

## ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ДИАРЕЕЙ, СИНДРОМЕ МАЛЬАБСОРБЦИИ И ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИИ

Денисов Н.Л., Светов К.В.

УДК: 616.34-092.19

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»

### Резюме

Целью данной работы являлось исследование связи между синтезом sIgA и клинической картиной синдрома раздраженного кишечника с диареей, синдрома мальабсорбции, глютенной энтеропатии до лечения (163 пациента), после лечения по стандартной схеме без пробиотиков (91 пациент) и после лечения с включением бактериальных препаратов в схему (72 пациента). Была оценена эффективность применения пробиотиков при этих нозологических формах. В результате исследования при каждой нозологической форме была выявлена отрицательная корреляционная связь различной силы между состоянием первой линии местного иммунитета тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики. Эффективность применения пробиотических препаратов обусловлена степенью морфологических изменений слизистой оболочки и нарушения функции местной иммунной системы. В связи с этим установлено, что наиболее эффективно применение пробиотиков – при синдроме раздраженного кишечника с диареей, у части пациентов – с глютенной энтеропатией и неэффективно – при синдроме мальабсорбции.

**Ключевые слова:** пробиотики, синдром раздраженного кишечника с диареей, синдром мальабсорбции, глютенная энтеропатия.

### PROBIOTIC'S INFLUENCE ON CONDITION OF THE FIRST LINE OF A SMALL INTESTINE MUCOSA'S IMMUNE PROTECTION AT AN IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH DIARRHOEA, A MALABSORPTION SYNDROME AND A CELIAC DISEASE

Denisov N.L., Svetov K.V.

The purpose of this work was communication research between a sIgA synthesis and a clinical picture of an irritable bowel syndrome with diarrhoea, a malabsorption syndrome, a celiac disease before treatment (163 patients), after standard treatment without probiotics (91 patient) and after treatment with probiotics including (72 patients). Efficiency of probiotics application has been estimated at these nosological forms. As a result of research of patients with various diseases of a small intestine at each of nosological forms negative various force correlation between a condition of the first line of local immunity of a small intestine and a mark estimation of clinical semiology has been taped. Efficiency of probiotic application is caused by degree of mucosa morphological changes and disturbance of local immune system function. In this connection probiotic application is the most effective at an irritable bowel syndrome with diarrhoea, at a part of patients with celiac disease and noneffectively at a malabsorption syndrome.

**Keywords:** probiotics, irritable bowel syndrome with diarrhoea, malabsorption syndrome, celiac disease.

### Введение

В научных работах, посвященных этой проблеме этиологии и патогенеза хронических воспалительных заболеваний кишечника, рассматривается гипотеза о существовании микробо-тканевого комплекса. Это понятие объединяет в себе слизистую оболочку кишечника, местную иммунную систему, микрофлору, населяющую пищеварительный тракт, и их взаимодействие [2]. Слизистая оболочка и локальная иммунная система находятся в структурном единстве. Местной иммунной системе отводится основная регуляторная роль в обеспечении равновесного состояния в микробо-тканевом комплексе [1]. Эффективная защита слизистой оболочки обеспечивается сбалансированным действием всех звеньев местного иммунитета, однако ведущую роль многие авторы отдают sIgA. Недостаточность этого компонента влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [8], повышение потока аллергенов через эпителиальный барьер [5] и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» иммунной защиты с формированием хронического воспаления [9]. Как известно, синтез sIgA напрямую связан с состоянием эпителия и поэтому развитие дистрофических или атрофических изменений в слизистой оболочке вызывает ослабление ее барьерной функции посредством снижения концентрации этого иммуноглобулина [3].

Во многих работах отмечается наличие синдрома избыточного бактериального роста при синдроме раздраженного кишечника с диареей, синдроме мальабсорбции и глютенной энтеропатии [7, 11, 15]. Также свой вклад в патогенез этих заболеваний вносит генетический фактор.

В последние годы все больше работ посвящается исследованию пробиотических препаратов [12, 14]. Наш интерес к изучению этих препаратов объясняется рядом причин. Во-первых, отсутствием дифференцированного (в зависимости от состояния тонкой кишки), патогенетически обоснованного подхода к их применению. Во-вторых, развитием положительного эффекта от применения пробиотических средств у части пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и глютенной энтеропатией [6, 13] при отсутствии кардинальных улучшений в состоянии микробиоценоза кишечника [4]. В-третьих, явным клиническим ухудшением у большинства больных с синдромом мальабсорбции на фоне назначения бактериальных препаратов [10].

Наша работа посвящена исследованию взаимосвязи между состоянием слизистой оболочки, синтезом sIgA и клинической симптоматикой синдрома раздраженного кишечника с диареей, синдрома мальабсорбции и глютенной энтеропатии и оценке эффективности применения пробиотиков при этих заболеваниях.

## Цель исследования

Исследовать связь между синтезом sIgA и клинической картиной до лечения, после лечения по стандартной схеме без пробиотиков и после лечения с включением бактериальных препаратов в схему.

## Задачи исследования

Исследовать взаимосвязь между клинической картиной хронических заболеваний тонкой кишки и уровнем sIgA до лечения, после стандартной схемы лечения без пробиотиков и с включением препарата бифиформа. Оценить эффективность применения пробиотиков при лечении синдрома раздраженного кишечника с диареей, синдрома мальабсорбции и глютенковой энтеропатии.

## Материалы и методы

В исследование были включены 163 больных хроническими заболеваниями кишечника. Из них: 55 больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРКсД), 48 – с синдромом мальабсорбции (СМ), 60 – глютенковой энтеропатией (ГЭ). Всем пациентам было проведено исследование концентрации sIgA в кишечном содержимом. Исследование концентрации sIgA в содержимом тонкой кишки было выполнено по стандартной методике.

Балльная оценка клинической симптоматики проводилась по оригинальной методике (табл. 1).

## Результаты и их обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о депрессии функции иммунного исключения слизистой оболочки тонкой кишки у лиц, страдающих хроническими заболеваниями кишечника. Особенно отчетливо это снижение проявилось у пациентов с СМ и ГЭ, в меньшей степени – у

Табл. 1. Балльная оценка клинических проявлений у больных с хроническими заболеваниями кишечника

Название симптома	Балльная оценка симптома
Поносы не более 3 раз в сутки	2
Поносы более 3 раз в сутки	4
Чередование поносов и запоров	1
Запоры	1
Полифекалия	1
Кусочки непереваренной пищи в кале	1
Слизь в кале	2
Кровь в кале	2
Боли в животе	1
Вздутие и урчание в животе	1
Ощущение «переливания в животе»	1
Общая слабость	1
Потеря веса	4
Болезненность вокруг пупка	1
Болезненность в точке Поргеса	1
«Перекрестный» симптом	1
Болезненность по ходу толстой кишки	1
Симптом Образцова	1

больных СРКсД. С этих позиций представлялось необходимым провести сравнительное изучение влияния на местный иммунитет общепринятой терапии и комплексного лечения с включением пробиотического препарата – бифиформа.

Взаимосвязь между клиническим эффектом и состоянием функции иммунного исключения тонкой кишки на фоне общепринятой терапии без включения пробиотиков была исследована у 91 пациента, из них: у 31 больного с СРКсД, у 28 – с СМ, у 32 – ГЭ (табл. 2).

Общепринятая терапия в сочетании с бифиформом была использована в лечении 72 больным хроническими заболеваниями кишечника, в том числе 24 пациентам с СРКсД, 20 – с СМ, 28 – с ГЭ.

Прием препаратов осуществлялся на фоне обычной терапии по 2 капсулы каждого 2 раза в день в межпищеварительный период. Клинический эффект от дополнительного включения в схему лечения комбинации пробиотических средств был неоднозначным (табл. 3).

Наилучшая переносимость препаратов была отмечена у большинства пациентов с СРКсД и ГЭ. У больных уменьшались проявления диареи, кишечной диспепсии, улучшилось общее самочувствие, в ряде случаев исчезли некоторые объективные проявления заболеваний – болезненность вокруг пупка и в точке Поргеса, болезненность по ходу толстой кишки, слизь в стуле, а также симптом Образцова (табл. 4).

Табл. 2. Влияние общепринятой схемы лечения (без пробиотических средств) на показатели местного иммунитета

Нозологическая форма	sIgA до/после лечения
СРКсД; n=31	0,32±0,02 / 0,36±0,03
СМ; n=28	0,17±0,016 / 0,19±0,02
ГЭ; n=32	0,22±0,017 / 0,31±0,02; p<0,003

Табл. 3. Влияние общепринятой схемы лечения в комбинации с пробиотическими средствами на показатели местного иммунитета

Заболевание	sIgA до/после лечения
СРКсД; n=24	0,33±0,024 / 0,45±0,04; p<0,01
СМ; n=20	0,19±0,023 / 0,21±0,035
ГЭ; n=28	0,24±0,018 / 0,4±0,029; p<0,001

Табл. 4. Балльная оценка клинических проявлений заболевания до и после лечения

Нозологическая форма и схема терапии	СРКсД	СМ	ГЭ
	n=24	n=20	n=28
Без использования пробиотиков	11,3±0,3 / 7,8±0,51; p <sub>1-2</sub> <0,001	17±0,22 / 11,4±0,53; p <sub>1-2</sub> <0,001	16,8±0,21 / 7,6±0,52; p <sub>1-2</sub> <0,001
С назначением пробиотиков	11,0±0,37 / 6,6±0,75; p <sub>3-4</sub> <0,001	16,8±0,29 / 15,8±0,67	17,1±0,18 / 6,8±0,52; p <sub>3-4</sub> <0,001

Примечание: СРКсД – синдром раздраженного кишечника с диареей; СМ – синдром мальабсорбции; ГЭ – глютенковая энтеропатия, sIgA – секреторный иммуноглобулин А.

Регрессионный анализ полученных данных позволил выявить одинаковую направленность взаимоотношений между клиническими проявлениями заболеваний и состоянием первой линии защиты тонкой кишки до и после лечения. При этом результаты, полученные после окончания терапии, изучались отдельно соответственно использованной схемы – стандартное лечение или стандартное лечение в сочетании с пробиотиками. Во всех группах исследования до и после различных вариантов лечения между концентрацией sIgA в соке тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики заболеваний была зафиксирована отрицательная корреляционная взаимосвязь различной силы (табл. 5).

Больные с СРКсД оказались единственной группой, в которой во всех точках исследования была зафиксирована достоверная корреляционная взаимосвязь между изученными параметрами. Перед началом терапии коэффициент корреляции был равен (-0,67;  $p=0,03$ ), на фоне стандартного лечения он несколько усилился – до (-0,71;  $p=0,001$ ), а в варианте комбинации стандартного лечения с пробиотиками достиг максимального значения (-0,82;  $p=0,001$ ). Достоверные изменения коэффициента корреляции на фоне обеих схем лечения были получены также в группе больных ГЭ, при этом было отмечено некоторое ослабление отрицательной корреляционной связи при комбинации с пробиотиками соответственно (-0,86;  $p=0,001$ ) и (-0,69;  $p=0,001$ ). В группе СМ до назначения терапии коэффициент корреляции между концентрацией sIgA в соке тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики заболеваний был недостоверен и недостаточно выражен (-0,31,  $p>0,05$ ). Более того, стандартная терапия в комбинации с пробиотиками вызвала резкое ослабление и потерю достоверности во взаимодействии рассматриваемых показателей соответственно (-0,19;  $p>0,05$ ) против (-0,59;  $p=0,03$ ).

Таким образом, регрессионный анализ полученных данных позволил выявить во всех группах исследования до и после различных вариантов лечения между концентрацией sIgA в соке тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики заболеваний отрицательную корреляционную взаимосвязь различной силы. При этом достоверные результаты в трех точках исследования наблюдались в группе больных с СРКсД. В двух точках (до и после лечения) – при ГЭ, и в одной точке – при СМ.

**Табл. 5.** Корреляционные связи между состоянием первой линии местного иммунитета тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики хронических заболеваний кишечника в результате лечения

	sIgA до лечения	sIgA после лечения без пробиотиков	sIgA после лечения с пробиотиками
СРКсД	-0,67; $p=0,03$	-0,71; $p=0,001$	-0,82; $p=0,001$
СМ	-0,31	-0,59; $p=0,05$	-0,19
ГЭ	-0,27	-0,86; $p=0,001$	-0,69; $p=0,001$

*Примечание:* СРКсД – синдром раздраженного кишечника с диареей; СМ – симптом мальабсорбции; ГЭ – глютенная энтеропатия.

## Выводы

1. При СРКсД морфологические изменения слизистой оболочки незначительны, поэтому стимуляция местного иммунитета бактериальными препаратами приводит к снижению клинической симптоматики за счет значительного увеличения синтеза sIgA и создания благоприятных условий для восстановления нормальной микрофлоры.
2. При ГЭ положительный эффект развивался лишь у части пациентов. Он зависел от состояния слизистой оболочки и, следовательно, возможности местной иммунной системы увеличить параметры своего функционирования.
3. При СМ более глубокие изменения слизистой связаны с угнетением местной иммунной системы и неспособностью ее выполнять свои функции. В связи этим применение пробиотиков при данном состоянии не имеет патогенетического смысла.

## Литература

1. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (хронического энтерита и хронического колита): Диссертация канд. мед.наук. – Л., 1990. – 127 с.
2. Денисов Н.Л., Иноземцев С.А. Микробно-тканевый комплекс кишечника человека / Мат. науч. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». – СПб, 1997.
3. Денисов Н.Л. Причины возникновения и пути коррекции дисбактериоза кишечника. – СПб.: Би.и., 1997. – 16 с.
4. Маевская М.В. Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – Т. XIX, № 6. – С. 65–72.
5. Acheson D.W., Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses // Best Pract Res Clin Gastroenterol – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 387–404.
6. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy // J Clin Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, N 3. – P. 264–269.
7. Grover M., Kanazawa M., Palsson O.S., Chitkara D.K., Gangarosa L.M., Drossman D.A., Whitehead W.E. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress // Neurogastroenterol Motil. – 2008. – Sep; Vol. 20, N 9. – P. 998–1008.
8. Lin H.C., Pimentel M. Bacterial concepts in irritable bowel syndrome // Rev Gastroenterol Disord. – 2005. – 5 Suppl 3: P. 3–9.
9. Shih D.Q., Targan S.R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 3. – P. 390–400.
10. Tamboli C.P., Caucheteux C., Cortot A., Colombel J.F., Desreumaux P. Probiotics in inflammatory bowel disease: a critical review // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17, N 5. – P. 805–20.
11. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal // Am J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, N 4. – P. 839–843.
12. Vanderpool C., Yan F., Polk D.B. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases // Inflamm Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, N 11. – P. 1585–1596.
13. Verna E.C., Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? // Therap Adv Gastroenterol. – 2010. – Vol. 3, N 5. – P. 307–19.
14. Williams N.T. Probiotics // Am J. Health Syst Pharm. – 2010. – Vol. 67, N 6. – P. 449–58.
15. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Nature. – 2007. – Vol. 448, N 7152. – P. 427–434.

## Контактная информация

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»  
199004, Санкт-Петербург, В.О., Кадетская линия 13/15. Факс: 676-25-32.