

На правах рукописи

ФАДЕЕВА

Нина Александровна

Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии
вторичной лактазной недостаточности

14.01.28 – гастроэнтерология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2015 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента Здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ручкина Ирина Николаевна

Официальные оппоненты:

Лоранская Ирина Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ардатская Мария Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации

Ведущее учреждение – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «.....»..... 2015 года в часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.10 при Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (117998, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 49) и на сайте Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.mma.ru

Автореферат разослан «.....»2014 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Лактазная недостаточность (ЛН) - это патология тонкой кишки, для которой характерно развитие синдрома мальдигестии, связанного с отсутствием или недостаточной активностью фермента лактазы (Бельмер С.В., 2011). По этиологии ЛН делят на первичную или вторичную. Первичная лактазная недостаточность (ПЛН) связана с генетически обусловленным дефицитом фермента лактазы. Вторичная ЛН (ВЛН) обусловлена снижением активности лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки за счет повреждения энтероцита и наблюдается при целиакии, обширных резекциях тонкой кишки, паразитарных заболеваниях, после перенесенных кишечных инфекций бактериальной этиологии (Халиуллина С.В., 2010). На протяжении многих лет считалось, что ВЛН, развивающаяся у взрослых, является естественным состоянием, связанным с инволютивным угасанием активности фермента лактазы и не требует специального лечения. Среди взрослых ВЛН встречается в 30-40% случаев (Парфенов А.И., 2009). В пожилом и старческом возрасте ВЛН является проявлением возрастной мальдигестии, а частота ее достигает 70%. Лечение ВЛН ограничивалось назначением безлактозной диеты и, в редких случаях, назначением фермента лактазы.

В последние годы во всем мире уделяют большое внимание симбионтной микрофлоре и синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в просвете тонкой кишки (Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., 2013). Проводятся многочисленные работы по изучению ассоциации СИБР с хроническими заболеваниями органов пищеварения (Маев И.В., 2008, Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., 2012). Актуальность данной работы заключается в том, что в литературе отсутствуют данные о значении микрофлоры тонкой кишки в развитии ВЛН у взрослого населения. А также нет четко сформулированного алгоритма диагностики вторичной лактазной недостаточности и единого мнения о способах лечения ВЛН у взрослых. Отсутствие сведений о частоте СИБР у больных ВЛН придают дополнительную актуальность проблеме.

Цель исследования

Выявить частоту вторичной лактазной недостаточности у больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, определить роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и разработать методы ее лечения.

Задачи исследования

1. Выявить частоту вторичной лактазной недостаточности среди больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника;
2. Определить особенности клинических проявлений в зависимости от степени выраженности вторичной лактазной недостаточности;
3. Выявить изменения электромоторной активности тощей кишки и толстой кишки у больных с вторичной лактазной недостаточностью;
4. Определить изменения микрофлоры тонкой кишки с помощью дыхательного водородного теста у больных с вторичной лактазной недостаточностью;
5. Оценить влияние пробиотической терапии на клинические проявления вторичной лактазной недостаточности у взрослых.

Научная новизна

Впервые выявлены клинические особенности вторичной лактазной недостаточности, в зависимости от степени выраженности дефицита лактазы.

Впервые установлена частота синдрома избыточного бактериального роста у больных вторичной лактазной недостаточностью.

Впервые установлено значение микрофлоры тонкой кишки в патогенезе вторичной лактазной недостаточности.

Впервые обоснована необходимость включения в терапию вторичной лактазной недостаточности пробиотиков.

Практическая значимость работы

Разработан алгоритм диагностики вторичной лактазной недостаточности у больных ПСРК, позволяющий своевременно выявить латентное течение вторичной лактазной недостаточности.

Для диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке показано проведение дыхательного водородного теста всем больным вторичной лактазной недостаточностью.

Комплексная терапия вторичной лактазной недостаточности, ассоциированной с избыточным бактериальным ростом в просвете тонкой кишки, должна включать в себя назначение комбинированного пробиотика курсом не менее 2-х недель.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ведущими клиническими симптомами ВЛН средней степени тяжести у 80,7% больных явился метеоризм в сочетании с дискомфортом в животе; при ВЛН тяжелой степени среди клинических симптомов преобладали диарея (85,7%) в сочетании с постоянным метеоризмом (90,5%).

2. При ВЛН средней степени тяжести обнаружена выраженная гипокинезия тощей кишки, проявляющаяся снижением частоты медленных волн электромоторной активности (ЭМА) до $17,1 \pm 1,3$ кол/мин, $p < 0,05$ ($N = 20,0 \pm 1,2$) и снижением амплитуды до $0,07 \pm 0,01$ мВ, $p < 0,05$ ($N = 0,18 \pm 0,2$). При ВЛН тяжелой степени зарегистрированы более выраженные нарушения моторно-эвакуаторной функции тощей кишки (частота медленных волн ЭМА составляла $24,1 \pm 1,7$ кол/мин ($N = 20,0 \pm 1,2$), амплитуда $0,025 \pm 0,005$ мВ ($N = 0,18 \pm 0,2$ мВ), $p < 0,05$) и нисходящего отдела ободочной кишки (частота медленных волн ЭМА составляла $7,7 \pm 0,8$ кол/мин при $N = 5,5 \pm 0,5$, амплитуда - $0,13 \pm 0,02$ мВ при $N = 0,18 \pm 0,2$ мВ, $p < 0,05$).

3. У всех больных (100%) ВЛН сопровождалась избыточным бактериальным ростом в просвете тонкой кишки. Установлена корреляционная связь между степенью ВЛН и выраженностью СИБР в просвете тонкой кишки: при ВЛН средней степени концентрация водорода в выдыхаемом воздухе составила $72,4 \pm 25,1$ ppm, а при ВЛН

тяжелой степени показатели дыхательного водородного теста достигали более высоких значений ($99,3 \pm 26,9$ ppm) ($N < 20$ ppm).

4. В развитии ВЛН ведущую роль играет нарушение внутрипросветной микрофлоры тонкой кишки. Доказано, что комбинированный пробиотик, состоящий из *Bifidobacterium longum* 10^7 , *Enterococcus faecium* 10^7 , может быть рекомендован для коррекции ВЛН, развивающейся вследствие нарушения микробиоты тонкой кишки.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в практической деятельности отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗ г. Москвы.

Основные положения и выводы исследования используются в материалах лекций, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертации представлены в форме докладов, в том числе на международных конференциях: на заседании Европейского общества гастроэнтерологов «European Bridging Meeting in Gastroenterology» (Берлин, 2011); на XII съезде НОГР (Москва, 2012), на Американской Гастроэнтерологической Неделе (Сан-Диего, май 2012), на Европейской Объединенной Гастроэнтерологической Неделе (Амстердам, октябрь 2012), на международном Славяно-Балтийском форуме в 2012г., 2013г. и в 2014г., на XIX и XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в 2012г. и в 2013г.

Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников ГБУЗ МКНЦ ДЗМ 24 декабря 2013 года.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 152 страницах компьютерного текста (программа – Microsoft Word 2003, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 14, интервал – полуторный) включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты с их обсуждением, клинические примеры, заключение, выводы,

практические рекомендации, указатель литературы, представленный 206 источниками, из них 57 отечественных и 149 зарубежных.

Текст диссертации иллюстрирован 16 таблицами, 41 рисунком.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 7 печатных изданиях, в том числе в 2 журналах, рекомендованных ВАК.

Получен патент на изобретение № 2477633 от 20 марта 2013 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности – 14.01.28 Гастроэнтерология; формуле специальности: области медицинской науки, занимающейся изучением заболеваний органов пищеварительной системы, а также пункту 3, 4, 7, 8, 10 и 14 области исследований.

Личный вклад автора

Автором лично были обследованы все пациенты, вошедшие в работу. В ходе подготовки к выполнению диссертационной работы Фадеева Н.А. ассистировала в проведении эндоскопических исследований, лично участвовала в получении и подготовке биоптатов слизистой оболочки ДПК, проводила самостоятельно цветовой лактазный экспресс-тест. Диссертант лично проводила анкетирование пациентов, дыхательный водородный тест, тестирование по шкале GCI для оценки качества жизни больных. Статистическая обработка полученных результатов была самостоятельно проведена Фадеевой Н.А.

Материалы и методы исследования

Материалом настоящего исследования послужили результаты всестороннего обследования, лечения и наблюдения в динамике 386 больных с диагнозом ПСРК, находившихся в отделении патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии за период с 2009г.-2012г. включительно.

Диагноз ПСРК соответствовал Римским критериям III, отсутствовали симптомы «тревоги».

Больные включались в исследование в соответствии с критериями включения/исключения.

Критерии включения:

- больные с диагнозом ПСРК, соответствующим Римским критериям III без симптомов «тревоги»;
- ухудшение общего самочувствия после включения в рацион молочных продуктов;
- изменение эубиоза фекальной микрофлоры кишечника;
- отсутствие положительного эффекта после проведения патогенетической терапии ПСРК;
- информированное согласие больного на обследование и лечение.

Критерии исключения:

- генетически обусловленная, врожденная лактазная недостаточность;
- тяжелые соматические заболевания;
- психические заболевания;
- положительный тест на беременность;
- злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков;
- онкологическая патология в анамнезе;
- прием антибиотиков и антибактериальных препаратов менее чем за 30 дней до исследования;
- прием пре- или пробиотиков менее чем за 30 дней до исследования.

Диагностика ВЛН осуществлялась поэтапно.

Первым этапом диагностики являлся опрос больного по специально разработанной анкете, в которую входили вопросы о переносимости молочных и кисломолочных продуктов. Далее всем больным с подозрением на ВЛН проводилось тестирование для выявления клинических симптомов ВЛН, оцениваемых в баллах от 0 до 3 (см. табл.№1).

Таблица №1

Оценка клинических симптомов лактазной недостаточности в баллах.

Баллы	Симптомы	
	Метеоризм и дискомфорт в животе	Частота стула
0 баллов	Нет	Запор до 3-х дней
1 балл	Симптомы присутствуют 1 раз в неделю или реже	Стул 1 раз в сутки, оформленный
2 балла	Ежедневно возникают и требуют медикаментозной коррекции	Стул 2-3 раза в сутки, кашицеобразный
3 балла	Постоянно беспокоят и не полностью купируются медикаментозной терапией	Стул ≥ 4 раз в сутки, жидкий/кашицеобразный

На втором этапе проводилось исследование активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, полученной из залуковичного отдела ДПК при ЭГДС с помощью экспресс-теста фирмы «Biohit».

Уровень бактериального роста в просвете тонкой кишки оценивали по концентрации водорода в выдыхаемом воздухе с помощью газового анализатора «H₂ MICRO». Уровень водорода, превышавший 20 ppm (part per million), являлся диагностическим тестом избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Больным с ВЛН проводилось [исследование электромоторной активности \(ЭМА\) тощей и нисходящего отдела толстой кишки](#), измеряя амплитуду (мВ) и частоту (колебания в минуту) волновой активности.

Оценка качества жизни больного проводилась с помощью шкалы GCI (Global Clinical Impact) – шкала общего клинического впечатления. Все больные оценивали свое состояние до начала лечения и на 15-й \pm 2 день после завершения курса терапии по шкале GCI.

Все исследования проводились дважды: до и после лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета статистических программ «Statistica 6.0» и «BioStat». Рассчитывались средние значения, стандартное отклонение и доли для количественных признаков, а также стандартная ошибка доли для качественных признаков. Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его $p < 0,05$. Для оценки достоверности разницы значений в малых выборках применяли критерий Манна-Уитни. Достоверность разницы непараметрических показателей определяли по критерию χ^2 или критерию Фишера в зависимости от численности сравниваемых групп, корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анкетирования 386 пациентов с ПСРК вторичная лактазная недостаточность заподозрена у 189 больных (49%).

При исследовании биоптатов слизистой оболочки ДПК у 141 больного (36,5%) выявлена лактазная недостаточность. У остальных 245 больных (63,5%) был подтвержден диагноз ПСРК с измененным профилем личности.

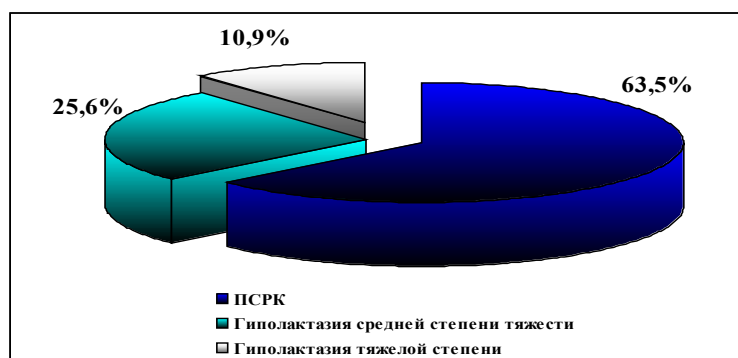


Рис. 1. Частота больных ВЛН среди больных ПСРК по данным цветового лактазного экспресс-теста в биоптатах ДПК.

Как следует из рис.1, средняя степень тяжести ВЛН установлена у 99 больных (25,6%), тяжелая – у 42 (10,9%).

По гендерному признаку среди больных ВЛН преобладали женщины - 112 (79,4%) (мужчин было 29 человек (20,6%)). Средний возраст больных ВЛН составил $33,9 \pm 9,09$ лет, длительность анамнеза заболевания, в среднем, достигала $2,6 \pm 1,4$ лет.

При анализе клинических проявлений ВЛН, оказалось, что ведущими клиническими симптомами ВЛН средней степени тяжести у 80,7% больных явился упорный метеоризм в сочетании с дискомфортом в животе. Стул у большинства больных (73,7%) оставался 1 раз в сутки, оформленный.

При ВЛН тяжелой степени среди клинических симптомов преобладали диарея (стул более 4 р/сутки) – у 36 больных (85,7%), и выраженный метеоризм (90,5%) в сочетании с постоянным дискомфортом в животе в течение дня, а также отмечалось снижение массы тела на 1-2 кг за последние полгода у 32 больных (76,2%) (см. рис. 2).

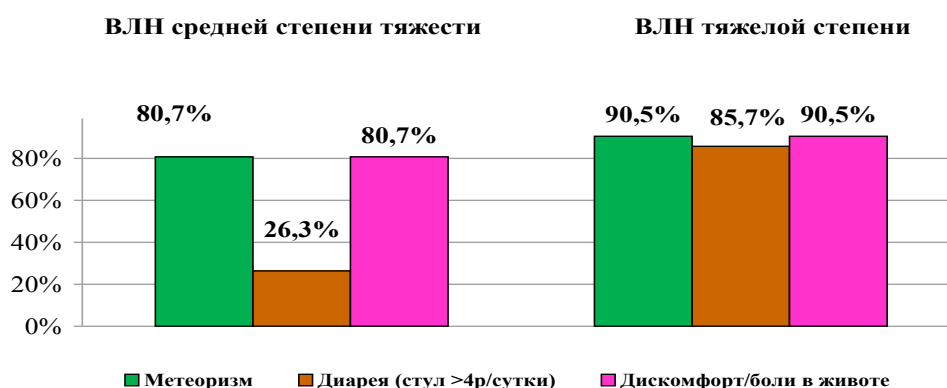


Рис. 2. Клинические проявления ВЛН в зависимости от степени тяжести.

С целью изучения роли микрофлоры тонкой кишки в развитии ВЛН взрослых больным проводился дыхательный водородный тест.

У всех больных ВЛН (100%) выявлен избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки. При ВЛН средней степени тяжести среднее значение СИБР составило $72,4 \pm 25,1$ ppm, при норме не более 20 ppm, тогда как при ВЛН тяжелой степени показатели СИБР достигали более высоких значений - $99,3 \pm 26,9$ ppm. Оказалось, что степень выраженности лактазной недостаточности зависит от выраженности СИБР в просвете тонкой кишки.

Для установления зависимости степени выраженности СИБР в тонкой кишке и степени дефицита лактазы в биоптатах тонкой кишки проведена статистическая обработка результатов путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена с целью статистически достоверного изучения связи между различными явлениями. Определялась фактическая степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и дается оценка тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента.

В нашей работе определялась корреляционная связь между степенью дефицита лактазы у больных ВЛН и выраженностью СИБР в просвете тонкой кишки.

Согласно полученным результатам установлена обратная корреляционная связь между степенью дефицита лактазы у больных ВЛН и выраженностью СИБР в просвете тонкой кишки, т.е. чем выше концентрация водорода в выдыхаемом воздухе, тем меньше активность фермента лактазы в биоптатах тонкой кишки ($r = -0,49$, $p < 0,001$) (см. рис.3).

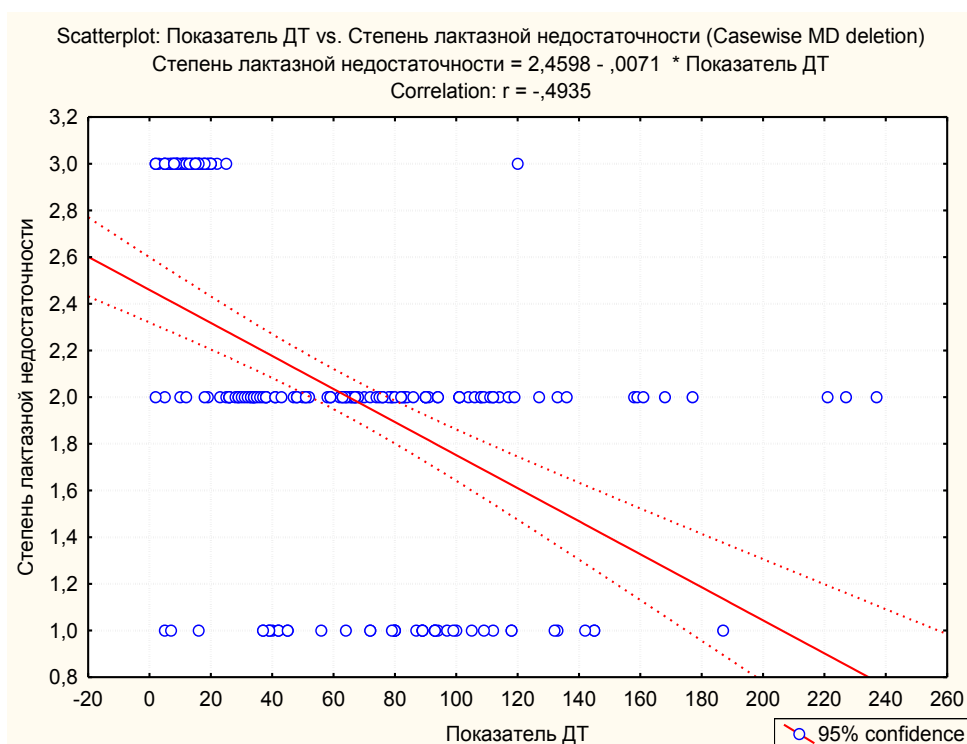


Рис. 3. Корреляционная связь между степенью выраженности СИБР и активностью ферменты лактазы у больных ВЛН.

Таким образом, высокую частоту ВЛН, ассоциированную с СИБР в просвете тонкой кишки, среди больных ПСРК можно объяснить ростом условно-патогенной микрофлоры в просвете тонкой кишки.

При изучении электромоторной активности (ЭМА) тонкой и толстой кишки у больных ВЛН выявлены статистически достоверные изменения моторики тощей кишки и нисходящего отдела толстой кишки в зависимости от степени тяжести лактазной недостаточности. Оказалось, что развитие ВЛН средней степени тяжести сопровождалось гипомоторной дискинезией тощей кишки, проявляющейся снижением частоты медленных волн ЭМА до $17,1 \pm 1,3$ кол/мин, $p < 0,05$ ($N = 20,0 \pm 1,2$), и снижением амплитуды $0,025 \pm 0,005$ мВ ($N = 0,18 \pm 0,2$ мВ), ЭМА нисходящего отдела толстой кишки оставалась в норме.

Тяжелая степень ВЛН сопровождалась повышением моторной функции тощей кишки (частота медленных волн ЭМА составляла $24,1 \pm 1,7$ кол/мин ($N = 20,0 \pm 1,2$), амплитуда - $0,13 \pm 0,02$ мВ ($N = 0,18 \pm 0,2$ мВ)) и нисходящего отдела толстой кишки (частота медленных волн ЭМА - $7,7 \pm 0,8$ кол/мин при норме $5,5 \pm 0,5$; амплитуда - $0,1 \pm 0,02$ мВ при норме $0,18 \pm 0,2$ мВ, $p < 0,05$).

Полученные данные позволили разработать алгоритм диагностики латентных форм вторичной лактазной недостаточности, а также определили необходимость проведения дыхательного водородного теста для выявления синдрома избыточного бактериального роста (см. рис. 4).

Алгоритм диагностики лактазной недостаточности у больных ПСРК



Рис. 4. Алгоритм диагностики лактазной недостаточности у больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника.

Как следует из приведенного алгоритма, всем больным ПСРК, в клинической картине которых преобладает упорный метеоризм и диарея, при отсутствии эффекта от патогенетической терапии, показано проводить исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки для исключения заболеваний тонкой кишки и раннего выявления скрытого дефицита ферменты лактазы с одновременным определением наличия синдрома избыточного бактериального роста в просвете тонкой кишки. Раннее выявление лактазной недостаточности, ассоциированной с СИБР, позволит врачам адекватно назначить терапию и добиться положительной динамики течения заболевания.

В нашей работе в соответствии с поставленными задачами проводилось исследование эффективности включения в терапию комбинированного пробиотика, в состав которого входили *Bifidobacterium longum* 10^7 , *Enterococcus faecium* 10^7 , в дозе по 1к.*3р/д в течение 14 дней, для лечения больных ВЛН, ассоциированной с СИБР в тонкой кишке.

Для объективного подтверждения влияния микрофлоры тонкой кишки в развитии ВЛН проведено двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное

исследование в параллельных группах у больных с ВЛН средней степени тяжести. Все больные, участвовавшие в данном исследовании, подписывали информированное согласие на участие в исследовании, после чего были рандомизированы в группы исследования методом случайной выборки. Отобрано 60 больных ВЛН средней степени тяжести, которые случайным образом были разделены на две группы.

1 группа включала 41 больной, которые получали базисную терапию (панкреатин 15 тыс. ЕД по 1т*3р/д, дротаверин по 40 мг *3р/д) и комбинированный пробиотик (Бифиформ®Ferrosan), в состав которого входили *Vifidobacterium longum* 10⁷, *Enterococcus faecium* 10⁷ по 1к.*3р/д в течение 14 дней. Больные 2 группы (19 человек) получали базисную терапию в сочетании с плацебо.

После 14-дневного курса лечения у большинства больных ВЛН средней степенью тяжести (70,7%), получавших комбинированный пробиотик, статистически достоверно отмечался положительный эффект. Он проявлялся в виде регресса клинических симптомов ВЛН. Выраженность метеоризма в баллах уменьшилась с 2,14±0,29 до 0,72±0,39 (p<0,01), дискомфорта в животе – с 1,48±0,85 до 0,14±0,24 (p<0,01), частоты стула оставалась 1 раз в сутки (1,34±0,59 до 0,97±0,07, p<0,01).

У большинства больных (70,7%), получавших пробиотик, статистически достоверно снизилось содержание водорода в выдыхаемом воздухе (ppm) до нормальных значений: с 86,9±40,9 ppm до 17,4±6,6 ppm, p<0,01, что свидетельствовало об отсутствии СИБР. По результатам цветового лактазного экспресс-теста в биоптатах ДПК зарегистрировано восстановление активности фермента лактазы и отмечено улучшение качества жизни согласно шкале GCI с 2,93±0,13 баллов до 5,93±0,12 баллов после лечения, p<0,05.

У 24,4% больных ВЛН средней степени тяжести, получавших комбинированный пробиотик, зарегистрирован незначительный регресс клинических симптомов ВЛН: выраженность метеоризма в баллах уменьшилась с 2,5±0,5 до 2,1±0,18 (p>0,05), дискомфорта в животе – с 1,7±0,96 до 1,2±0,64 (p>0,05), стул сохранялся 1раз в сутки (до лечения - 1,6±0,6, после лечения - 1,2±0,32, p>0,05); показатели дыхательного водородного теста снизились незначительно: с 82,9±36,1 ppm до 38,3±16,4 ppm, p<0,05.

В биоптатах ДПК сохранялись признаки гиполактазии средней степени тяжести. Отмечалось незначительное улучшение качества жизни по шкале GCI ($2,4 \pm 0,72$ баллов до лечения, $4,4 \pm 0,72$ баллов после лечения, $p < 0,05$).

У остальных 4,9% больных, в терапию которых включался комбинированный пробиотик, сохранялись клинические симптомы ВЛН средней степени тяжести, признаки СИБР в просвете тонкой кишки, что проявлялось высокими показателями водорода выдыхаемом воздухе ($104,5 \pm 3,5$ ppm до лечения; 103 ± 4 ppm после лечения), в биоптатах тонкой кишки сохранялись признаки гиполактазии и отсутствовало улучшение качества жизни больных после лечения: состояние больных оставалось средней степени тяжести (2 балла) по шкале GCI.

У большинства больных (68,4%), получавших плацебо, не наступило статистически достоверного уменьшения клинических симптомов, не зарегистрировано снижение показателей содержания водорода в выдыхаемом воздухе (уровень его до лечения составлял $85,05 \pm 38,1$ ppm, а после лечения – $45,3 \pm 28,5$ ppm ($p = 0,06$)), а в биоптатах тонкой кишки сохранялась гиполактазия средней степени тяжести по результатам лактазного теста ($p = 0,05$), качество жизни больных оставалось сниженным.

У 19 больных, получавших плацебо в комбинации с базисной терапией положительная динамика наблюдалась только у 6 (31,6%), которая проявлялась уменьшением интенсивности клинических симптомов: выраженность метеоризма в баллах уменьшилась с $2,3 \pm 0,3$ до $1,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), дискомфорта в животе – с $2,2 \pm 0,3$ до $0,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), частоты стула – с $2,5 \pm 0,5$ до $1,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и улучшением общего состояния по шкале GCI ($2,33 \pm 0,67$ балла до лечения и $5,17 \pm 0,67$ баллов после лечения, $p < 0,05$), что можно объяснить эффектом плацебо. Сохранялся СИБР в просвете тонкой кишки ($82,23 \pm 32,1$ ppm до лечения, после лечения – $65,3 \pm 25,3$ ppm, $p > 0,05$) и оставались признаки лактазной недостаточности средней степени тяжести в биоптатах ДПК.

После окончания двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного исследования всем больным, получавшим плацебо, в дальнейшем проводилась терапия комбинированным пробиотиком.

Остальные 39 больных ВЛН средней степени тяжести, которые не участвовали в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, открыто получали комбинированный пробиотик, состоящий из *Bifidobacterium longum* 10^7 , *Enterococcus faecium* 10^7 по 1к.*3р/д в течение 14 дней и базисную терапию.

В результате открытого контролируемого исследования у большинства больных (82,1%) ВЛН средней степени тяжести после 14-дневного курса лечения статистически достоверно отмечен положительный эффект, который проявлялся в виде регресса клинических симптомов ВЛН. Статистически достоверно снизилось до нормальных значений содержание водорода в выдыхаемом воздухе с $58,3 \pm 29,1$ ppm до $16,4 \pm 13,2$ ppm, $p < 0,05$, восстановилась активность фермента лактазы, нормализовались частотно-амплитудные показатели ЭМА тощей кишки, а также зарегистрировано улучшение качества жизни больных согласно шкале GCI ($2,69 \pm 0,53$ баллов до лечения; $5,53 \pm 0,64$ баллов после лечения, $p < 0,05$).

У остальных 17,9% больных ВЛН средней степени тяжести, вошедших в открытое контролируемое исследование, состояние сохранялось без изменений: сохранялись клинические симптомы ВЛН, выраженность СИБР в тонкой кишке снизить не удалось (до лечения - $62,7 \pm 23,4$ ppm; после лечения - $53,7 \pm 10,1$ ppm, $p > 0,05$), в биоптатах тонкой кишки регистрировался дефицит фермента лактазы, сохранялась гипомоторная дискинезия тощей кишки по данным электромиографии, улучшения качества жизни больных по шкале GCI не зарегистрировано ($2,57 \pm 0,49$ баллов до лечения; $3,57 \pm 0,49$ баллов после лечения, $p > 0,05$).

Таким образом, при проведении открытого контролируемого исследования включение в схему лечения больных ВЛН средней степени тяжести комбинированного пробиотика в дозе 3 капсулы в сутки в течение 14 дней у большинства больных (82,1%) привело к регрессии клинических симптомов ВЛН, подавлению избыточного бактериального роста в просвете тонкой кишки, нормализации лактазного теста, восстановлению электромоторной активности тощей кишки, а также улучшению качества жизни больных по шкале GCI.

В результате открытого контролируемого исследования у большинства больных (73,8%) гиполактазией тяжелой степени после 14-дневного курса, комбинированного пробиотика не отмечалось положительной динамики. Не удалось зарегистрировать статистически достоверного уменьшения клинических симптомов: продолжали беспокоить метеоризм (до лечения - $2,97 \pm 0,06$; после лечения - $2,94 \pm 0,12$, $p > 0,05$); дискомфорт в животе не купирован (до лечения - $2,87 \pm 0,23$; после лечения - $2,87 \pm 0,23$, $p > 0,05$); снижение частоты стула не отмечалось (до лечения - $2,93 \pm 0,12$; после лечения - $2,93 \pm 0,12$, $p > 0,05$). У этих больных (73,8%) не зарегистрировано статистически значимого снижения показателя содержания водорода в выдыхаемом воздухе ($98,5 \pm 11,3$ ppm до лечения; $76,8 \pm 12,5$ ppm после лечения, $p > 0,05$), сохранялся дефицит фермента лактазы по результатам лактазного теста ($p > 0,05$). Отмечались изменения моторной функции кишечника по гипермоторному типу. Выявлялась гипермоторная дискинезия тощей кишки (частота медленных волн ЭМА тощей кишки до лечения - $24,1 \pm 1,7$ колебаний в минуту ($N = 20,0 \pm 1,2$) и после лечения - $24,8 \pm 1,8$ кол/мин, $p > 0,05$; амплитуда до лечения - $0,13 \pm 0,02$ мВ ($N = 0,18 \pm 0,2$ мВ), после лечения - $0,13 \pm 0,02$ мВ, $p > 0,05$).

У 73,8% больных ВЛН тяжелой степени после проведенной 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком сохранялась гипермоторная дискинезия нисходящего отдела толстой кишки: частота медленных волн составляла до лечения - $7,8 \pm 0,8$ кол/мин, после лечения - $7,9 \pm 0,7$, при $N = 5,5 \pm 0,5$, $p > 0,05$, амплитуда до лечения - $0,1 \pm 0,02$ мВ; после лечения - $0,1 \pm 0,02$ мВ, $p > 0,05$, при $N = 0,18 \pm 0,2$ мВ.

У большинства больных (73,8%) ВЛН тяжелой степени после 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком не отмечено улучшения качества жизни согласно шкале GCI ($2,91 \pm 0,17$ баллов до лечения; $3,91 \pm 0,17$ баллов после лечения, $p > 0,05$)

У 26,2% больных ВЛН тяжелой степени после проведенной 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком отмечался незначительный регресс клинических симптомов (метеоризм до лечения - $2,64 \pm 0,53$, после лечения - $1,45 \pm 0,69$, $p < 0,05$; дискомфорт в животе до лечения - $2,91 \pm 0,17$; после лечения - $1,64 \pm 0,46$, $p < 0,05$; частота стула до лечения - $2,64 \pm 0,46$, после лечения - $1,64 \pm 0,46$, $p < 0,05$), незначительно уменьшалась степень выраженности СИБР (до лечения - $101,6 \pm 27,6$ ppm, после лечения - $80,8 \pm 13,2$, $p < 0,05$), сохранялись гипермоторная дискинезия тощей и нисходящего

отдела толстой кишки, признаки гиполактазии тяжелой степени в биоптатах тонкой кишки, но при этом незначительно улучшалось состояние больных согласно шкале GCI ($2,9 \pm 0,18$ баллов до лечения; $4,9 \pm 0,18$ баллов после лечения, $p < 0,05$).

Таким образом, незначительный положительный эффект у 26,2% больных гиполактазией тяжелой степени, ассоциированной с СИБР, от проведенной терапии комбинированным пробиотиком явился основанием для назначения более длительного лечения, направленного на коррекцию эубиоза кишечника с дополнительным включением в терапию кишечных антисептиков и назначение пробиотиков сроком до 1,5 месяцев.

В результате проведения двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного исследования у 70,7% больных ВЛН средней степени тяжести после 14-дневного курса комбинированного пробиотика регрессировали клинические проявления лактазной недостаточности, нормализовались показатели лактазного теста и исчезли признаки СИБР в просвете тонкой кишки, Улучшилось качество жизни больных согласно шкале GCI.

Незначительный положительный эффект у 24,4% больных ВЛН средней степенью тяжести связан с сохраняющимся СИБР в просвете тонкой кишки. Данная группа больных нуждается в более длительной коррекции эубиоза кишечника.

У 4,9% больных ВЛН средней степени тяжести эффекта от назначения комбинированного пробиотика не достигнуто, что связано, скорее всего, с развитием истинного угасания активности фермента лактазы. Данным больным назначались строгая безлактозная диета, для коррекции гиполактазии рекомендовалась заместительная терапия ферментом лактазой.

У 68,4% больных ВЛН средней степени тяжести, получавших плацебо, не удалось достигнуть положительной динамики в течение лактазной недостаточности. Сохранялись признаки гиполактазии, СИБР в просвете тонкой кишки и качество жизни больных оставалось прежним согласно шкале GCI ($2,77 \pm 0,39$ балла до лечения; $3,77 \pm 0,39$ баллов после лечения, $p > 0,05$).

У 73,8% больных ВЛН тяжелой степени включение в схему лечения комбинированного пробиотика не привело к регрессии клинических симптомов ВЛН, подавлению избыточного бактериального роста в просвете тонкой кишки, нормализации лактазного теста, нормализации ЭМА тощей и нисходящего отдела толстой кишки и изменению качества жизни больных согласно шкале GCI.

Отсутствие эффекта от назначения комбинированного пробиотика у 73,8% больных гиполактазией тяжелой степени связано с необратимым угнетением активности фермента лактазы. Данным больным впоследствии назначалась безлактозная диета в сочетании с заместительной терапией ферментом лактазой.

Анализируя полученные результаты можно сделать заключение, что у больных ВЛН средней степени тяжести, ассоциированной с СИБР в просвете тонкой кишки, необходимо включать в комплексную терапию комбинированный пробиотик курсом не менее 2-х недель, что приводит к восстановлению эубиоза в тонкой кишке, нормализации метаболизма лактозы и купированию клинических проявлений лактазной недостаточности. У больных ВЛН тяжелой степени также показано назначение пробиотической терапии, однако курс лечения должен быть продлен до 1,5 месяцев с предварительным назначением кишечных антисептиков.

В нашей работе установлена ведущая роль микрофлоры тонкой кишки в развитии ВЛН. Выраженный положительный эффект у больных ВЛН, ассоциированной с СИБР, достигнут от назначения курса, комбинированного пробиотика и связан с подавлением роста условно-патогенной микрофлоры в просвете тонкой кишки и восстановлением метаболизма лактозы. Получены новые данные, подтверждающие большую роль симбионтного пищеварения в процессах гидролиза молочного сахара в тонкой кишке.

Все выше изложенное позволило сделать выводы, которые представлены ниже.

ВЫВОДЫ

1. У 36,5% больных с ПСРК (N=386) выявлена вторичная лактазная недостаточность. Ведущими клиническими симптомами ВЛН средней степени тяжести 80,7% больных явился упорный метеоризм в сочетании с дискомфортом в

животе; при ВЛН тяжелой степени среди клинических симптомов преобладали диарея (85,7%) в сочетании с постоянным метеоризмом и дискомфортом в животе (90,5%).

2. У всех больных ВЛН средней степени тяжести выявлена гипомоторная дискинезия тощей кишки, проявляющаяся снижением частоты медленных волн ЭМА до $17,1 \pm 1,3$ кол/мин, $p < 0,05$ ($N=20,0 \pm 1,2$) и снижением амплитуды до $0,07 \pm 0,01$ мВ, $p < 0,05$ ($N=0,18 \pm 0,2$). При ВЛН тяжелой степени зарегистрированы более выраженные нарушения моторно-эвакуаторной функции тощей кишки (частота медленных волн ЭМА составляла $24,1 \pm 1,7$ кол/мин ($N=20,0 \pm 1,2$), амплитуда $0,025 \pm 0,005$ мВ ($N=0,18 \pm 0,2$ мВ), $p < 0,05$) и нисходящего отдела ободочной кишки (частота медленных волн ЭМА составляла $7,7 \pm 0,8$ кол/мин при $N=5,5 \pm 0,5$, амплитуда - $0,13 \pm 0,02$ мВ ($N=0,18 \pm 0,2$ мВ), $p < 0,05$), что соответствовало гипермоторной дискинезии тонкой и толстой кишки.

3. У всех больных (100%) ВЛН сопровождалась избыточным бактериальным ростом в просвете тонкой кишки. При ВЛН средней степени концентрация водорода в выдыхаемом воздухе составила $72,4 \pm 25,1$ ppm, а при ВЛН тяжелой степени показатели дыхательного водородного теста достигали более высоких значений ($99,3 \pm 26,9$ ppm) ($N < 20$ ppm). Установлена корреляционная связь между выраженностью СИБР в просвете тонкой кишки и степенью ВЛН ($r = -0,49$, $p < 0,001$).

4. В результате 14-дневного приема, комбинированного пробиотика у 70,7% больных ВЛН средней степени тяжести достигнуто восстановление эубиоза в тонкой кишке, что привело к нормализации метаболизма лактозы и купированию клинических проявлений ВЛН. У большинства больных ВЛН тяжелой степени (73,8%) положительной динамики в течение лечения не отмечалось, что связано с сохраняющимся СИБР в тонкой кишке.

5. Больным ВЛН, ассоциированной с СИБР в просвете тонкой кишки, необходимо включать в комплексную терапию комбинированный пробиотик, состоящий из *Bifidobacterium longum* 10^7 , *Enterococcus faecium* 10^7 , курсом не менее 2-х недель, что приводит к восстановлению эубиоза в тонкой кишке, нормализации метаболизма лактозы и купированию клинических проявлений лактазной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики скрытых форм лактазной недостаточности у больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника рекомендовано проведение экспресс-теста для определения дефицита фермента лактазы (по цветной шкале тест-системы) в биоптатах из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки.
2. При выявлении лактазной недостаточности рекомендовано провести дыхательный водородный тест для выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в просвете тонкой кишки.
3. При выявлении вторичной лактазной недостаточности (ВЛН), ассоциированной с СИБР, показано включение в терапию многокомпонентного пробиотика, в состав которого входят *Bifidobacterium longum* 10^7 , *Enterococcus faecium* 10^7 , курсом не менее 2-х недель.
4. После проведения терапии больным ВЛН, ассоциированной с избыточным бактериальным ростом в просвете тонкой кишки, показано повторное проведение дыхательного водородного теста для оценки эффективности терапии и определения длительности курса пробиотической терапии.
5. Разработан алгоритм диагностики, позволяющий своевременно выявить скрыто протекающую ВЛН, и назначить адекватную терапию.

Работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Парфенов А.И., Полева Н.И., Лычкова А.Э., Ручкина И.Н., **Фадеева Н.А.** Моторная активность толстой кишки при лактазной недостаточности // Съезд научного общества гастроэнтерологов России. - 2011. - XXI съезд. - С. 144 - 145.
2. **Фадеева Н.А.**, Ручкина И.Н., Щербаков П.Л., Парфенов А.И. Лактазная недостаточность у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и роль микрофлоры кишечника в ее развитии // Материалы XII съезда НОГР, 1-2 марта 2012г., Москва. - С. 101
3. Лазебник Л.Б., Щербаков П.Л., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., **Фадеева Н.А.** Лактазная недостаточность у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и роль микрофлоры кишечника в ее развитии (результаты

рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования) // Материалы международного Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург-Гастро-2012». - №2-3. - С. М49.

4. Щербаков П.Л., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., **Фадеева Н.А.**, Губина А.В., Мелик-Агаджанян Н.Б., Полева Н.И., Хомерики С.Г., Чикунова Б.З. Лактазная недостаточность у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и роль микрофлоры кишечника в ее развитии (Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования) // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2012. - №5. - С. 91-98.

5. Lazebnik L., Shcherbakov P., Parfenov A., Ruchkina I., **Fadeeva N.**, Poleva N., Gubina A., Lychkova A. Double-blind controlled randomized trial of probiotic efficiency for the correction of lactase deficiency in patients with postinfectious IBS // . Small Intestinal II. – 2012. - № 61 (Suppl. 3): Abstracts of 20th United European Gastroenterology Week, October 20-24, 2012, Amsterdam. – P. A331.

6. Ручкина И.Н., **Фадеева Н.А.**, Парфенов А.И., Щербаков П.Л., Губина А.В., Полева Н.И., Хомерики С.Г. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения // **Терапевтический архив.** – 2013. - №2. - С. 21-26.

7. **Фадеева Н.А.**, Ручкина И.Н., Щербаков П.Л., Парфенов А.И. Особенности клинических проявлений вторичной лактазной недостаточности у пожилых больных и методы исследования // XXXIX сессия ЦНИИГ, 5-6 марта 2013г., Москва. – №1. - С. 110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЛН – вторичная лактазная недостаточность

ДВТ – дыхательный водородный тест

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КФС - колонофиброскопия

ЛН - лактазная недостаточность

ПЛН – первичная лактазная недостаточность

ПСРК - постинфекционный синдром раздраженного кишечника

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СРК – синдром раздраженного кишечника

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭМА – электромоторная активность

GCI – Global Clinical Impact, шкала общего клинического впечатления

ppm – parts per million (миллионная доля)

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>