у больных целиакией до лечения «Нормофлорином Л и Б» был повышен у 74%, причем умеренная степень депрессии выявлялась у 40%, легкая – у 34%. После проведенной терапии – умеренная степень депрессии наблюдалась у 7%, легкая – у 40%.

Как следует из выше описанных данных, у всех больных целиакией, находящихся под наблюдением, отмечались невротоподобные состояния, причем наиболее выраженными были показатели тревожности (у 80% больных), невротизации и депрессии (у 74% больных). На фоне лечения препаратом «Нормофлорином Л и 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 психо-эмоциональной сферы.

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

Динамика качества жизни у больных целиакией до и после лечения препаратом "Нормофлорины Л и Б"



До лечения у 100% пациентов отмечалось незначительно выраженное снижение показателей, характеризующих физический компонент здоровья и умеренно выраженное снижение психологический компонент здоровья. На фоне терапии "Нормофлорином Л и 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 имеет место выраженное изменение клинических показателей, показателей кишечной микрофлоры, нарушения психо-эмоциональной 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 «Нормофлорины Л и 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 психо-эмоциональной сферы.

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 Auricchio 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: 203-210
13. Troncone R., Maurano F., Iovine G., Petrone E., et al.// Changing features of coeliac disease.- Tampere, 1998.- P.7-12.