

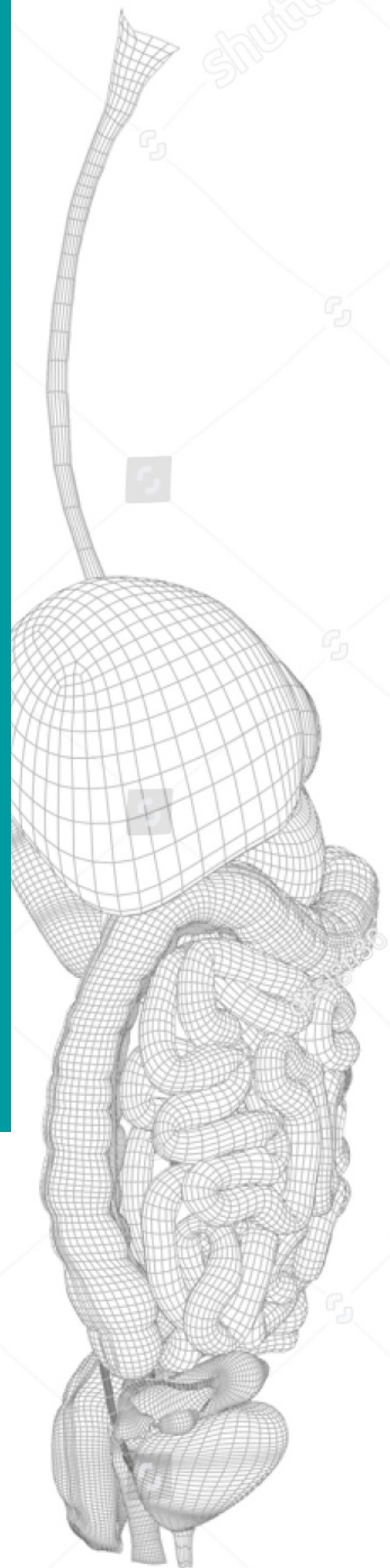
Метабиотики последнего поколения в лечении синдрома нарушенного пищеварения у больных целиакией

Л.С. Орешко, З.М. Цховребова, С.С. Леденцова
Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Last generation metabiotics in the treatment of maldigestion syndrome in patients with celiac

Л.С. Орешко, З.М. Цховребова, С.С. Леденцова
Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья опубликована в журнале Фарматека №2 (335) / 2017 -
Гастроэнтерология / Гепатология стр. 50-54



МЕТАБИОТИКИ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА НАРУШЕННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

Л.С. Орешко, З.М. Цховребова, С.С. Леденцова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

LAST GENERATION METABIOTICS IN THE TREATMENT OF MALDIGESTION SYNDROME IN PATIENTS WITH CELIACIA

L.S. Oreshko, Z.M. Tskhovrebova, S.S. Ledentsova

Department of Propaedeutics of Internal Diseases FSBEI HE NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of RMH, St. Petersburg

Представлены результаты исследования клинической эффективности метабиотика Актофлор-С* при коррекции симптомов нарушения стула и кишечной диспепсии у больных целиакией. Показано, что в комплексной терапии эффективно применение оригинальной композиции бактериальных метаболитов для купирования симптомов диспепсии и нормализации стула по частоте и консистенции. Ключевые слова: наследственные ферментопатии, целиакия, микрофлора кишечника, метабиотики, Актофлор-С

The article presents the results of evaluation of the clinical efficacy of the metabiotic Actoflor-S in correcting the symptoms of altered defecation and intestinal dyspepsia in patients with celiac disease. It is shown that the use of the original composition of bacterial metabolites is effective in complex therapy for the relief of symptoms of dyspepsia and the normalization of stool frequency and consistency. Key words: hereditary enzymopathies, celiac disease, intestinal microflora, metabiotics, Actoflor-S

Введение

Наследственные ферментопатии, обусловленные недостаточностью активности ферментов или их отсутствием, способствуют формированию патологического процесса, изменению микрофлоры. Среди них наиболее изученной формой является целиакия. Заболевание обусловлено нарушением расщепления продуктов белков растительного происхождения в результате отсутствия специфического фермента трансглутаминазы, расщепляющего клейковину злаковых культур [1]. Несостоятельность кишечных пептидаз обуславливает устойчивость пептидов растительного белка к кишечному протеолизу и нарушение мембранного гидролиза, способствует дисбиотическим расстройствам. Невсасываемые нутриенты приводят к росту биомассы соответствующих бактерий, вызывая изменение осмотического давления и повышенное высвобождение водоро-

да и углекислого газа при бактериальной ферментации нутриентов.

На протяжении многих лет микрофлора кишечника является предметом многостороннего изучения. Это вызвано исключительно важной ролью, которую играют микроорганизмы в пищеварении человека. В толстой кишке происходит симбиотное пищеварение, осуществляемое ферментами, которые синтезированы микрофлорой и выделены в полость толстой кишки. Под действием этих ферментов происходит переваривание веществ, не расщепленных в тонкой кишке, и компонентов пищеварительных секретов. Кишечная микрофлора является важным органом вторичного переваривания пищи и формирования каловых масс, в соответствии с теорией адекватного питания обеспечивает возможность широкого варьирования рациона питания и устойчи-

вость к новым видам пищи. Благодаря бактериальной флоре происходит разрушение остатков непеваренной пищи и компонентов пищеварительных секретов с образованием органических кислот, газов – углекислого, метана, сероводорода, и токсичных для организма веществ – фенола, скатола, индола, крезола. Продукты метаболизма бактерий, в частности заселяющих кишечник, являются источником питания для слизистой оболочки кишечника, а некоторые обладают бактерицидными свойствами и подавляют рост вредных бактерий.

В основе расстройств микробиоценоза кишечника с изменением видового, численного составов и интрасруктуры микробиоценоза в толстой кишке лежат нарушения сложных механизмов мембранного переваривания в тонкой кишке. Чрезмерное поступление нерасщепленных субстратов в толстую кишку в процессе микробного метаболизма в толстой кишке обуславливает образование метана, водорода, углекислого газа и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые утилизируются колонocyтами, что приводит к развитию моторно-эвакуаторной дисфункции кишечника. Моторика кишечника характеризуется дискоординированными сокращениями, приводящими к задержке продвижения содержимого пищеварительного тракта, накоплению токсинов и газов. Говоря о КЦЖК, синтезированных в результате микробного метаболизма, следует отметить, что их синтез является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающим стабильность состава кишечной микрофлоры, одним из механизмов обеспечения поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки. Повышение концентрации КЦЖК сочетается со снижением осмотического давления в толстой кишке в связи с расщеплением полисахаридов [4, 5]. Несмотря на регуляцию моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающую нервную и гуморальную регуляцию, а также местную регуляцию благодаря наличию водителей ритма в гладкой мускулатуре, значительная роль принадлежит микроорганизмам. Микроорганизмы помимо газообразования и снижения порога чувствительности миоцитов вырабатывают огромное количество различных веществ, воздействующих на моторику, в т.ч. бактериальных метаболитов желчных кислот и КЦЖК, которые являются одним из важнейших метаболитов кишечной микрофлоры, оказывающих как местное, так и системное влияние. Регуляция кишечного транзита органическими кислотами связана не только с изменением осмотического давления в результате их синтеза. В проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК стимулируют рецепторы L-клеток, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику кишечника. Нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к изменению спектра продуцируемых ею метаболитов, в т.ч. и КЦЖК, что оказывает негативное влияние на моторику

кишечника. Однако существует и обратная связь: нарушения моторики ЖКТ приводят к изменению внутренней среды кишки, нарушению переваривания и всасывания, что отрицательно сказывается на состоянии микрофлоры.

Новым подходом к лечению дисбиотических нарушений является использование готовых активных метаболитов представителем естественной микрофлоры, т.н. метабиотических препаратов. Метабиотики, являясь продуктом метаболизма микроорганизмов, не разрушаются под воздействием желудочного сока и пищеварительных ферментов при попадании в кишечник. В результате длительной разработки в НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) был создан новый препарат, названный Актофлор-С, не имеющий прямых аналогов [6, 7].

Метабиотик последнего поколения Актофлор-С применим для восстановления микрофлоры кишечника и нормализации ее метаболической активности, а также в качестве дополнительного источника аминокислот, в т.ч. незаменимых и органических кислот, обладающих доказанным регуляторным действием. Компоненты метабиотика представлены в оригинальной композиции бактериальных метаболитов, которые обладают выраженным синергическим действием в отношении нормальной микрофлоры и оказывают положительное влияние на пролиферативную активность клеток иммунной ткани, стимулируя иммунитет человека.

В состав препарата Актофлор-С входят следующие биологически активные вещества (мг/мл):

янтарная кислота – не менее 14,0,
аспарагиновая кислота – 0,91,
глутаминовая кислота – 6,71,
аланин – 2,03,
глицин – 1,2,
валин – 6,68,
лейцин – 1,5,
лизин – 6,67,
метионин – 3,4,
муравьиная кислота – 10,49,
уксусная кислота в пересчете на ацетат натрия – 116,
молочная кислота – 24,7.

Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности препарата Актофлор-С при коррекции симптомов нарушения стула и кишечной диспепсии у больных целиакией в составе комплексной терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом «целиакия», ассоциируемая с синдромом констипации (частота стула от 1 до 2 раз в неделю), подтвердившие информированное согласие на проведение исследования. В исследо-

вание были включены 15 больных целиакией с преобладанием констипации и признаками кишечной диспепсии. Возраст пациентов составил 31,8±9,5 лет. Все больные получали Актофлор-С по 1 тюбик-капельнице внутрь 2 раза сутки во время еды в стакане воды (250 мл) в течение месяца. Все пациенты благополучно завершили участие в исследовании. Исключений пациентов в процессе проведения исследования не было. Исследование моторно-эвакуаторной функции ЖКТ проведено методом электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) с помощью прибора «Гастроэнтеромонитор ГЭМ-01» («Гастроскан-ГЭМ») до и после курса терапии с оценкой динамики показателей электрической активности ЖКТ. Оценка качественного и количественного составов микрофлоры кишечника проведена методом хроматографии-масспектрометрии с применением хроматографа-масспектрометра ГХ/МС Agilent. Всего оценивали 57 показателей (Приложение). Статистическая обработка проведена с использованием параметрических и непараметрических методов (тест Колмогорова–Смирнова), признаки с интервальной шкалой измерения представлены средним арифметическим значением (M) и сред-

ним квадратическим отклонением (σ) в виде $M \pm \sigma$ при близости их распределений к нормальному закону: медианой (Me), нижним (Q1) и верхним (Q3) квартилями в виде $Me [Q1; Q3]$ – в противном случае. Анализ качественных признаков (номинальных, порядковых, дихотомических) строили в таблицах сопряженности, представленных распределением частот [8]. При сравнительном анализе показателей в зависимости от вида их распределения применяли критерий Стьюдента или Манна–Уитни, при сравнении частотных величин – 2-критерий Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки динамики исследуемых количественных показателей (периферической ЭГЭГ натощак и при пищевой стимуляции до и после лекарственной терапии) применены парные тесты (одновыборочный t-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона); различия частотных величин оценены при анализе доверительного интервала для разности относительных частот в связанных выборках [9]. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США) и встроенных функций пакета EXCEL (Microsoft, США).

Результаты исследования

У включенных в исследование пациентов с целиакией наиболее распространенными жалобами были запоры, которые на момент начала лечения беспокоили 100% пациентов. Частота встречаемости клинических проявлений целиакии до и после курса приема функционального питания представлена в табл. 1.

Симптомы	Пациенты с целиакией (n=16)		Разность относительных частот и 95% ДИ	P
	до лечения, %	после лечения, %		
Изжога	87 (13)	47 (7)	0,444 [0,197; 0,692]	<0,05
Отрыжка	80 (12)	40 (6)	0,444 [0,197; 0,692]	<0,05
Боли в эпигастрии	47 (7)	20 (3)	0,278 [0,055; 0,501]	<0,05
Абдоминальные боли	93 (14)	27 (4)	0,667 [0,432; 0,901]	<0,05
Метеоризм	93 (14)	33 (5)	0,611 [0,369; 0,854]	<0,05
Чувство неполного опорожнения	93 (14)	27 (4)	0,667 [0,432; 0,901]	<0,05
Раздражительность	87 (13)	47 (7)	0,389 [0,146; 0,631]	<0,05

Таблица 1. Динамика клинических симптомов на фоне лечения

До и после терапии проведен анализ жалоб и данных периферической ЭГЭГ. Эффективность использования препарата Актофлор-С оценена по динамике клинической симптоматики и результатам периферической ЭГЭГ. Согласно полученным данным, у пациентов клиническая картина характеризовалась частотой стула от 1 до 2 раз в неделю, что соответствовало нарушению стула по типу констипации. Частота стула в сутки и число дефекаций в неделю оценены согласно Бристольской шкале. После проведенной терапии отмечена положительная динамика у 13 (86,7%) пациентов нормализация

частоты стула и у 2 (13,3%) частота стула составляли 2–3 раза в неделю, однако по консистенции стул был оформленным и мягким. У 20% пациентов стул относился к 3-му типу, у 80% – к 4-му. Таким образом, была отмечена положительная динамика типов стула в соответствии с Бристольской шкалой на фоне применения метабиотика Актофлор-С. Оценив качественный состав микрофлоры после лечения, оказалось, что у пациентов общее содержание нормальной флоры увеличилось с 10,0 до 15,0%, а содержание условно-патогенной флоры, грибов и вирусов в целом снизилось в 1,5 раза (табл. 2).

Флора	До лечения, %	После лечения, %
Нормальная флора	10,0	15,0
Условно-патогенная флора	82,0	72,0
Грибы, вирусы	14,0	8,0

Таблица 2. Динамика качественного состава микрофлоры толстой кишки

Количественные значения основных представителей микрофлоры толстого кишечника пациентов были получены с помощью метода газовой хроматографии-масспектрометрии. На рис. 1 представлено исходно количественное содержание общей бактериальной массы представителей толстой кишки. После проведенного лечения препаратом Актофлор-С у пациентов отмечено достоверное увеличение общей бактериальной массы за счет

нормальной микрофлоры ($p < 0,05$). Как видно из рис. 2, отмечено увеличение общего количества семейства лакто- и бифидобактерий. Исходно у 12% больных наблюдалось снижение представителей нормальной микрофлоры; у 79% пациентов – повышение количества условно-патогенной флоры, грибов; у 7% пациентов – повышение количества вирусов и их метаболитов.

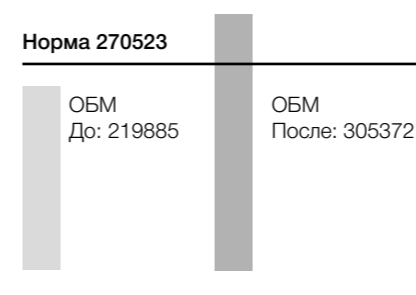


Рис. 1. Динамика общей бактериальной массы

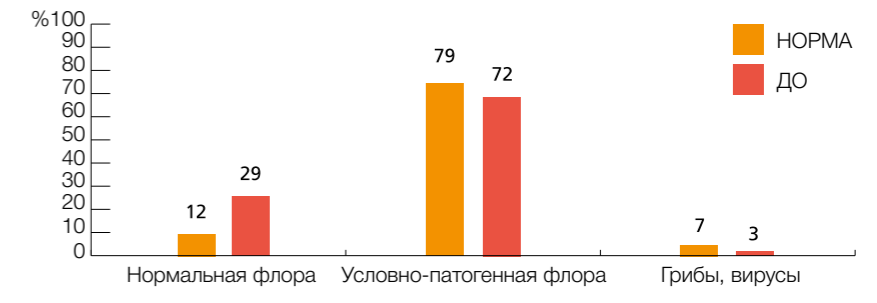


Рис. 2. Влияние функционального питания на состояние кишечного микробиоценоза

Как представлено на рис. 3, количественное содержание *Lactobacillus* составило $22\,942 \text{ кл/г} \times 10^5 [6567,8 \times 10^5; 22378,8 \times 10^5]$, *Bifidobacterium* – $4423 \text{ кл/г} \times 10^5 [2311,0 \times 10^5; 6321,2 \times 10^5]$ и *Bacteroides fragilis* – $429 \text{ кл/г} \times 10^5 [93,0 \times 10^5; 430,5 \times 10^5]$, после приема Актофлора-С у пациентов достоверно увеличилось.

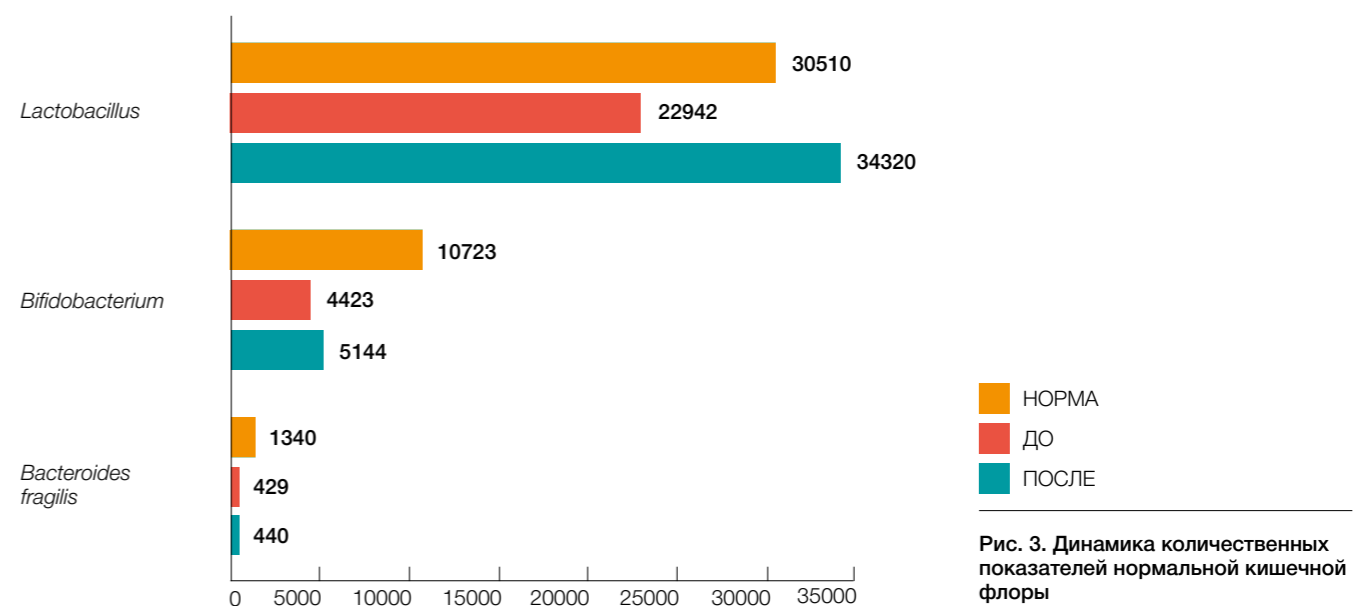


Рис. 3. Динамика количественных показателей нормальной кишечной флоры

При оценке двигательной активности ЖКТ у пациентов исходно выявлены изменения тонической и пропульсивной активности пищеварительного тракта. В первую фазу показатели PiPs и Kritm были повышены на частоте желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), что расценивалось как признаки гипертонической и гиперкинетической активности (рис. 4). Показатели двигательной активности тощей и подвздошной кишки расценивались как спастические нарушения моторики по гипертоническому типу. Показатели толстой кишки были ниже референсных значений, что указывало на снижение моторно-эвакуаторной функции по гипотоническому и гипокинетическому типам. После проведенного лечения препаратом Актофлор-С у пациентов отмечена положительная динамика показателей электрической активности (PiPs, Kritm) на частотах желудка и толстой кишки.

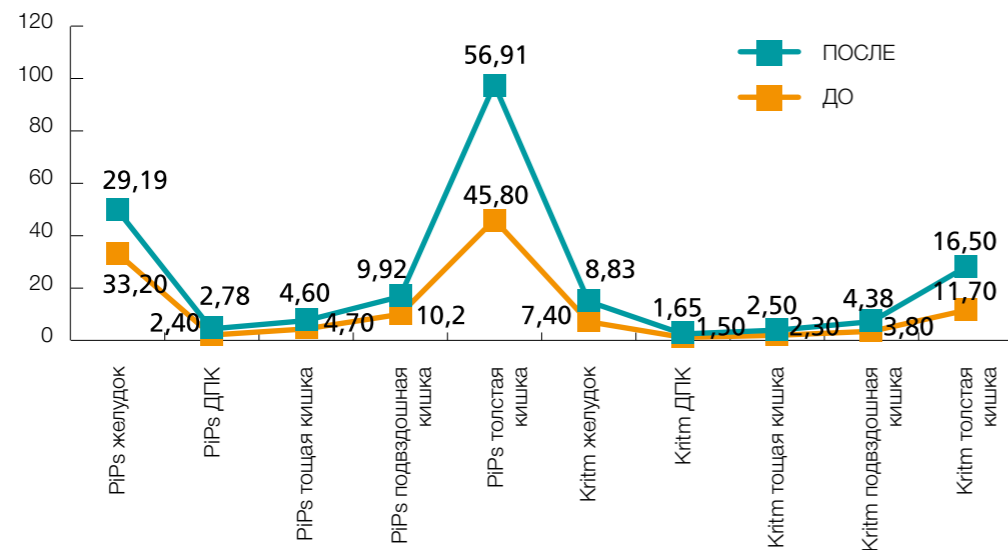


Рис. 4. Динамика показателей периферической ЭГЭГ у пациентов с целиакией до и после лечения в первую фазу исследования (натощак)

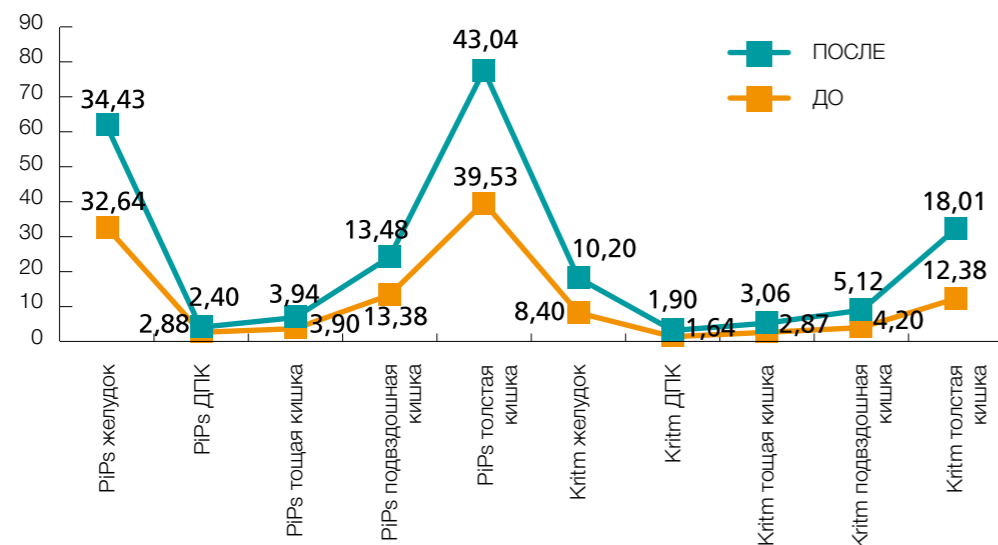


Рис. 5. Динамика показателей периферической ЭГЭГ у пациентов с целиакией до и после лечения во вторую фазу исследования (после еды)

Как показано на рис. 5, во вторую фазу исследования до лечения у пациентов были выявлены признаки недостаточно го ответа желудка и ДПК по мощности и ритмичности и снижение показателей PiPs и Kritm на частоте толстой кишки на стандартную пищевую стимуляцию. После проведенного курса терапии Актофлором-С в постпрандиальную фазу наблюдалась положительная динамика в виде нормализации ответа желудка по мощности и ритмичности, а также повышения показателей PiPs и Kritm на частотах желудка и толстой кишки.

Таким образом, применение метабиотика больными целиакией способствовало улучшению нормализации тонической и сократительной активности пищеварительного тракта путем количественного восстановления микрофлоры кишечника и ее метаболической активности, что оказало регуляторное действие. За весь период наблюдения исследуемого продукта БАД Актофлор-С все пациенты завершили полный курс лечения.

Таким образом, высокую приверженность лечению продемонстрировали 100% пациентов, принимавших исследуемый комплекс.

Заключение

Проведенное исследование клинической эффективности применения нового метабиотика, Актофлора-С, в отношении больных целиакией, ассоциированной с констипацией, показало, что в комплексной терапии эффективно применение оригинальной композиции бактериальных метаболитов для купирования симптомов диспепсии и нормализации стула по частоте и консистенции, что подтверждено статистически значимым снижением частоты субъективных расстройств после курса лечения ($p < 0,05$). После приема Актофлора-С наблюдалась положительная динамика типов стула: у большей части больных (80%) стул соответствовал 4–5-му типам по Бристольской шкале.

Пробиотический эффект исследуемого продукта подтверждается повышением общей бактериальной массы за счет представителей облигатной флоры (лакто- и бифидобактерий). Факт количественного восстановления микрофлоры кишечника и функциональной активности, а также нормализации тонической и сократительной активности пищеварительного тракта свидетельствует о положительном воздействии препарата Актофлор-С на течение целиакии.

Литература

1. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушения адаптационных резервов организма. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015;2(Вып. 114): 4–10.
2. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Поли-субстратные процессы, организация и регуляция. Л., 1972. 358 с.
3. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л., 1985. 544 с.
4. Gordon J.I., Klaenhammer T.R. A rendezvous with our microbes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011;108(Suppl. 1):4513–15.
5. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. Клиническая медицина. 2013;10:4–11.
6. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015;117(5):13–50.
7. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Мед. совет. 2015;13:94–9.
8. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная мед. статистика. Учебное пособие. СПб., 2006. 432 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М., 2002, 2003, 2006. 312 с.

Поступила / Received: 22.02.2017

Принята в печать / Accepted: 03.03.2017

Автор для связи: Л.С. Орешко – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: oreshko@yandex.ru
Corresponding author: L.S. Oreshko – MD, Prof. at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases FSBEI HE NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of RMH, St. Petersburg; e-mail: oreshko@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Орешко Л.С., Цховребова З.М., Леденцова С.С. Метабиотики последнего поколения в лечении синдрома нарушенного пищеварения у больных целиакией. Фарматека. 2017;2:50–54. Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Oreshko L.S., Tskhovrebova Z.M., Ledentsova S.S. Last generation metabiotics in the treatment of maldigestion syndrome in patients with celiac. Farmateka. 2017;2:50–54. (in Russian) © Л.С. Орешко, З.М. Цховребова, С.С. Леденцова, 2017