

ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»
Гастроэнтерологический центр

«Утверждаю»

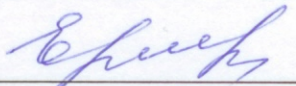
Проректор по научной работе
Мордовского госуниверситета
профессор В. Д. Черкасов



О Т Ч Е Т

о результатах исследования влияния биоконплекса Нормофлоринов Л и Б
на активность кишечных ферментов и структуру слизистой оболочки
тонкой кишки при язвенной болезни

Руководитель работы:
Директор гастроэнтерологического центра
Мордовского госуниверситета
доктор медицинских наук профессор

 Е. Ю. Еремина
«03» октября 2006 г.

г. Саранск

Сложившийся за последние десятилетия новый стереотип жизни с изменением качественной и количественной структуры питания населения, воздействием неблагоприятных экологических и социальных факторов привел к изменению течения и клинической симптоматики многих заболеваний, в том числе болезней органов пищеварения. Этому способствовали изменение реактивности организма, постарение населения, а также обилие используемых медикаментов.

Многосистемность патологии, характерная для современного течения болезней органов пищеварения, может существовать в различных вариантах: в рамках сочетанности, комбинированности, взаимосвязи и взаимовлияния. Подобное разнообразие создает значительные трудности для диагностики всех имеющихся у больных патологических процессов, выяснения патогенетических связей, механизмов их развития и, следовательно, усложняет лечение больных. Поэтому обследование современного гастроэнтерологического больного требует проведения не только диагностических мероприятий по поводу наиболее выраженных клинических симптомов, но и активного выявления всех других имеющихся признаков патологии с последующим определением причинно-следственных взаимоотношений, а также изучением последовательности вовлечения тех или иных органов и систем в патологический процесс.

Нормальная деятельность пищеварительной системы обеспечивается функциональным единством отдельных ее звеньев. Патология одних органов единой функциональной системы формирует и оказывает взаимное воздействие на развитие патологии других органов. То есть, при поражении одного из органов пищеварения в функциональный или органический патологический процесс неизбежно вовлекаются другие органы. Наиболее отчетливо эта тенденция проявляется при поражении кишечника, особенно протекающем с синдромом малабсорбции.

В сложном патогенезе хронических поражений кишечника существенное значение имеет нарушение ферментативной активности на разных этапах кишечного пищеварения, кишечный дисбиоз, разнообразные нарушения моторики, обмена веществ, изменение реактивности организма. Все перечисленные факторы могут, в свою очередь, поддерживать и даже усугублять кишечные нарушения, создавая «порочный круг» с постоянной сменой причинно-следственных взаимоотношений.

В настоящее время продемонстрировано многообразие причинно-следственных связей между патологией кишечника и других органов. Вторично развившуюся патологию тонкой кишки при заболеваниях пищеварительных и не пищеварительных органов чаще всего обозначают как энтеропатию (Ногаллер А. М., 1980). Поражение тонкой кишки при различных за-

болеваниях опосредовано нарушением желудочной и панкреатической секреции, желчевыделения, моторно-эвакуаторными, дисбиотическими расстройствами, а также изменением регуляторных нейрогуморальных и гормональных взаимоотношений.

К настоящему времени накоплены многочисленные данные о том, что при хроническом гастрите, гастродуодените, язвенной болезни, хроническом холецистите и хроническом панкреатите вместе с симптомами основного заболевания могут наблюдаться признаки поражения тонкой кишки – кишечные диспепсии, гиповитаминозы, снижение массы тела, трофические расстройства и другие нарушения обмена веществ (Златкина А. Р. и соавт., 1978; Парфенов А. И., 1985; Василенко В. Х. и соавт., 1987; Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 1993; Еремина Е. Ю., 1996 и др.). Существенное значение в этом принадлежит тесной функциональной связи пищеварительных органов в выполнении своих функций.

По данным А. И. Парфенова, А. В. Фролькиса и С. В. Горанской, клинические и функциональные признаки поражения тонкой кишки со снижением эффективности пищеварительно-транспортного конвейера отмечаются в целом у 80,4 % гастроэнтерологических больных. Изолированное нарушение мембранного пищеварения наблюдается у 47,5 % больных с патологией пищеварительных органов, нарушение всасывания – у 52,6 – 68 %, а их сочетание – у 23,8 % больных.

По результатам ранее проведенного нами исследования (Еремина Е. Ю., 1996), такие распространенные гастроэнтерологические заболевания как язвенная болезнь, хронический гастрит, гастродуоденит и хронический холецистит в значительном числе случаев сопровождаются клиническими симптомами нарушенных кишечных функций. Различные варианты сочетания симптомов малдигестии и малабсорбции обнаружены при клиническом обследовании у 49 % больных хроническим гастритом, 65 % больных гастродуоденитом, 52,4 % больных язвенной болезнью, в том числе при дуоденальной локализации язвы – у 58 % и при медиогастральных язвах – у 47 % больных.

Столь высокая распространенность казалось бы не характерной для данной патологии «энтеральной» симптоматики представляется объяснимой исходя из обнаруженных патоморфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, расположенной за трейцеровой связкой, то есть вне зоны локализации основного патологического процесса. По данным световой микроскопии, они выявлены у 86,7 % больных хроническим гастритом и у всех обследованных больных дуоденитом и язвенной болезнью.

В свете изложенных данных, несомненный интерес представляют исследования, затрагивающие изучение возможностей коррекции нарушенных кишечных функций при язвенной болезни. Актуальность проведения подобных исследований обусловлена еще и тем, что современная противоязвенная терапия характеризуется значительной интенсификацией медикаментозного воздействия на больного, отдаленные последствия которого еще не вполне изучены.

Развитие язвенной болезни связано с тем, что на «благоприятном» фоне наследственно-конституциональной предрасположенности нарушается равновесие между резистентностью организма и сочетанием экзогенных и эндогенных факторов, снижающих ее (психо-эмоциональный стресс, курение, нарушения питания и др.) (Ткаченко Е. И., 2001). Фаза обострения язвенной болезни характеризуется изменением всех уровней регуляторных систем организма: нервной, гуморальной, гормональной и иммунной. В данных условиях происходит своеобразный «срыв» прежде надежных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование и саморегуляцию органов пищеварения. Нарушается синхронизация их секреторной и моторно-эвакуаторной деятельности, ухудшается трофика тканей. Это создает условия для кислотно-пептической «агрессии» на ограниченном участке гастродуоденальной слизистой, отличающейся пониженной резистентностью вследствие воздействий местных патогенетических факторов (Нр, микротромбоз, ишемия, ретродиффузия H^+ -ионов и др.).

Развившийся «конфликт» способствует адренергической гиперактивности, что усиливает деструкцию клеточных мембран, но с другой стороны, обеспечивает включение протективных механизмов. Образовавшаяся язва становится источником патогенной импульсации, который посредством разнообразных регуляторных влияний мобилизует механизмы саногенеза и обеспечивает ликвидацию повреждения. С этим, по-видимому, связана возможность спонтанного заживления язв. Данный механизм при условии полноценного функционирования предупреждает образование новых язв, поскольку механизмы заболевания и выздоровления запускаются одновременно (Циммерман Я. С., 2000).

Длительное и часто рецидивирующее течение язвенной болезни требует включения все более высоких уровней адаптивной регуляции и саморегуляции. Одновременно происходит деградация сложившихся регуляторных систем, что в совокупности создает опасность развития осложнений. Именно с дезадаптацией и деградацией систем компенсации нарушенных функций связано волнообразное течение язвенной болезни, а также неблагоприятное течение заболевания с частыми рецидивами и осложнениями. И не случайно подобное течение язвенной болезнью ассоциируется с персистенцией Нр, что позволило рассматривать Нр-инфекцию как фактор рецидивирования и прогрессирования язвенной болезни.

В этой связи весьма привлекательной выглядит точка зрения Е. И. Ткаченко (2001), сформулированная в рамках развития разработанного А. М. Уголевым учения о трофологии. Ее основным постулатом является утверждение о том, что причиной язвенной болезни является нарушение равновесия между состоянием организма и факторами, снижающими его резистентность, с одной стороны, и состоянием его эндозоологии, с другой. В результате активизируется так называемая «терапевтическая инфекция», представленная малоконтагиозной микрофлорой, длительно существующей в организме человека на правах полезности или нахлебничества. Эта микрофлора, к

которой относится и Нр, может играть роль пускового фактора в сложившихся неблагоприятных условиях или длительно участвовать в развитии патологического процесса, его хронизации и прогрессировании.

Трофологический подход позволил не только ввести понятие «терапевтической инфекции», но и определить ее роль в развитии язвенной болезни как пускового толчка или индикатора нарушения равновесия между организмом и факторами, снижающими его резистентность. Теория имеет практическое значение, поскольку обосновывает новую методологию лечения больных, включающую восстановление системы защиты (иммунной и неспецифической резистентности), оптимизацию и восстановление эндоэкологии и лишь затем купирование симптомов болезни.

С истощением компенсаторных механизмов и срывом компенсаторных возможностей регуляторных систем связано не только прогрессирование язвенной болезни, но и вовлечение в патологический процесс других органов пищеварительной системы. И не случайным уже кажется тот факт, что язвенная болезнь все чаще стала рассматриваться в рамках сочетанной патологии, причем в разных ее вариантах: язвенная болезнь как самостоятельное или конкурирующее заболевание при наличии патологии какого-либо другого органа, в том числе системы пищеварения; язвенная болезнь и ее последствия и осложнения; язвенная болезнь и сопутствующие ей, возможно даже патогенетически связанные, патологические изменения печени, поджелудочной железы, желудка, пищевода и кишечника. Все больше стало появляться работ, изучающих механизмы ее формирования и механизмы развития сопутствующей ей патологии.

Несмотря на бесспорно доказанную роль Нр в развитии язвенной болезни, большинство авторов по-прежнему считают ее заболеванием целостного организма. Это подразумевает многосистемность реагирования на воздействие «причинных факторов» и спровоцированное этими факторами поражение гастродуоденальной слизистой. Подобная системность проявляется функциональными и морфологическими изменениями не только в желудке и двенадцатиперстной кишке, но и в сопряженных с ними органах пищеварения, а также в тесно связанных друг с другом регулирующих эти органы системах.

Язвенная болезнь сопровождается значительными изменениями в тесно связанных между собой иммунной, нервной, эндокринной и гуморальной регуляторных системах, что приводит к расстройству моторно-эвакуаторной и секреторной функции органов пищеварения, изменению трофики слизистых оболочек. Во многом это обусловлено тем, что гастродуоденальная область является частью гастроэнтеропанкреатической гормональной системы, продукты которой обладают как органным, так и системным действием.

На сегодняшний день отсутствуют точные сведения о частоте побочных эффектов антибактериальной терапии при язвенной болезни, ее влиянии на сопряженные органы пищеварения и регулирующие системы. В единичных работах (Хомерики Н. М., Хомерики С. Г., 2002) приводятся сведения о том,

что побочные эффекты в период антихеликобактерной терапии в виде тошноты, вздутия и урчания в животе, диареи, изменения вкуса отмечаются у 50 – 58 % больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В исследовании О. Н. Минушкина и соавт. (2002) побочные реакции при проведении эрадикационной терапии зарегистрированы в 33 % случаев. По данным В. А. Исакова, И. В. Домарадского (2003), побочные эффекты в виде симптомов диспепсии при лечении схемами терапии первой линии наблюдаются с частотой от 19,8 – 38,3 % , а по данным Veldbuyzen Van Zanten et al. (2000) – до 58,5 %. При использовании терапии второй линии побочные эффекты наблюдаются у 47 % больных (Perri F. et al., 2000).

По нашим данным (Еремина Е. Ю., 1996), различные симптомы нарушенного кишечного пищеварения встречаются у 20 % больных с дуоденальной локализацией язвы и 47 % – с медиогастральной; симптомы малабсорбции – соответственно у 58% и 41% больных. Чаще всего они наблюдаются при длительности заболевания свыше 5 лет.

Развитие клинических симптомов нарушенных кишечных функций не может быть объяснено лишь с позиции функциональных гастродуоденальных расстройств. По-видимому, необходима комплексная оценка морфо-функционального состояния кишечника. В этой связи следует отметить, что если описание изменений морфо-функционального состояния гастродуоденальной слизистой при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нередко встречается в современной литературе и хорошо известно гастроэнтерологам, то данные, касающиеся изучения состояния участков тонкой кишки, удаленных от ulcerозной зоны в дистальном направлении, немногочисленны, хотя представляют интерес с учетом их роли в пищеварении и всасывании.

В ранее проведенном исследовании (Еремина Е. Ю., 2006) нами была продемонстрирована возможность эффективной коррекции симптомов кишечной диспепсии, имеющих у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а также возникших или усугубившихся в ходе антихеликобактерной терапии первой линии с помощью отечественных комплексных синбиотических препаратов нового поколения – биоконплексов «Нормофлорин Л» и «Нормофлорин Б», выпускаемых ООО «Бифилюкс». Данные биоконплексы содержат в своем составе активные живые клетки лактобактерий («Нормофлорин Л»), бифидобактерий («Нормофлорин Б») в количестве не менее 10^{10} в 1 мл, комплекс витаминов (В1, В2, В3, В6, В12, РР, С, Е), микроэлементы (Fe, Cu, Ca, K, Na, Zn, Mg, Mn, F), органические кислоты, незаменимые аминокислоты, бактериоцины, ферменты, а также органический пребиотик лактит.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния биоконплексов «Нормофлорин Л» и «Нормофлорин Б» на морфо-функциональное состояние тонкой кишки, прежде всего в аспекте осуществления ее основной – пищеварительной функции.

Дизайн клинического изучения

Под наблюдением находились 20 больных с обострением Нр-позитивной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст - $34,2 \pm 2,7$ лет). У всех больных диагноз язвенной болезни был подтвержден эндоскопически, а также с помощью Хелик-теста.

Методом случайной выборки больные были подразделены на 2 группы – основную группу, пациентам которой после завершения стандартной 7-дневной тройной эрадикационной терапии были назначены Нормофлорины, и группу сравнения, в лечении которой Нормофлорины не использовались.

Основную группу составили 13 больных в возрасте 21 – 46 лет (средний возраст $32,7 \pm 2,2$ лет), из них 5 женщин и 8 мужчин. Группу сравнения представляли 7 больных в возрасте 20 - 49 лет (средний возраст $36,1 \pm 3,0$ лет). Из них 3 женщины и 4 мужчин (Таблица 1). Длительность течения язвенной болезни составляла от 1 до 14 лет (в среднем – 5,3 лет). У 2 больных язвенная болезнь выявлена впервые.

Контрольную группу составили 9 пациентов из числа добровольцев (7 мужчин и 2 женщины) в возрасте 18 – 26 лет, которым проводилась углубленное обследование, включающее в себя ЭГДС, по результатам которого патологии пищеварительных органов выявлено не было.

Таблица 1

Возрастной и половой состав наблюдаемых групп

Возраст	Основная группа (13)			Группа сравнения (7)			Контрольная группа (9)		
	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего
20-29 лет	2	–	2	1	–	1	7	2	9
37-39 лет	4	2	6	2	1	3	–	–	–
40-49 лет	2	3	5	1	2	3	–	–	–
Итого:	8	5	13	4	3	7	7	2	9

Отбор больных и критерии включения в исследование:

1. Диагноз: «Нр-позитивная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения»
2. Согласие участвовать в исследовании, подтвержденное информированным согласием больного в соответствии с программой GCP.

Критерии исключения:

1. Возраст менее 18 лет.
2. Ранее применяемые пробиотики.
3. Наличие онкологических заболеваний.
4. Наличие тяжелой сопутствующей патологии, препятствующей проведению полного клинико-лабораторного и инструментального исследования больных.

Критерии диагностики:

1. Общеклинические методы: полное клиническое обследование больных, включающее в себя ЭГДС, диагностику Нр-инфекции, анализы крови, мочи, сахар крови, биохимические исследования крови, УЗИ органов брюшной полости и другие исследования – по показаниям.

2. Специальные методы исследования.

2.1. Методы исследования кишечного пищеварения.

2.1.1. Изучение амилалитической активности тонкой кишки в зоне полостного и мембранного пищеварения методом Ц.Г. Масевича, А.М. Уголева, Э.К.Забелинского. Метод основан на сравнении амилалитической активности 5 проб или фракций. Фракция С характеризует активность легко смываемой панкреатической α -амилазы, участвующей в полостном пищеварении. Фракции Д1, Д2 и Д3 – это легкодесорбируемая, среднедесорбируемая и труднодесорбируемая фракции α -амилазы, а ЕД – суммарная активность десорбированных фракций α -амилазы. Фракция Г – активность собственно кишечной γ -амилазы, прочно связанной с энтероцитами и реализующей мембранный гидролиз полисахаридов. Показатель ЕД/С характеризует адсорбционные свойства слизистой оболочки тонкой кишки, ЕД+Г – суммарную амилалитическую активность в зоне мембранного пищеварения, ЕД+Г+С – общую амилалитическую активность тонкой кишки, Г/С и (ЕД+Г)/С – отношение активности мембранного пищеварения к полостному.

2.1.2. Изучение активности кишечных ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение (сахаразы, мальтазы, аланинаминопептидазы (ААП), щелочной фосфатазы (ЩФ), мембранно-цитозольных дипептидаз) и содержания внутриклеточного белка в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки по методикам, разработанным в лаборатории физиологии питания института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

2.2. Исследование структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) методом световой и электронной микроскопии.

Способ применения Нормофлоринов и дозы:

Нормофлорины применялись с 8-го дня лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки основной группы сразу после завершения 7-дневного курса терапии первой линии, одинакового в основной группе и группе сравнения и включавшего в себя ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

Начиная с 8-го дня утром больные получали «Нормофлорин Л» по 20 мл, вечером – «Нормофлорин Б» по 20 мл. При наличии у больных склонности к запорам назначался дополнительный прием «Нормофлорина Л» по 15 – 20 мл перед обедом.

Курс лечения Нормофлоринами Л и Б составил 21 – 24 дня, после чего больным проводилось контрольное обследование, включавшее в себя ЭГДС с получением биопсионного материала из начального отдела тощей кишки.

Критерии оценки эффективности лечения:

1. Опрос больных, изменение характера жалоб.
2. Результаты контрольных диагностических исследований (ЭГДС, контроль эрадикации *Нр*).
3. Результаты контрольных специальных методов исследования (методы оценки функции кишечного пищеварения и структуры СОТК).

Результаты исследования

Изменения структуры слизистой оболочки тонкой кишки, по данным световой микроскопии, отмечались у всех обследованных нами больных язвенной болезнью в стадии обострения ($n=20$), в том числе у 11 больных они соответствовали картине хронического еюнита и у 9 – еюнита с атрофией (Рис. 1). Наблюдались значительная лимфоцитарная, лимфоплазмоцитарная и (или) эозинофильная инфильтрация собственной пластинки СОТК; увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов; выраженные в различной степени дистрофические изменения кишечного ворсинчатого эпителия в виде апикализации ядер, вакуолизации цитоплазмы энтероцитов, расширения межклеточных промежутков, истончения щеточной каемки; признаки очаговой атрофии (гиперрегенераторный вариант), дисрегенерации; расширение и полнокровие кровеносных сосудов ворсинок.

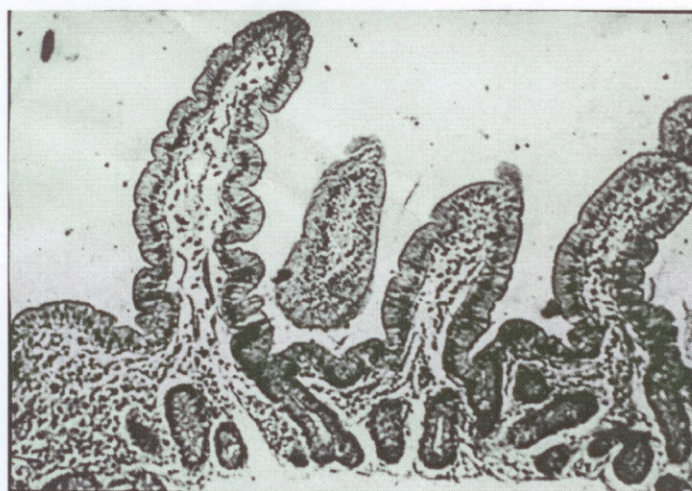


Рис. 1. Признаки еюнита с атрофией у больного Ш., 42 лет, страдающего язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в стадии обострения.

Границы между энтероцитами ворсинок были представлены слабо из-за отека, межклеточные промежутки – нередко расширены, щеточная каемка –

очагово истончена, а ядра нередко смещены апикально. У большинства больных было увеличено число бокаловидных клеток (до 30 ± 5 на одну ворсинку), причем они встречались даже на их верхушках, что косвенно свидетельствовало о нарушении рН-статирования кишечного содержимого.

Нарушение регенераторных процессов в изучаемом отделе кишечной слизистой проявлялось гиперплазией отдельных ворсинок, появлением «кустистых» ворсинок, «ложных крипт» и микрополипоидных образований у основания ворсинок, представленных пластом эпителиальных клеток с темной цитоплазмой. Появление микрополипоидных образований, а также «кустистых» ворсинок могло иметь компенсаторное значение, поскольку способствовало увеличению гидролитической поверхности тонкой кишки.

В структуре ворсинчатого эпителия преобладали «молодые» энтероциты, малоактивные в функциональном плане. Как и у более зрелых клеток, их цитоплазма была нередко вакуолизирована, что является признаком дистрофии энтероцитов. Наблюдалось увеличение числа митозов в криптах. Митотически делящиеся энтероциты встречались даже в базальных отделах ворсинок. Подобные изменения свидетельствуют об усилении пролиферации и расширении генеративной зоны слизистой оболочки тонкой кишки.

Наблюдаемое сочетание инфильтративных, гиперпластических, деструктивных, атрофических и дисрегенераторных изменений в СОТК, расположенной дистальнее периульцерозной зоны, у больных язвенной болезнью является неспецифической (клеточно-опосредованной) реакцией, обусловленной общей моделью патогенеза наблюдаемых изменений.

При электронномикроскопическом исследовании кишечного эпителия средней трети ворсинок у больных язвенной болезнью наиболее частыми изменениями являлись фрагментация и вакуолизация цистерн эндоплазматической сети, часть из которых была заполнена гомогенным веществом умеренной электронной плотности; отек цитоплазмы; нарушение межклеточных контактов; набухание митохондрий с очагами просветления и гомогенизации матрикса, деструкцией крист и даже их вакуолизацией. Данные изменения представляли основу нарушения синтеза АТФ, белка, фосфолипидов, транспортных процессов, а также окисления метаболитов. Описанные изменения наблюдались даже в эндокринных клетках, расположенных в значительном количестве в базальных отделах эпителия и в отдельных клетках Панета в криптах.

Значительные изменения отмечались и в структуре щеточной каемки энтероцитов — зоне мембранного пищеварения. При небольшой длительности язвенной болезни микроворсинки и зрелых и молодых энтероцитов были одинаково удлиненными, тонкими, компактно расположенными. При более тяжелом и длительном (свыше 5 лет) течении язвенной болезни микроворсинки зрелых энтероцитов средней части ворсинки становились более короткими и широкими, наблюдалось усиление везикулярной секреции от их поверхности. Разрежение, деформация, фрагментация, нарушение упорядоченности расположения микроворсинок, появление «кустистых» микроворси-

нок, а также истончение и разрыхление гликокаликса наблюдалось у большинства больных.

Наличие подобных изменений в энтероцитах, причем не только в зрелых, но и в молодых, может иметь компенсаторно-приспособительное значение в условиях уменьшения полноценной мембранной гидролитической поверхности СОТК. С другой стороны, наблюдаемые в ряде случаев не свойственные «молодым» клеткам признаки пищеварительно-транспортной активности способны привести к развитию в них дистрофических изменений, а значит, к нарушению дальнейшей дифференцировки, преждевременной инволюции и прогрессированию дисрегенераторных изменений. Активизация лизосомального и эндоцитозного пищеварения, по-видимому, характеризует перераспределение пищеварительно-транспортной активности кишечного эпителия в условиях нарушенного мембранного пищеварения.

Следует особо отметить, что описанные изменения отмечались в межпищеварительном периоде (биопсионный материал получен спустя 12 – 16 часов после еды), что расценено как признак увеличения продолжительности пищеварительно-транспортных процессов в кишечном эпителии у больных язвенной болезнью. В определенной степени это могло быть обусловлено накоплением в зоне мембранного пищеварения недостаточно гидролизированных пищевых веществ. Об определенной катаболической направленности внутриклеточного метаболизма свидетельствовало значительное количество аутофагосом с остатками мембранного материала и миелоноподобных структур в цитоплазме энтероцитов.

Развитие морфологических изменений в участке слизистой оболочки тонкой кишки, удаленной от периульцерозной зоны, на наш взгляд, является в определенной степени закономерным процессом, формирующимся параллельно с изменениями в гастродуоденальной области и вызванным изначальной сочетанностью формирования патологии. Она обусловлена системностью реагирования пищеварительных органов на воздействие причинных факторов, вызванное этими факторами поражение гастродуоденальной слизистой, а также на сложившиеся дезадаптационные изменения регуляторных систем.

У больных язвенной болезнью отмечалось снижение в среднем на 68%, по сравнению с контрольной группой, содержания белка в слизистой оболочке тонкой кишки и пептидгидролазной активности тонкой кишки. Последняя включала в себя как активность мембрансвязанной аминопептидазы, так и мембранно-цитозольных дипептидаз. Содержание белка в группе больных язвенной болезнью оказалось даже несколько ниже, чем в группах сравнения, представленных больными гастродуоденитом и хроническим постинфекционным энтеритом.

Белковый обмен является основой регенерации тканей и его нарушение у больных язвенной болезнью не может не влиять на течение заболевания. Усиление катаболических процессов, происходящее не только в периульцерозной зоне, но и в удалении от нее – в начальном отделе тощей кишки, в со-

четании со снижением белоксинтетических процессов приводит к ослаблению резистентности слизистой оболочки и нарушению ее регенерации. Следовательно, нарушение белкового обмена наряду с другими выявленными функциональными и морфологическими изменениями тонкой кишки, обуславливает сочетанность поражения сопряженных органов пищеварения при язвенной болезни и делает объяснимым присоединение «нетипичных» симптомов по мере увеличения длительности заболевания, а также существование разнообразных клинических вариантов его течения.

Выявленная корреляционная связь между активностью дипептидаз и обеспеченностью слизистой оболочки тонкой кишки белком свидетельствует о зависимости пептидгидролазной активности тонкой кишки от запаса используемого для синтетических функций внутриклеточного белка, а также, по-видимому, об однотипном характере регулирующих влияний на эти показатели.

Активность мембрансвязанных дисахаридаз и щелочной фосфатазы снижалась, как правило, лишь при часторецидивирующем и длительном течении язвенной болезни (свыше 5 лет). Именно активность мембрансвязанных ферментов в значительной степени определяла развитие клинических симптомов нарушенных кишечных функций у больных.

Амилолитическая активность тонкой кишки при язвенной болезни была сниженной в десорбированных фракциях амилазы, что указывало на ослабление адсорбционных свойств кишечной слизистой, а также в зоне действия собственно кишечной мембрансвязанной γ -амилазы. Активность панкреатической α -амилазы не снижалась, однако соотношение активности полостного и примембранного гидролиза полисахарида оказалось нарушенным.

Как известно, функционирование систем, обеспечивающих мембранное пищеварение, является регулируемым на различных уровнях. Кроме того, и сами ферменты играют регуляторную роль и контролируют скорость ассимиляции нутриентов. За счет регуляторных свойств кишечных ферментов устанавливаются оптимальные соотношения между темпом гидролиза и всасывания питательных веществ. Сравнительный анализ ферментативного обеспечения всех этапов кишечного пищеварения основных пищевых субстратов показал, что выявленные при язвенной болезни изменения могут быть причастны к субстратному нарушению регуляторных влияний на слизистую оболочку начального отдела тощей кишки с измененной дуоденальной слизистой.

Согласно полученным нами данным, у больных язвенной болезнью наблюдается ослабление регуляторных свойств щелочной фосфатазы. Оно проявляется в виде повышенной чувствительности фермента к действию модификатора трибутирина, являющегося его конкурентным ингибитором.

Показатели гидролитической функции тонкой кишки у больных
язвенной болезнью в динамике лечения

Показатель	Контроль- ная группа	Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения	После ле- чения	До лече- ния	После ле- чения
Активность фракций (мкг/мин/мг)					
С	13,0±2,1	15,3±1,5	12,6±1,9	14,9±1,9	15,4±1,6
Д1	11,6±2,0	9,5±1,2	12,2±1,7	8,9±1,8	9,6±1,4
Д2	10,7±1,4	6,3±0,9*	9,8±0,6	5,5±0,7*	7,0±1,8
Д3	9,2±1,3	5,4±0,4	10,4±1,2	5,6±0,5*	8,1±1,3
Г	13,3±1,4	6,5±0,5*	12,6±1,3	6,1±0,6*	8,4±1,2*
ЕД	31,8±2,3	21,1±1,5*	32,4±2,1	22,3±1,6*	24,6±1,8*
ЕД+Г	45,8±3,1	28,1±1,9*	44,8±3,0	28,4±2,0*	34,6±2,2*
ЕД/С	2,5±0,5	1,4±0,1	2,6±0,5	1,5±0,4	1,7±0,4
(ЕД+Г)/С	3,6±0,7	1,8±0,1*	3,7±1,0	1,6±0,3*	2,4±0,8
Г/С	1,1±0,4	0,4±0,05*	1,05±0,03	0,6±0,07*	0,6±0,05
ЕД+Г+С	55,8±3,2	43,8±3,1*	57,2±3,4	42,4±3,0*	48,6±3,5
Активность ферментов (мкмоль/мин/г)					
ААП	26,9±1,7	15,3±1,3*	23,7±2,1	17,4±1,6*	18,1±1,7*
ГВД	265±21	121±9,8*	212±22,7	138±11,2*	164±15*
ГФД	273±28	184±13,4*	265±18,6	169±15,7*	196±23
ГЛД	394±27	173±17,5*	356±24,2	211±14,8*	287±22*
Мальтаза	27,8±2,0	25,4±2,0	30,6±2,7	23,6±2,2	22,8±1,8
Сахараза	8,3±0,6	6,8±0,5	9,0±1,0	6,0±0,7	6,2±1,1
ЩФ	8,9±0,9	9,2±0,4	7,3±0,9	8,7±1,1	7,9±0,8
% ЩФ	40,0±1,9	51,3±2,8*	42,4±2,3	53,7±3,0*	51,7±2,4*
Белок, г/л	127,3±10,6	64,8±4,3*	117,4±8,2	73,8±3,8*	92,5±12,2

Примечания к таблице 2: ААП – аланинаминопептидаза, ГВД – глицинвалиндипептидаза, ГФД – глицилфенилаланиндипептидаза, ГЛД – глицин – L-лейциндипептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, % ЩФ – степень ингибирования ЩФ в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина. * достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Выявленное ослабление регуляторных свойств щелочной фосфатазы означает сужение диапазона ферментативных адаптаций. Это могло приводить к снижению способности тонкой кишки поддерживать постоянство своей структуры и функций при изменении уровня функциональной нагрузки, а также свидетельствовало о ферментативной недостаточности на уровне взаимодействия, то есть в условиях естественного полисубстратного пищеварения. Оказалось, что изменение данного показателя даже в большей степени, чем снижение активности мембрансвязанных ферментов, коррелировало с развитием клинических симптомов нарушенного кишечного пищеварения.

С увеличением длительности течения язвенной болезни наблюдается прогрессирующее снижение активности дипептидаз, сахаразы, γ -амилазы, аминопептидазы, содержания белка в слизистой оболочке тонкой кишки.

Таким образом, морфо-функциональные изменения тонкой кишки наблюдаются уже на ранних стадиях развития язвенной болезни и характеризуются дистрофическими и дисрегенераторными изменениями кишечного эпителия в отделах, удаленных от ulcerозной зоны, а также снижением ферментативной и синтетической активности энтероцитов.

В стадии клинико-эндоскопической ремиссии язвенной болезни показатели функциональной активности тонкой кишки и структура ее слизистой оболочки претерпевали определенные изменения, характер и выраженность которых зависели от проводимой терапии. Анализ влияния изучаемых схем лечения больных язвенной болезнью в основной группе и группе сравнения на активность кишечных мембрансвязанных ферментов показал, что отмечаемая динамика активности кишечных ферментов в процессе лечения больных обусловлена не только естественным течением болезни, но и специфическим воздействием лекарственных препаратов, в частности, включением в лечебный комплекс синбиотических препаратов «Нормофлорины Л и Б». Это может быть опосредовано позитивным влиянием «Нормофлоринов Л и Б» на кишечный биоценоз, изменением внутрижелудочного и внутрикишечного рН, их возможным самостоятельным действием на ферментсинтетические функции тонкой кишки, изменениями регуляторных (нервных, гормональных, гуморальных) факторов, обмена веществ, в том числе опосредованно через нормализацию кишечного биоценоза или сочетанием данных механизмов.

При изучении гистологических препаратов в фазе ремиссии язвенной болезни и их сравнении с фазой обострения в группе сравнения отмечалось уменьшение выраженности дистрофических изменений кишечного эпителия и инфильтрации собственной пластинки СОТК, однако полного восстановления структуры слизистой оболочки тонкой кишки и, особенно ультраструктуры, не было ни в одном случае — сохранялись очаговые дистрофические изменения энтероцитов ворсинок, признаки нарушенного внутриклеточного метаболизма, сохранялось истончение гликокаликса (Рис. 2,3). Сохранение структурных, функциональных и дисрегуляторных изменений в фазе ремиссии язвенной болезни создает предпосылки для развития сочетанной патоло-

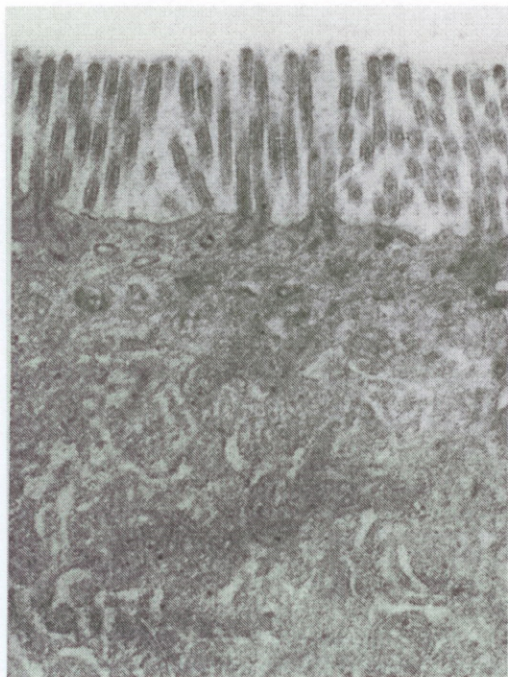


Рис. 2. Ультраструктура апикальной части энтероцита кишечной ворсинки у больного Р. в стадии обострения язвенной болезни. Разрежение микроворсинок, истончение гликокаликса, расширение эндоплазматической сети

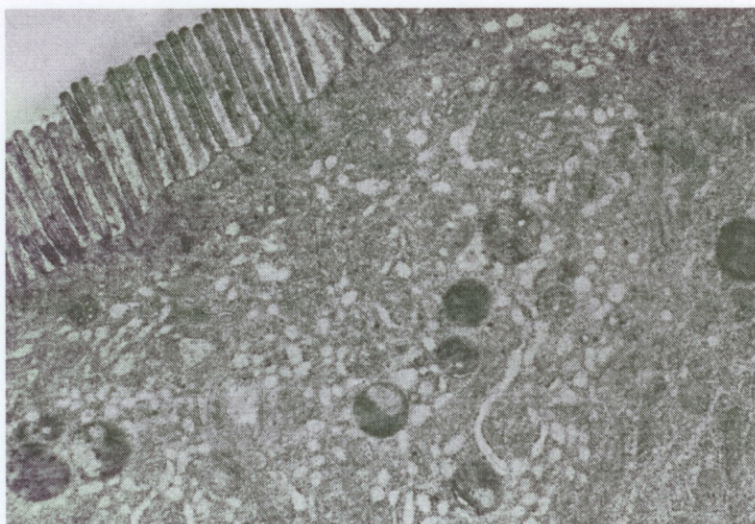


Рис.3. Ультраструктура апикальной части энтероцита кишечной ворсинки у больного Р. в стадии ремиссии язвенной болезни. Сохраняется истончение гликокаликса, расширение эндоплазматической сети

гии органов пищеварения, нарушения трофики слизистых оболочек пищеварительных органов, изменения метаболических, иммунологических процессов в организме, снижения его резистентности. Все это способствует прогрессированию заболевания и снижению эффективности лечения больных.

В основной группе положительная тенденция изменений структуры и ультраструктуры СОТК в стадии ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки была более отчетливой (Рис. 4 – 12) – полностью исчезали инфильтративные изменения собственной пластинки слизистой оболочки, признаки дистрофии эпителия кишечных ворсинок, дисрегенераторные изменения. Существенные положительные изменения происходили в структуре ще-

точной каемки функционально активных энтероцитов кишечных ворсинок — зоне мембранного кишечного пищеварения.

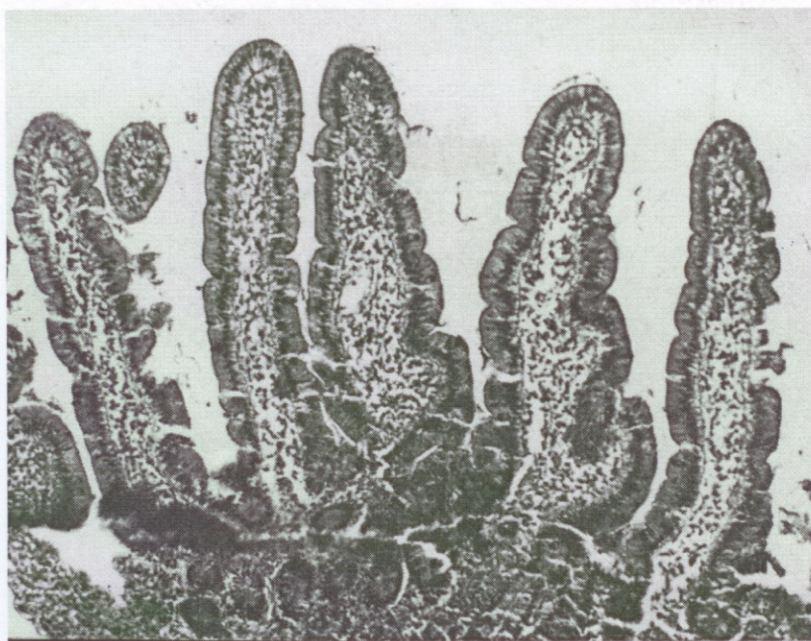


Рис.4. Структура кишечного эпителия у больного А. 29 лет в стадии ремиссии язвенной болезни (основная группа).

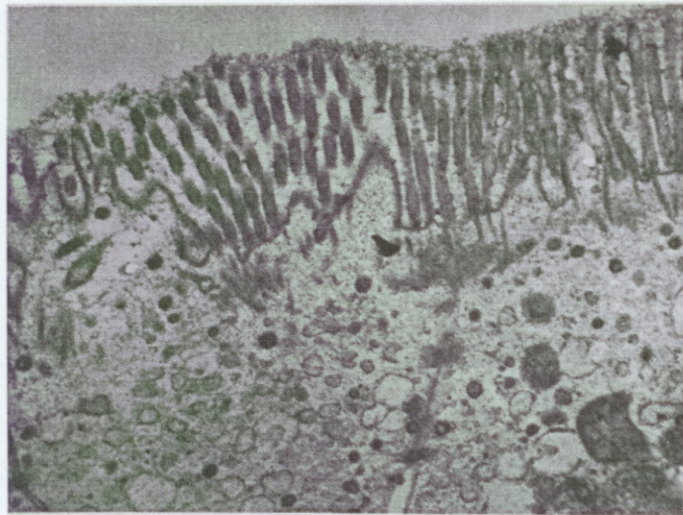


Рис.5. Ультраструктура апикальной части энтероцита кишечной ворсинки у больного С. в стадии обострения язвенной болезни (основная группа). Разрежение, деформация микроворсинок, цитоплазматические выросты апикальной мембраны.

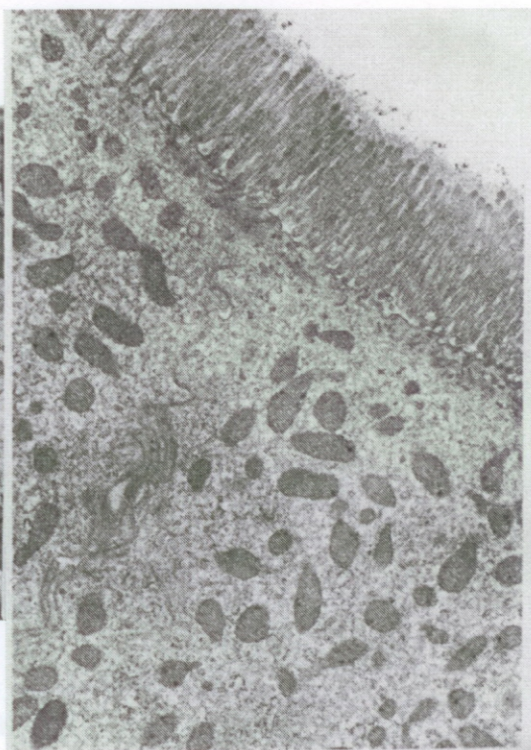


Рис.6. То же у больного С. в стадии ремиссии. Восстановление структуры микроворсинок и внутриклеточных структур.

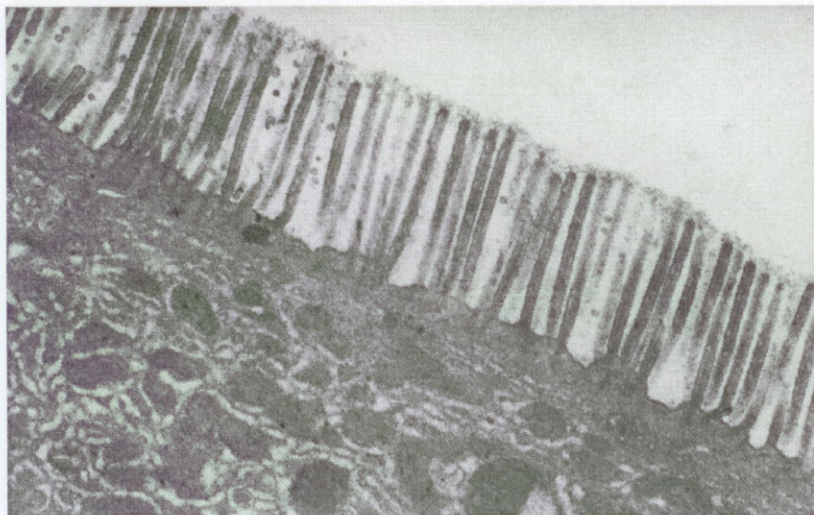


Рис.7. Ультраструктура апикальной части энтероцита кишечной ворсинки у больного Т. в стадии обострения язвенной болезни (основная группа). Разрежение, деформация, фрагментация микроворсинок, истончение гликокаликса.

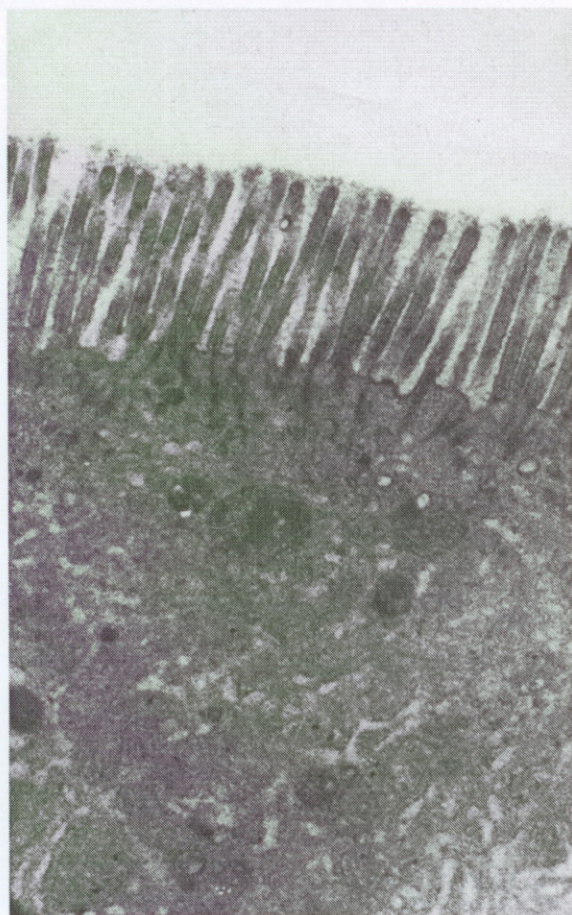


Рис.8. То же у больного Т. в стадии ремиссии. Восстановление структуры микроворсинок.

Увеличивалась толщина гликокаликса, восстанавливалась структура микроворсинок, упорядочность их расположения, исчезали дистрофические изменения внутриклеточных структур, наблюдаемые в период обострения язвенной болезни. Это сопровождалось позитивными сдвигами изучаемых показателей гидролитической функции тонкой кишки. Возрастала общая амилалитическая активность тонкой кишки, причем преимущественно за счет наиболее измененных в стадии обострения фракций, причастных к осуществлению мембранного этапа кишечного пищеварения — активности десорбированных фракций (ЕД), фракции Г, ЕД+Г; повышалась до контрольного

ных значений активность ААП, дипептидаз, сахаразы, мальтазы и содержание белка.

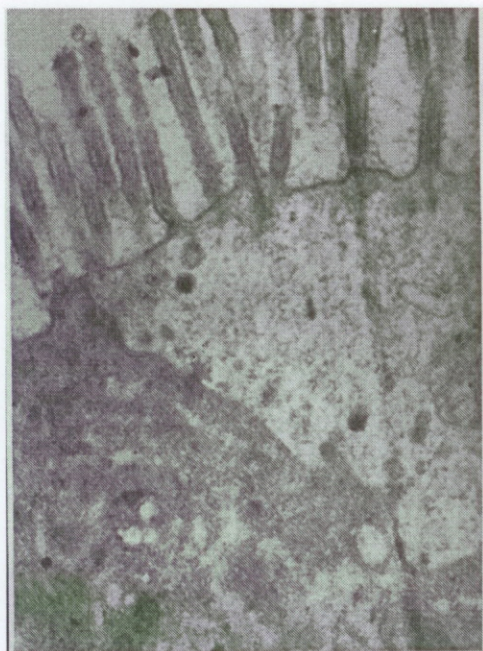


Рис.9. Ультраструктура апикальной части энтероцита кишечной ворсинки у больной Л. в стадии обострения язвенной болезни (основная группа). Разрежение, деформация, фрагментация микроворсинок, истончение гликокаликса.

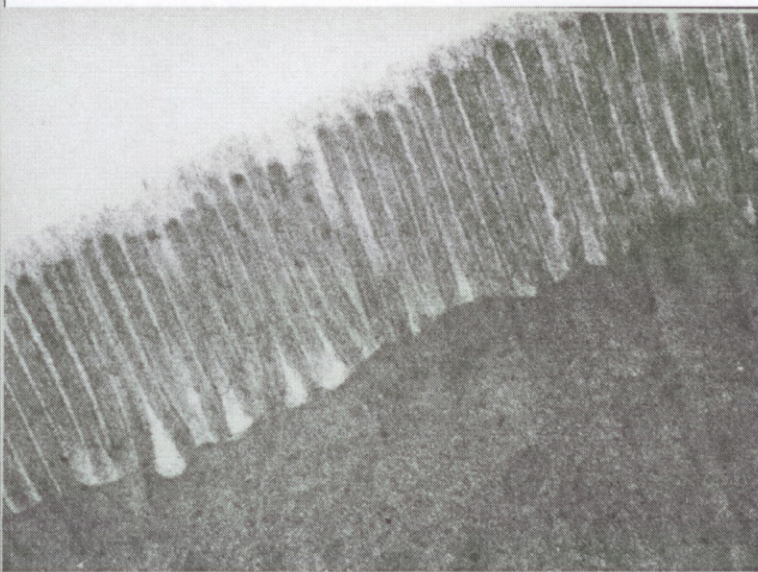


Рис.10. То же у больной Л. в стадии ремиссии. Восстановление структуры микроворсинок и гликокаликса.



Рис.11. Ультраструктура апикальной части энтероцита кишечной ворсинки у больной К. в стадии обострения язвенной болезни (основная группа). Разрежение, деформация, фрагментация микроворсинок, истончение гликокаликса.

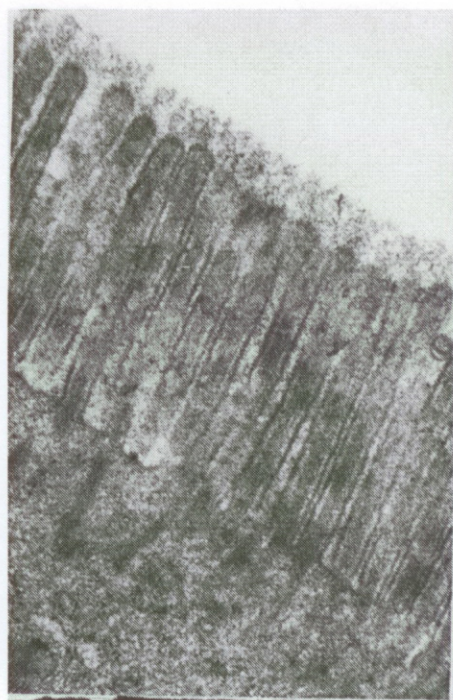


Рис.12. То же у больной К. в стадии ремиссии.

Нормализовалось нарушенное в стадии обострения язвенной болезни соотношение амилалитической активности в зоне полостного и мембранного пищеварения (ЕД/С, (ЕД+Г)/С), восстанавливались регуляторные свойства ферментов, изученные на примере ингибирующего влияния на активность щелочной фосфатазы ее конкурентного ингибитора трибутина.

Полученные данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Отмечаемые структурно-функциональные изменения тонкой кишки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, ответственные за развитие симптомов кишечной диспепсии, могут быть успешно откорректированы с помощью синбиотического биокомплекса «Нормофлорины Л и Б», используемого после завершения стандартной тройной антигеликобактерной терапии.

2. Назначение биокомплекса Нормофлоринов после проведения эрадикационной терапии не только эффективно купирует клинические признаки диспепсии, в том числе как побочного эффекта антигеликобактерной терапии, но способствует повышению эффективности лечения больных и улучшению их качества жизни.

3. Спектр положительных эффектов биокомплексов «Нормофлорины Л и Б» может быть расширен в связи с их выявленным позитивным влиянием на мембранный этап кишечного пищеварения.