



НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ КАРБОГИДРАЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ

Костюченко Л.Н., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., Ручкина И.Н., Воробьева Н.Н., Сабельникова Е.А., Парфёнов А.И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Костюченко Людмила Николаевна
E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Тактика осуществления нутритивной поддержки больных различными формами целиакии является актуальной проблемой. Необходимость ее проведения связана с атрофией ворсинок, что сопровождается нарушением гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке. Цель работы — совершенствование тактики нутритивной коррекции при различных формах целиакии на основе изучения морфофункциональных особенностей слизистой тонкой кишки при различных степенях ее атрофии и связанных с этим изменений карбогидразной активности, определяющих особенности клинических проявлений, включая нутриционные расстройства. Наблюдали 25 больных целиакией различного возраста с клиническими проявлениями в зависимости от формы заболевания с различной выраженностью нутритивной недостаточности, при давности заболевания от 6 месяцев до 25 лет. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки проводилась гистологическая оценка патологического процесса, определение активности кишечных карбогидраз, оценка клинических проявлений и нутритивного статуса больных. Нутритивная коррекция проводилась смесью «Нутрихим-2». Было найдено, что степень снижения активности кишечных карбогидраз коррелировала с тяжестью патологического процесса. Усвоение углеводного компонента у больных целиакией снижается в результате снижения активности всех компонентов расщепления углеводных полимеров и дисахаридов в зависимости от формы заболевания. Адекватная патогенетическая коррекция нутритивной недостаточности при целиакии позволяет повысить эффективность лечения.

SUMMARY

The treatment policy of nutritive support for patients with different types of celiac disease is still actual issue. The difficulty of treatment policy implementation associated with villus atrophy, that brings on not only small intestine malabsorption function, but secretory process disorder (particularly, some of intestinal ferments production, including carbohydrases). The work objective is different types of celiac disease (typical, latent, torpid) nutritive correction improvement based on study of small intestine mucous membrane morphofunctional features at different stages of its atrophy, its carbohydrase activity that identifies clinic manifestation features, including nutritional disorders. We suppose, that such phermentopathy correction by means of directional action composites will have a wholesome effect on elimination of different nutritive disorder at celiac disease.

Целиакия — генетически детерминированное иммунозависимое заболевание тонкой кишки, при котором этиологическим фактором является употребление в пищу растительного белка глютена, вызывающего у больных поражение тонкой кишки (гиперрегенераторная атрофия слизистой),

нарушение всасывания, метаболические нарушения и системные аутоиммунные проявления [1].

По данным ряда исследований, до 1980–1990-х годов распространенность глютенной энтеропатии в общей популяции составляла 2–13:100 000 [2; 3], 1:1000–1:3000 [4; 5]. В настоящее время

распространенность глютензависимой энтеропатии в некоторых популяциях населения может достигать 1:200 [6; 7] — 1:100 [8]. Оценка распространенности целиакии затруднена большим разнообразием ее клинических форм, которые варьируют от тяжелых форм синдрома нарушенного всасывания (СНВ) до бессимптомных форм — латентного течения болезни [9].

Если при относительно легком течении целиакии больные обходятся диетой с исключением глютенсодержащих продуктов (пшеницы, ржи, ячменя, овса, а также содержащих «скрытый» глютен), но высокобелковой (до 135 г в сутки), то при целиакии с выраженным синдромом нарушенного всасывания требуется нутритивная поддержка: парентерально-энтеральная коррекция нарушений метаболизма и восстановление нарушенных функций тонкой кишки. Однако тактика осуществления нутритивной поддержки больных целиакией по-прежнему остается актуальной проблемой. Трудности ее проведения связаны с атрофией ворсинок, что вызывает нарушение пищеварительной и всасывательной функций тонкой кишки с дефицитом ряда кишечных ферментов, в частности карбогидраз [10].

Снижение функциональной активности системы карбогидраз при целиакии приводит к уменьшению энергопотока, необходимого для обеспечения полноценной физиологической активности организма, так как основным источником энергии в пище являются карбогидраты [11], поэтому рационально было бы предположить, что проведение коррекции таких ферментопатий смесями направленного действия будет благотворно влиять на ликвидацию нутритивных расстройств различной степени тяжести при целиакии.

Цель работы — совершенствование тактики нутритивной коррекции при целиакии с выраженным синдромом нарушенного всасывания на основе изучения морфофункциональных особенностей слизистой оболочки тонкой кишки при различных степенях ее атрофии и связанных с этим изменений карбогидразной активности, определяющих особенности клинических проявлений, включая нутритивные расстройства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдали 25 больных целиакией, первично поступивших и повторно госпитализированных, различного возраста, с клиническими проявлениями и разной давностью выявления заболевания (от 6 месяцев до 25 лет) и приверженности к аглютенной диете (табл. 1). Контрольную группу ($n = 13$) составляли больные без патологии тонкой кишки.

Распределение больных по возрасту приведено на рис. 1.

Обследование больных проводилось по схеме:

- Анализ жалоб и анамнеза болезни и жизни.
- Оценка клинических проявлений, нутритивного статуса.

- Инструментальные исследования (УЗИ тонкой кишки, ЭГДС с биопсией из залуковичного отдела с последующей гистологической оценкой патологического процесса по Маршу) [12].
 - Оценка функционального резерва тонкой кишки с использованием нагрузочного теста по сахарозе с последующим анализом гликемической кривой [13].
 - Степень тяжести СНВ классифицировали по А.И. Парфенову [1].
 - Определение активности пристеночных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки (лактазы, сахаразы, мальтазы, глюкоамилазы) [14].
 - Нутриционный статус оценивали по параметрам алиментационно-волеического диагноза [15].
- Обработка данных проводилась по программе «Статистика 8».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сопоставлении выявленных у больных симптомов, характеризующих различную степень синдрома нарушенного всасывания при целиакии (табл. 2), обнаружено, что у всех первичных больных имелось нарушение стула в виде либо жидкого обильного стула, либо неустойчивого стула. В то же время у больных, состоящих на диспансерном учете и соблюдающих диету, нарушение стула было отмечено реже. У большинства больных всех групп имелись жалобы на вздутие живота, бурление и урчание в животе. В группе больных, не строго соблюдающих аглютенную диету, частота выявления симптомов была выше, чем в группе больных приверженных аглютенной диете. Слабость и похудание с безбелковыми отеками выявлялись, как правило, у первичных больных.

Проявления нутриционной недостаточности, ряд трофологических параметров у рассматриваемых больных в зависимости от клинической картины целиакии представлены в табл. 3.

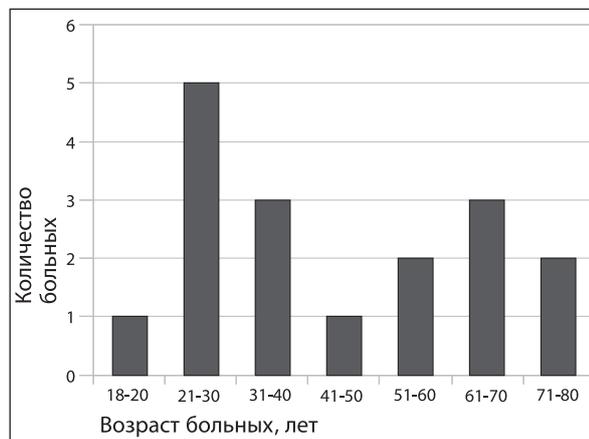


Рис. 1. Распределение больных по возрасту

У больных с впервые выявленной целиакией показатели протромбина и кальция снижались в большей степени, чем при леченой целиакии. Выявлялись нарушения белково-синтетической функции и обмена кальция, отмечались более низкие показатели уровня калия крови ($3,44 \pm 0,715$ мкмоль/л) по сравнению с аналогичными показателями у больных, строго соблюдающих аглютеновую диету ($4,47 \pm 0,4$ мкмоль/л). Другие параметры, характеризующие алиментационно-волемиические нарушения, существенно не различались в группах больных.

При проведении морфологического исследования найдена различная степень атрофических процессов в проксимальных отделах кишечника, коррелирующая с тяжестью синдрома нарушенного всасывания — СНВ — и приверженностью к аглютеновой диете больных (табл. 4 и 5, рис. 1–3 см. на цветной вклейке).

Выявленные нарушения всасывания различной выраженности обусловлены нарушением пристеночного пищеварения в связи с недостаточной активностью карбогидраз. Так, при исследовании активности карбогидраз было найдено достоверное снижение активности глюкоамилазы и мальтазы в группе больных целиакией в целом на 64 и 57% соответственно ($p < 0,03$ и $p < 0,001$). Снижение активности лактазы произошло на 52% ($p < 0,02$), уровень сахаразы также снизился на 55% ($p < 0,05$). При исследовании активности карбогидраз в группах больных целиакией максимальное снижение активности дисахаридаз наблюдалось в группе с впервые выявленной целиакией; в группе больных на диспансерном учете, соблюдавших аглютеновую диету, уровень снижения активности карбогидраз был менее выражен. При этом достоверно снижалась активность мальтазы, сахаразы и лактазы, в то время как снижение активности глюкоамилазы было менее выражено ($p > 0,05$). В группе больных целиакией, нестрого соблюдавших аглютеновую

диету, отмечено выраженное снижение активности глюкоамилазы на 57% ($p < 0,02$), снижение активности мальтазы на 74% ($p < 0,0005$), снижение активности сахаразы на 68% ($p < 0,0005$) и снижение активности лактазы на 69% ($p < 0,001$) (табл. 6).

Изменяющийся при этом функциональный резерв кишечника (ФР) представляется одним из определяющих интегральных факторов развития СНВ. Для измерения ФР больному давали 50 г сахарозы, разведенной в воде, и затем через 30 и 60 минут определяли концентрацию глюкозы крови. При повышении уровня глюкозы менее 1 ммоль/л считали всасывание глюкозы нарушенным [13].

У обследованных больных с леченой целиакией уровень глюкозы повышался до значений свыше 1 ммоль/л, что указывало на нормальное всасывание и достаточный функциональный резерв (остаточность функционального резерва оценивали по гликемической кривой при введении сахарозы с последующим определением каждые 15 минут в течение 3 часов концентрации глюкозы крови) [1]. При этом концентрационные пики приходятся на 0,5 и 1 час. При типичной форме целиакии в фазу обострения уровень гликемии растет, а функциональный резерв кишечника падает (рис. 4 см. на цветной вклейке).

Определение ФР позволяло диагностировать скрытые (латентные) формы нарушения всасывания углеводов.

Усвоение энергетической составляющей (углеводов) и соответственно ФР энтероцитов зависит от изменения активности пристеночных карбогидраз и от участия в энергообеспечении энтероцита метаболитов кишечной микрофлоры. Таким образом, у больных целиакией в целом наблюдается снижение активности всех исследованных карбогидраз. Наибольшее снижение активности ферментов, особенно мальтазы и глюкоамилазы, наблюдается при впервые выявленной целиакии, когда имеется

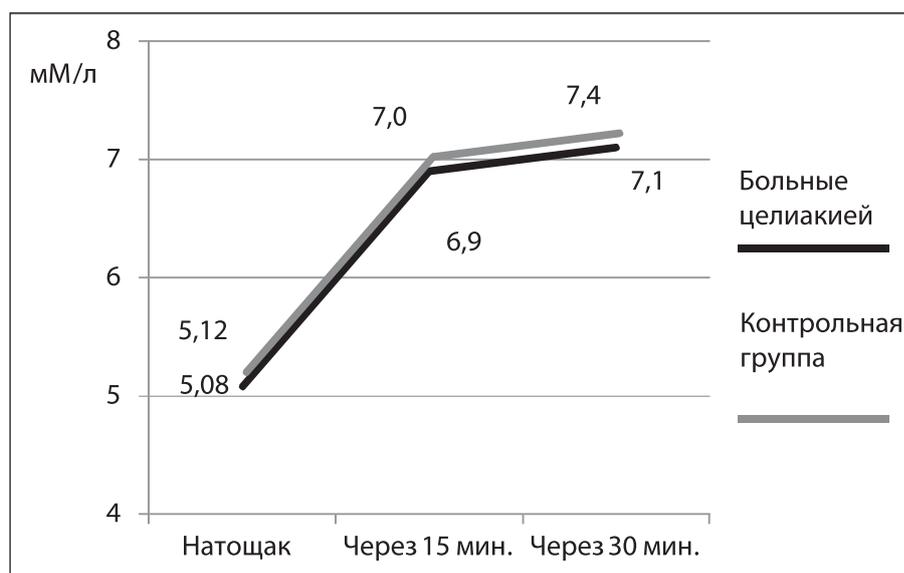


Рис. 5. Исследование ФР кишки методом оценки всасывательной функции при нагрузке глюкозой

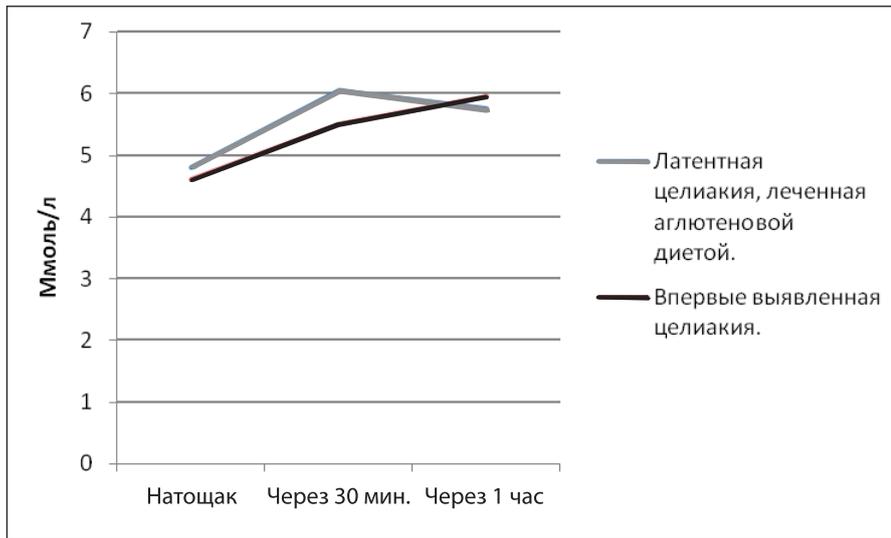


Рис. 6. Оценка ФР кишечника методом нагрузочного теста с сахарозой

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ			
	Первичные больные	Больные, поступавшие повторно. СНВ 0	Больные, поступавшие повторно. СНВ I-II
Мужчины	n = 2 (возраст 25 ± 3 года)	n = 4 (возраст 33 ± 12 лет)	n = 1 (возраст 64 года)
Женщины	n = 5 (возраст 42 ± 17 лет)	n = 9 (возраст 35 ± 15 лет)	n = 4 (возраст 52 ± 12 лет)

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЦЕЛИАКИИ У НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ, %			
Симптомы	Первичные больные	Больные на диспансерном учете, соблюдающие аглютеновую диету. СНВ 0	Больные на диспансерном учете, не строго соблюдающие аглютеновую диету. СНВ I-II
Жидкий стул	50,00	30,00	60,00
Неустойчивый стул (чередование оформленного стула и кашицеобразного)	50,00	38,00	0,00
Тошнота	42,00	27,00	40,00
Боли в костях	14,00	30,00	0,00
Судороги	28,00	0,00	20,00
Отеки	28,00	0,00	20,00
Слабость	85,00	30,00	40,00
Похудание	57,00	0,00	7,00
Урчание в животе	85,00	84,00	60,00
Вздутие живота	85,00	84,00	60,00
Выпадение волос	28,00	0,00	0,00
Парестезии н/конечн.	28,00	0,00	20,00

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА НУТРИЦИОННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЦЕЛИАКИИ			
Параметры нутриционного статуса	Первичные больные	Больные на диспансерном учете, соблюдающие аглютеновую диету. СНВ 0	Больные на диспансерном учете, не строго соблюдающие аглютеновую диету. СНВ I–II
ИМТ, кг /м ²	16,63 ± 2,58		
Белок крови, г/л	61,72 ± 9,6	72,7 ± 8,6	70,48 ± 6,7
Альбумин, г/л	31,78 ± 5,1	42,6 ± 4,5	39,45 ± 2,2
Гемоглобин, г/дл	11,42 ± 1,4	12,7 ± 2,0	12,58 ± 1,8
Железо, мкмоль/л	7,55 ± 5,25	21,32 ± 6,1	16,66 ± 8,2
Калий, мкмоль/л	3,44 ± 0,71	4,47 ± 0,4	4,274 ± 0,15
Кальций, мкмоль/л	2,19 ± 0,2	2,55 ± 0,12	2,45 ± 0,08
Натрий, мкмоль/л	138,6 ± 2,6	139,41 ± 3,4	139,1 ± 2,2
Хлор, мкмоль/л	105,28 ± 4,1	104,3 ± 1,4	107,4 ± 1,1
Протромбин, %	62 ± 17,45	82,12 ± 9,5	92,95 ± 6,8

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СЛИЗИСТОЙ ТОНКОЙ КИШКИ ПО МАРШУ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЦЕЛИАКИИ			
	Первичные больные	Больные на диспансерном учете, соблюдающие аглютеновую диету. СНВ 0	Больные на диспансерном учете, не строго соблюдающие аглютеновую диету. СНВ I–II
		6	
Марш I		1	
Марш II		1	
Марш IIIA		2	2
Марш IIIB	2	2	2
Марш IIIC	4	1	1

Таблица 5

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА НАРУШЕННОГО ВСАСЫВАНИЯ (СНВ)			
Тяжесть СНВ по степеням. Взаимосвязь ФР кишечника	Первичные больные	Больные на диспансерном учете, соблюдающие аглютеновую диету	Больные на диспансерном учете, не строго соблюдающие аглютеновую диету
0-я степень		13	
1-я степень	1		3
2-я степень	3		1
3-я степень	3		

наиболее выраженные морфологические нарушения, что отмечено в ряде работ [16; 17]. При длительном соблюдении аглютеновой диеты показатели активности сахаразы и лактазы практически не отличались от нормы, в то время как активность глюкоамилазы оставалась резко сниженной.

При проведении специфической терапии (аглутеновая диета в сочетании с препаратом

нутривной коррекции «Нутрихим-2», содержащим ферментные фармаконутриенты) отмечен положительный эффект (табл. 7).

Как видно из таблицы, при впервые выявленной целиакии (латентной форме) имелось резкое снижение активности карбогидраз залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. При этом ФР, как правило, снижался. Изменение ФР было обусловлено

Таблица 6

АКТИВНОСТЬ КАРБОГИДРАЗ ТОНКОЙ КИШКИ В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЦЕЛИАКИИ				
Группы	Активность карбогидраз (нг/мг мин).			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
Контроль, $n = 13$	495,4 ± 143,2	811,5 ± 130,0	123,8 ± 38,2	48,8 ± 17,4
Первичные больные, $n = 7$	99,2 ± 33,4 ($p < 0,01$)	270,3 ± 62,0 ($p < 0,05$)	20,0 ± 7,2 ($p < 0,02$)	14,4 ± 5,6 ($p < 0,003$)
Больные на диспансерном учете, соблюдающие аглютеную диету, $n = 11$	273,6, $n = 124,2$ ($p < 0,05$)	511,1 ± 205,6 ($p < 0,03$)	79,5 ± 22,2 ($p > 0,05$)	31,9 ± 13,6 ($p < 0,02$)
Больные на диспансерном учете, не строго соблюдающие аглютеную диету, $n = 7$	217,0 ± 89,2 ($p < 0,02$)	210,4 ± 70,3 ($p < 0,0005$)	39,0 ± 10,1 ($p < 0,001$)	15,3 ± 3,3 ($p < 0,001$)
Больные целиакией, $n = 25$	228,9 ± 106,4 ($p < 0,005$)	351,5 ± 150,2 ($p < 0,0005$)	56,3 ± 17,0 ($p < 0,002$)	23,7 ± 12,5 ($p < 0,02$)

Примечание: Критерий U (Манна-Уитни).

Таблица 7

АКТИВНОСТЬ ПРИСТЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЦЕЛИАКИИ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (нг глюкозы/с · мг ткани)						
Активность, нг/мг мин	Первичные больные, $n = 7$		Больные на диспансерном учете, соблюдающие аглютеную диету, $n = 11$		Больные на диспансерном учете, не строго соблюдающие аглютеную диету, $n = 7$	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Глюкоамилаза	99 ± 33	250 ± 45	274 ± 124	340 ± 38	217 ± 89	260 ± 27
Мальтаза	270 ± 62	480 ± 110	511 ± 206	600 ± 80	210 ± 70	510 ± 69
Сахараза	20 ± 7	90 ± 38	80 ± 22	80 ± 26	39 ± 10	138 ± 38
Лактаза	14 ± 6	22 ± 10	32 ± 14	35 ± 11	15 ± 3	38 ± 10

переходом латентной фазы в фазу субкомпенсации, потребовавшую обращения за медпомощью. После проведенной терапии названные параметры имели тенденцию к нормализации. При типичной форме наблюдалось восстановление активности карбогидраз, преимущественно выраженное за счет сахаразы и лактазы, активность глюкоамилазы и мальтазы оставалась несколько сниженной по сравнению с нормальными показателями. При резистентной форме примененная технология лечения также оказалась более эффективной.

С учетом этих механизмов при различных формах целиакии осуществляется патогенетический подход к выбору нутритивной коррекции: при легких формах (достаточном ФР) возможно обходиться аглютенной диетой, при активности процесса 3–4-й степени по Маршу — с введением дополнительно глютаминсодержащих препаратов, при высокой активности кишечной микрофлоры и недостаточном ФР в структуру нутриционной

коррекции необходимо вводить фармаконутрицевтики (препараты с предварительной ферментной обработкой, т. е. частично гидролизом, антибиотикосодержащие смеси и др.).

В результате такой патогенетический подход позволяет обеспечить достаточную эффективность лечения: качество жизни по опроснику SF-36 возрастало, койко-день снижался, клинические проявления были выражены таким образом, что пациенты могли выполнять профессиональные обязанности, повышался их реабилитационный потенциал.

ВЫВОДЫ

1. Усвоение углеводного компонента при целиакии уменьшается за счет снижения активности всех элементов полиферментной системы расщепления углеводов полимеров и дисахаридов в зависимости от формы заболевания. Наибольшая степень снижения наблюдается у первично поступивших больных.

2. Снижение активности кишечных карбогидраз коррелирует со степенью выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тонкой кишки и является наибольшим при гистологическом индексе по Маршу ШВ–ШС степени и сопровождается СНВ II и III степени.

3. Нутритивная недостаточность при тяжелых формах целиакии со значительными нарушениями гидролитического процесса и всасывания требует

дополнительной коррекции препаратами алиментарно-волемического действия. Это могут быть фармаконутриенты: а) ферментосодержащие препараты или частично расщепленные составы (ФРИСО-пеп, Нутрихим-2) и б) корректоры микробиоты.

4. Адекватная патогенетическая коррекция нутриционной недостаточности на основе диагностики нарушенных механизмов усвоения углеводов при целиакии позволяет повысить эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. Энтерология. — М.: МИА, 2009.
2. Cook B., Oxner R., Chapman B. et al. A thirty-year (1970–1999) study of coeliac disease in the Canterbury region of New Zealand // NZ Med. J. — 2004. — Vol. 117. — U772.
3. Murray J.A., Van Dyke C., Plevak M.F. et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 1. — P. 19–27.
4. Fasano A. There have all the American celiacs gone? // Acta Paediatr. — 1996. — Vol. 412, Suppl. — P. 20–24.
5. Steens R.F., Csizmadia C.G., George E.K. et al. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 147, № 2. — P. 239–243.
6. Gomez J.C., Selvaggio G.S., Viola M. et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, № 9. — P. 2700–2704.
7. Hovell C.J., Collett J.A., Vautier G. et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? // Med. J. Aust. — 2001. — Vol. 175, № 5. — P. 247–250.
8. Cook H.B., Burt M.J., Collett J.A. et al. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 15, № 9. — P. 1032–1036.
9. Парфенов А.И. Глютенная энтеропатия. Целиакия взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. VII, № 3. — С. 25–29.
10. Mercer J., Eagles M.E., Talbot I.C. Brush border enzymes in coeliac disease: histochemical evaluation // J. Clin. Pathol. — 1990. — Vol. 43. — P. 307–312.
11. Quesada-Calvillo R., Sim L., Ao Z. et al. Luminal starch substrate “brake” on maltase-glucoamylase activity is located within the glucoamylase subunit // J. Nutrition. — 2008. — P. 685–692.
12. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфологические проявления целиакии // Consilium medicum. — 2007. — Прил. 1 «Гастроэнтерология». — С. 34–37.
13. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышов А.Л., Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. — М.: ИИЦ ПГУ, 2005. — С. 119–120.
14. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Anal. Biochem. — 1964. — Vol. 7. — P. 18–25.
15. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии / Под ред. Ермолова А.С., Абакумова М.М. — М.: Триада, 2001. — С. 332–345.
16. Neale G. Disaccharidase deficiencies // J. Clin. Pathol. — 1972. — Vol. 5. — P. 22–28.
17. Neale G. The diagnosis incidence and significance of disaccharidase activity in small bowel of normal and lactase deficient subjects // Gastroenterol. — 1966. — Vol. 51. — P. 481–488.