

Использование новой специальной полимерной смеси у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Ю.В. Ерпулева¹, Г.Г. Хадышьян²

¹Детская клиническая больница № 9
им. Г.Н. Сперанского,
НИИ педиатрии и детской хирургии
²ООО «Нестле Россия»

Введение

Энтеральное питание больных с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона является сложной и не до конца решённой проблемой. Особенно актуальны вопросы питания детей и взрослых с этими заболеваниями, так как неадекватное питание приводит к утяжелению заболевания, нарушению процессов роста и развития, дефициту многих макро- и микронутриентов.

Считается, что энтеральное питание имеет некоторые преимущества перед кортикостероидной терапией, так как оно эффективно в индукции ремиссии и имеет намного меньше побочных эффектов по сравнению с кортикостероидной терапией.

В научно-исследовательском Центре компании Нестле на протяжении последних 10 лет разрабатывался продукт, специально предназначенный не только для питания, но и для лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника. К настоящему времени этот продукт – полимерная смесь **Модулен IBD®** (Modulen IBD®) прошёл клинические испытания и активно используется в лечении больных.

Модулен IBD® – это специфическая полимерная смесь для перорального применения, которая адаптирована к пищевым физиологическим потребностям организма детей старшего возраста, подростков и взрослых.

Смесь Модулен IBD® изготовлена на основе белка казеина и насыщена трансформирующим фактором роста β (TGF- β), который, и определяет её терапевтическое действие. Энергетическая плотность смеси составляет 1,0 ккал/мл.

Первые исследования новой смеси показали, что Модулен IBD® обеспечивает ремиссию и в некоторых случаях заживление слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов с активной фазой болезни Крона и НЯК. Существуют доказательства того, что при использовании энтерального питания уменьшается воспаление в слизистой оболочке с гистологическим улучшением и снижается количество клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины.

В данной статье приведены результаты клинических испытаний продукта Модулен IBD® в клиниках Евросоюза.

Благотворное влияние полимерного питания, обогащённого TGF- β у взрослых пациентов с активной стадией болезни Крона: опытное исследование (опубликовано в *Annals of Gastroenterology*. 2006, 19: 1: 66–71)

Различные генетические, иммунологические, окружающие факторы, основанные на эпидемиологических и базовых научных наблюдениях, могут лежать в основе воспалительных заболеваний кишечника (Inflammatory bowel disease – IBD). Большинство исследователей предполагают, что в основе иммунологических и генетических основ лежит воспалительный ответ, который влияет на окружающие факторы и организм в целом.

Воспалительные цитокины играют ключевую роль при воспалительных заболеваниях кишечника. В случае болезни Крона – это избранный активация Th-лимфоцитов, которые высвобождают продукцию провоспалительных цитокинов таких как IL-1, IL-6 IL-12 и TNF- α .

Вклад иммунной системы в развитие кишечного воспаления подразумевает новые терапевтические перспективы, в которых питанию отводится особая роль. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника цель нутритивной поддержки – это не только улучшить нутритивный статус, но также смягчить воспалительный иммунологический ответ для того, чтобы снизить активность процесса и привести к клинической ремиссии [1].

Известны многие факторы, представленные в кишечнике – EGF-зависимый пептид (EGF, TGF- α , гепарин-связанный EGF-зависимый пептид, амфигулин, и бетацеллулин). Между тем, TGF- β – мультифункциональный полипептид (цитокин), представленный в человеческом и коровьем молоке, играет важную роль при развитии устойчивости к агрессии, предупреждает аутоиммунный и противовоспалительный ответ [2]. Это потенциальный ингибитор эпителиальных клеток роста, который стимулирует эпителиальную клеточную дифференцировку. С другой стороны, установлено, что интестинальная адаптация во многом зависит от энтерального питания, и вероятно многие факторы развития вовлекаются в адаптацию.

Нутритивное лечение полимерными смесями, обогащёнными TGF- β применяется у детей с терминальным илеумом при болезни Крона с положительными результатами. Также современные данные исследования экспериментальных колитов у крыс предполагают, что IL-10 в питании крыс с TGF- β приводит к повышению массы тела, нет развития диареи и пролапса, снижения патофизиологических значений [3, 4].

Представленное исследование показывает использование диеты, обогащённой TGF- β , понижает активность заболевания у взрослых пациентов с умеренной и средней активностью болезни Крона.

Пациенты и методы

29 пациентов с болезнью Крона в острой фазе были обследованы после получения согласия и одобрения Этическим комитетом. Основные клинические и демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Дизайн и процедуры

Все пациенты получали лечение условной лекарственной терапией, все другие терапевтические вмешательства (например, жидкостное и электролитное возмещение) были использованы в каждом конкретном случае. Дополнительно все пациенты получали Модулен IBD® 50,0 г 5 раз в день, как единственную диету в течение 4 недель. Модулен IBD® – это полимерная диета на основе казеина – белковый компонент, который обогащён TGF- β (> 24 p.p.m). Белок

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов	
Параметр	Значение
Мужчины, п	20
Женщины, п	9
Общее количество пациентов	29
Возраст (год–предел)	41 ± 16 (17–70)
Наличие фистул, п	8
Продолжительность заболевания, лет	6,2 ± 3,9
Локализация заболевания, п:	
Тонкий кишечник	21
Толстый кишечник	2
Тонкий и толстый кишечник	6

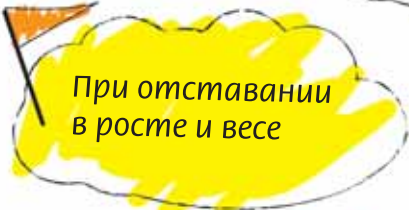
представлен в 14 %, углеводы – 14 %, жир – 42 %. Смесь без лактозы и глютена, углеводный компонент представлен мальтодекстрином, жировой компонент состоит из молочного жира (55,6 %), масла пшеницы (13,9 %) и среднепечочных триглицеридов (26,1 %). Осмолярность – 312 мосм/л. В состав входит адекватное количество витаминов, минеральных веществ, микроэлементов. Разведение смеси очень простое. Пациент может развести 50,0 г Модулен IBD® в 210,0 мл воды, использовать продукт в течение 30 минут. Каждый приём обеспечивает поступление в организм 210 ккал. Таблица 2 показывает основные ингредиенты сухой смеси Модулен IBD®.

Лекарственная терапия была без изменений в течение приёма ЭП. Так, 17 из 29 пациентов продол-

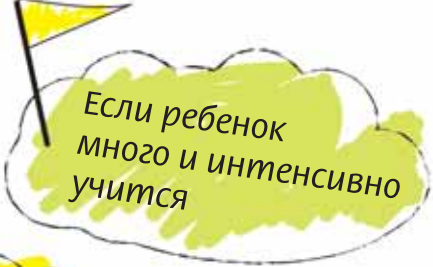
Таблица 2. Состав смеси Модулен IBD®	
Информация о составе продукта	Содержание в 100 мл
Энергетическая ценность, ккал (кДж)	100 (420)
Белок (14 % общего поступления энергии), г	3,6
Углеводы (44 % общего поступления энергии), г	11
Жиры (42 % общего поступления энергии), г, в том числе:	4,7
линолевая кислота, г	0,43
α-линоленовая кислота, г	0,04
среднепечочные триглицериды, г	1,2
Микроэлементы:	
Натрий, г	0,035
Калий, мг	120
Кальций, мг	91
Фосфор, мг	61
Магний, мг	20
Хлор, мг	75
Железо, мг	1,1
Цинк, мг	0,96
Медь, мг	0,10
Марганец, мг	0,20
Фтор, мкг	< 2,0
Хром, мкг	5,1
Молибден, мкг	7,5
Селен, мкг	3,5
Йод, мкг	10
Витамины:	
Витамин А, мкг	84
Витамин D, мкг	1,0
Витамин E, мг	1,3
Витамин K, мкг	5,5
Витамин C, мг	9,7
Тиамин (Витамин B1), мг	0,12
Рибофлавин (Витамин B2), мг	0,13
Пантотеновая кислота (Витамин B5), мг	0,5
Витамин B6, мг	0,17
Витамин B12, мкг	0,32
Ниацин (Витамин PP), мг	1,2
Фолиевая кислота, мкг	24
Биотин, мкг	3,2
Холин, мг	7,2
Инозит, мг	4,1
Вода, мл	85



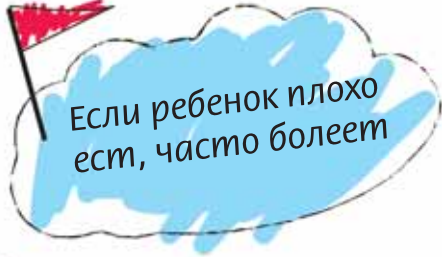
Полноценное ПИТАНИЕ-ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК!



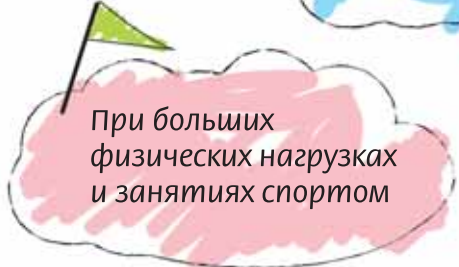
При отставании в росте и весе



Если ребенок много и интенсивно учится



Если ребенок плохо ест, часто болеет



При больших физических нагрузках и занятиях спортом



Реклама. Товар сертифицирован

Телефон бесплатной горячей линии 8-800-200-7-200,
109004 Москва, а/я 74. E-mail: consumer.services@ru.nestle.com
www.nestle.ru

Таблица 3. Изменения антропометрических показателей после использования специализированной диеты

Параметры	До лечения	После лечения	P
Масса тела, кг	61,7 ± 13,8	63,2 ± 13,6	0,003
Индекс массы тела	21,2 ± 4,5	21,7 ± 4,0	0,002
Кожно-жировая складка трицепса, см	14,8 ± 8,6	16,2 ± 8,8	0,001
Средняя окружность плеча, см	27,4 ± 5	28,4 ± 4,9	0,001

жали получать: месалазин (mesalazine) – 7 пациентов, метронидазол (metronidazole) – 3 пациента, месалазин + азатиоприн (mesalazine + azathioprine) – 4 пациента, бутесонид (budesonide) – 1 пациент и лечение инфликсимабом (infliximab) – 2 пациента.

Антропометрия. Вес, рост, окружность плеча, складки трицепса и подкожной клетчатки были измерены в соответствии со стандартной антропометрической техникой. Антропометрические параметры были оценены до и после лечения.

Оценка активности процесса и тяжести клинического состояния. Активность заболевания была исследована в начале и на 4-й неделе после лечения, используя индекс активности болезни Крона (CAAI). Пациенты были распределены по тяжести заболевания от умеренной тяжести (CAAI: 150–200 – 17 пациентов) до средней тяжести заболевания (CAAI: 201–400 – 12 пациентов).

Ответ на лечение был распределён следующим образом:

- 1) ремиссия (CAAI < 150);
- 2) удовлетворительное (снижение CAAI не менее чем на 50 пунктов);
- 3) без изменения;
- 4) ухудшение.

Лабораторные исследования. Различные показатели крови были определены до и после лечения. Эти параметры включали маркеры воспаления (СОЭ, СРБ), уровни витаминов и микроэлементов, исследованы другие биохимические показатели (электролиты, гемоглобин, альбумин и др.).

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов был использован t-тест. Результаты считались достоверными, если достоверность (p) составляла менее 0,05.

Результаты исследования

Клиническая характеристика. Клиническая ремиссия и улучшение состояния были отмечены в 11 (38 %) и у 9 (31 %) из 29 соответственно. Наилучшие показатели отмечены у 69 % (20 из 29) пациентов. Без изменений – у 6 (21 %) и ухудшение отмечено у 3 (10 %) из 29 пациентов (10 %). CAAI был значительно снижен в сравнении со значением до лечения (266 ± 63 и 176 ± 43) (p < 0,05).

Антропометрия. Статистическое улучшение отмечено у всех пациентов по сравнению с показателями до лечения (табл. 3).

Нутритивные показатели и биохимические параметры. Значительное улучшение большинства нутритивных и биохимических параметров в исследовании было отмечено к концу 4-й недели (табл. 4).

Интересно отметить, что улучшились фракции липопротеидов высокой плотности (HDL) и сни-

Таблица 4. Изменения нутритивных и биохимических показателей после использования специализированной диеты

Параметры	До лечения	После лечения	P
Альбумин, г/дл	3,14 ± 0,62	3,6 ± 0,41	0,049
Ферритин, нг/мл	52,6 ± 59	61 ± 55	0,019
Фолиевая кислота, нг/мл	4,9 ± 3,1	6,7 ± 3,9	0,038
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	45,5 ± 11,7	47,7 ± 11,3	0,003
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	83,6 ± 31	75 ± 31	0,002
СРБ	30,6 ± 26,2	11,3 ± 14,6	0,011

Таблица 5. Изменения иммунологических и воспалительных показателей после использования специализированной диеты

Параметры	До лечения	После лечения	P
СРБ, мг/л	30,6 ± 26,2	11,3 ± 14,6	0,011
СОЭ, мм/час	46 ± 13	23 ± 9	0,01
Фибриноген, мг/дл	494,5 ± 105,4	424,3 ± 92,6	0,002
Иммуноглобулин А, мг/дл	497 ± 240	512 ± 242	0,001
Иммуноглобулин G, мг/дл	1458 ± 360	1377 ± 514	0,002
Иммуноглобулин М, мг/дл	114 ± 80	150 ± 81	0,031
Комплемент 4, мг/дл	19 ± 8	49 ± 39	0,007

зились показатели липопротеидов низкой плоскости (LDL).

Воспалительные и иммунологические показатели. Значительное снижение СРБ, фибриногена и СОЭ было отмечено после 4-й недели лечения (табл. 5).

Пациенты с фистулами. У 4 из 8 пациентов с энтероанальными фистулами отмечено уменьшение (менее 50 %) секреции после четырёх недель лечения. У одного – специфический эффект диеты – фистула почти закрылась.

Другие эффекты. Отмечены негативные симптомы, характерные для нутритивной поддержки: у 1 пациента диарея, у одного – тошнота. У всех остальных питание хорошо переносилось.

Продолжительность лечения. 10 пациентов использовали 100 г специфической диеты (2 дозы Модулен IBD® в день + 2 приёма традиционной пищи) – более 12 месяцев. У всех пациентов отмечено улучшение клинического состояния.

Выводы

Это проспективное клиническое исследование показало, что энтеральное лечение с использованием смеси, обогащенной TGF-β эффективно стимулирует ремиссию и значительно эффективно у взрослых пациентов с умеренной и средней степенью активности болезни Крона. Помимо этого, клинический ответ связан с уменьшением воспалительных показателей сыворотки, включая СРБ и СОЭ. В конечном итоге все нутритивные параметры улучшились к концу лечения. Показатели ремиссии улучшились в 70 % случаев после 4 недель использования, предварительные результаты показали, что медикаментозное лечение, включающее кортикостероиды иммуносупрессивную и иммуномодулирующую диету позволяет улучшить результаты [6–8].

Важным фактором является улучшенное вкусовое качество данного продукта, что позволяет использовать его без каких-либо проблем в пероральном питании.

Литература

1. Gassull M.A., Cabre E. Nutrition in inflammatory bowel disease // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001; 4: 561–569.
2. Murphy M.S. Growth factors and the gastrointestinal // Tract. Nutrition. 1998; 14: 771–774.
3. Oz H.S., Ray M., Chen T.S., McClain C.J. Efficacy of a trans forming growth factor beta 2 containing nutritional support formula in a murine model of inflammatory bowel disease // J Am Coll Nutr. 2004; 23: 220–226.
4. Schiffrin E.J., Yousfi M.E., Faure M., Combarret L., Donnet A., Blum S., Obled C., Breuille D. Milk casein-based diet containing TGF-beta controls the inflammatory reaction in the HLA-B27 transgenic rat model // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005; 29: 4 Suppl: S141–148.
5. Fell J.M.E., Paintin M., Arnaud-Battandier F., et al. Mucosal healing and a fall in mucosal proinflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in pediatric Crohn's disease // Aliment Pharmacol. 2000; 14: 281–289.
6. Maichow H., Ewe K., Brandes J.W. et al. European Cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment // Gastroenterology. 1984; 86: 249–266.
7. Pearson M., May G.R., Fick G.H., Sutherland L.R. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a metaanalysis // Ann Intern Med. 1995; 123: 132–142.
8. Lim W.C., Hanauer S.B. Emerging biological therapies in inflammatory bowel disease // Gastroenterological Disorders. 2004; 4: 66–85.