

Оценка эффективности препарата ЭУБИКОР в комплексной терапии детей и подростков с дислипидемией.

В.П. Новикова¹, Е.И. Алешина¹, М.Ю. Комиссарова¹,
Е.Ю. Калинина²

¹ Государственная педиатрическая медицинская академия,
г. Санкт-Петербург, Россия

² Медицинская академия им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: Согласно современным представлениям, нарушения липидного обмена играют существенную патогенетическую роль в генезе таких заболеваний, как атеросклероз артерий, желчекаменная болезнь, полипы желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей и желчного пузыря, хронический панкреатит, жировой гепатоз и др. (В.С. Савельев 2006г).

Исследования последних лет свидетельствуют о появлении атеросклеротических изменений сосудов у детей (В.П. Алексеенко и соавт. 2006), учащении у них желчекаменной болезни (Л.А. Харитоновна 2005), жирового гепатоза (В.П. Новикова 2010), и других, ассоциированных с дислипидемиями заболеваний. Дислипидемии с увеличением уровня триглицеридов и уменьшением липопротеидов высокой плотности также являются одним из составляющих метаболического синдрома-комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Наряду с ростом заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых (в России, по данным доклада МЗ РФ, насчитывается около 17 млн. больных с заболеваниями системы органов кровообращения и в структуре общей смертности удельный вес этих заболеваний составляет 56%), сегодня увеличивается число детей, имеющих те или иные признаки метаболического синдрома. В России каждый 6-й ребенок в возрасте 5 лет имеет нарушения липидного обмена (Fuster V., Badimon J.J., Cjesebro J.H., 2004).

В генезе нарушений липидного обмена лежат не только наследственные факторы (Творогова М.Г. и соавт 1998 г), но и существенные нарушения микробного биоценоза кишечника, нарушающие нормальную энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Патогенетические пути взаимоотношений нарушений липидного обмена и микробиоценоза кишечника представлены на рис.1.

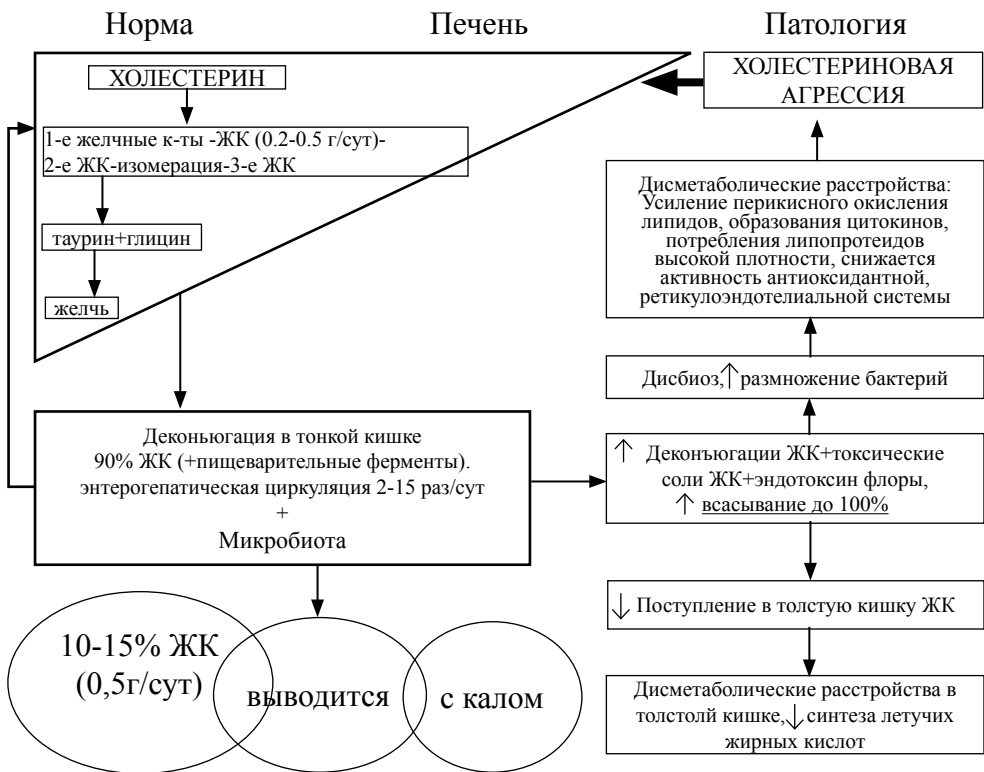


Рис 1. Патогенетические пути взаимоотношений нарушений липидного обмена и микробиоценоза кишечника

Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. «Питание, микробиоценоз и интеллект человека». Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006. – 590 с.

В последние годы доказана взаимосвязь нарушений липидного обмена и воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны (Гриневич В.Б. 2006) у взрослых пациентов; у детей этот вопрос изучен недостаточно.

Для коррекции нарушений липидного метаболизма у детей необходимо восстановление энтерогепатической циркуляции желчных кислот, восстановление нарушенных метаболических функций печени, устранение внепеченочных билиарных дисфункций, активизация РЭС печени, дисбактериоза толстой кишки, обязательное лечение органов-мишеней. Такое лечение должно быть длительным (иногда пожизненным) и безопасным. В то же время, у детей действие большинства гипохолестериновых средств, применяемых у взрослых, изучено недостаточно, кроме того и у взрослых пациентов описано значительное количество побочных эффектов.

Ведущее место, особенно у детей, занимает диетотерапия и нутриционная поддержка. Показано использование препаратов и продуктов функционального питания, нормализующих уровень холестерина в крови и дислипидемию за счет эффектов

пищевых волокон, которые способствуют увеличению содержания липопротеидов высокой плотности и уменьшению уровня общего холестерина крови посредством адсорбции его, увеличения экскреции желчных кислот и восстановлением баланса между образованием и выведением холестерина. Одним из таких препаратов является пребиотический комплекс ЭУБИКОР.

В состав пребиотического комплекса ЭУБИКОР входят пищевые волокна и полностью инактивированная лечебная культура дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (vini). Пищевые волокна представляют собой сумму полисахаридов и лигнина. В процессе производства пребиотического комплекса ЭУБИКОР существенно увеличивается доля водорастворимой части пищевых волокон, а также общая площадь поверхности частиц, что многократно увеличивает эффективность применения препарата.

Поступая в кишечник, пищевые волокна, входящие в состав пшеничных отрубей, становятся пищевым субстратом для сахаролитических микроорганизмов, которые представляют собой нормальную микробиоту кишечника. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пищевые волокна распадаются на моносахара, а затем кислоты. При этом повышается осмотическое давление в просвете толстого отдела кишечника, что сопровождается осмотическим шоком для патогенов, задержкой жидкости и увеличением объема каловых масс, усилением моторики кишечника. Образовавшиеся кислоты (молочная, уксусная, пропионовая) снижают pH содержимого толстой кишки, что еще больше усиливает перистальтику кишечника, уменьшает адгезию условно-патогенных и патогенных микробов к энтероцитам, вызывает гибель болезнетворной флоры, что уменьшает образование таких токсичных продуктов метаболизма, как аммиак, индол и скатол, а также некоторых бактериальных ферментов, обладающих потенциальной канцерогенностью (глюкуронидаза, азоредуктаза, нитроредуктаза). Растительная клетчатка, входящая в состав пищевых волокон, является мощным сорбентом токсичных веществ эндогенного и экзогенного происхождения, а также газов, вирусов и других патогенных микроорганизмов. Пектин, содержащийся в составе пищевых волокон, образует гели, которые осуществляют захват токсинов, что является особенно ценным свойством при интоксикациях и отравлениях.

Вторым важнейшим компонентом пребиотического комплекса ЭУБИКОР являются инактивированные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (vini), которые инактивируются по особой технологии, благодаря которой сохраняются все наработанные в процессе их жизнедеятельности вещества (витамины, микро- и макроэлементы, аминокислоты и др.). Оболочка дрожжевых клеток имеет полисахаридное строение. В ее состав входят, главным образом, три олигосахарида - маннан, глюкан и гликогенподобный компонент. Маннан и глюкан обладают способностью связывать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, их токсины, а также являются неспецифическими стимуляторами иммунитета. Цитоплазма дрожжевых клеток богата биологически активными веществами: аминокислотами, ферментами, убихинонами, микро- и макроэлементами, витаминами А, ДЗ, Е, С, группы В. Указанные компоненты

оказывают положительное влияние как на нормальную микрофлору, так и на организм человека в целом. В частности, дрожжевые бета-глюканы проявляют себя в качестве стимуляторов иммунного ответа. Таким образом, ЭУБИКОР улучшает не только микробиоценоз кишечника, но и его функциональное и морфологическое состояние.

В работе В.Б. Гриневича, Е.И. Саса и соавт. 2008 г. продемонстрировано, что ЭУБИКОР в составе комплексной терапии взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом эффективно корригирует нарушения липидного и углеводного видов обмена. У детей подобных исследований не проводилось.

Цель исследования:

Провести анализ клинической эффективности препарата ЭУБИКОР в комплексной терапии детей и подростков с дислипидемией.

Задачи исследования:

1. Определить взаимосвязь клинико-морфологических нарушений желудочно-кишечного тракта с особенностями клинического проявления дислипидемий.
2. Оценить характер влияния препарата ЭУБИКОР на особенности клинического течения, состояние липидного обмена, показатели ЭКГ у детей и подростков с дислипидемией.

Популяция больных:

В исследование препарата ЭУБИКОР включены дети и подростки с дислипидемией на фоне хронического гастродуоденита, а также дети с ХГД и нормальным липидным спектром.

Критерии включения

Дети и подростки в возрасте от 7 до 18 лет с хроническим гастродуоденитом и ДЖВП, находящиеся на обследовании в КДЦ № 2 для детей.

Критерии исключения

1. Наличие тяжелых органических заболеваний органов пищеварения или их осложнений, например, язвенной болезни (признаки кровотечения из ЖКТ, перфорация или пенетрация, стеноз антрального отдела желудка или пилородуоденальной зоны), органических поражений кишечника (опухоли, дивертикулез), воспалительных заболеваний кишечника (ОКИ, болезнь Крона, НЯК, недостаточность функции поджелудочной железы и пр.) на момент включения в исследование.
2. Наличие выраженной сопутствующей патологии: недостаточность кровообращения, ХОБЛ с проявлениями дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронические гепатиты различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность.
3. Системные заболевания соединительной ткани.

4. Больные с сопутствующей патологией различных систем и органов, получающие стероидные гормоны.
5. Больные, имеющие аллергические реакции на компоненты препарата.
6. Сахарный диабет 1 или 2 типов.
7. Целиакия.

Прерывание или прекращение лечения

1. Нежелательные явления или неудовлетворительный терапевтический эффект.
2. Потеря пациента из дальнейшего наблюдения.
3. Отказ родителей пациента от дальнейшего исследования по непреодолимым обстоятельствам.
4. Административные проблемы.

Материалы и методы исследования:

1. Стандартизированный расспрос больного, осмотр, оценка пищевого статуса.
2. Стандартный клинический минимум (клинический анализ крови, общий анализ мочи, кал на копрограмму).
3. Развернутый биохимический анализ крови, включающий исследование липидного спектра (уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле А.Н. Климова: $КА = (ОХ - ХЛВП) / ХЛВП$).
4. Оценка состояния уровня гликемии натощак.
5. УЗИ брюшной полости (печень, поджелудочная железа).
6. ФГДС с биопсией слизистой оболочки постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов, окрашенных гематоксилин-эозином (кафедра патологической анатомии СПбГМА им. И.И. Мечникова). Гистологическая оценка биоптатов производилась полуколичественным методом согласно классификации R. Whithead (1990).
7. Идентификация НР – хелпил-тест и хелик-тест.
8. ЭКГ.
9. Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 6.0 for Windows 9.0.

Дизайн исследования

На первом этапе исследования, для решения задачи №1 на базе КДЦ №2 ТМО № 19 г. Санкт-Петербурга нами обследовано 80 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих хроническим гастродуоденитом. Согласно коэффициенту атерогенности, все дети были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 67 детей с коэффициентом атерогенности ниже 3,0 (0,9 - 2, 95). Вторую группу составили 13 детей с коэффициентом атерогенности выше 3,0 (3,05 - 6,67). Изучалась взаимосвязь

клинико-морфологических нарушений желудочно-кишечного тракта со степенью дислипидемии.

На втором этапе исследования, для решения задачи №2, отобраны 10 подростков с дислипидемией. Лечение пациентов с дислипидемией проводилось после курса стандартной противохеликобактериозной терапии, после ликвидации обострения хронического гастродуоденита. Использовалась монотерапия препаратом ЭУБИКОР. Препарат назначался сроком на 3 месяца, внутрь по 2 пакетика 3 раза в сутки. Контрольное биохимическое исследование крови и ЭКГ проведено через 3 месяца. Все пациенты или их законные представители дали информированное согласие на проведение исследования.

Результаты и их обсуждение

Обследование детей, страдающих хроническим гастродуоденитом, верифицированным морфологически, выявило повышение коэффициента атерогенности более 2,5 (в среднем $3,25 \pm 0,18$) у 32% детей.

По данным липидограммы, в группе детей с повышенным коэффициентом атерогенности был выше уровень общего холестерина, бета липопротеидов.

Таблица 1.
Липидограмма у детей с разным коэффициентом атерогенности и ХГД

	Коэффициент атерогенности менее 3	Коэффициент атерогенности более 3	p
Показатели	n=67	n=13	
Общий холестерин ммоль/л	$4,02 \pm 0,78$	$4,88 \pm 0,95$	$p < 0,05$
Бета липопротеиды ЕД	$24,74 \pm 1,25$	$35,02 \pm 2,03$	$p < 0,05$
Триглицериды ммоль/л	$0,77 \pm 0,12$	$1,08 \pm 0,31$	$p > 0,05$
Бета холестерин ммоль/л	$2,23 \pm 0,48$	$3,39 \pm 0,98$	$p < 0,05$
Альфа холестерин ммоль/л	$1,42 \pm 0,68$	$1,02 \pm 0,55$	$p > 0,05$
Коэффициент атерогенности ЕД	$1,89 \pm 0,95$	$3,7 \pm 1,9$	$p < 0,05$

Анализ жалоб не выявил достоверных различий в исследуемых группах. Кроме того, группы не отличались по половому составу, данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, данным ЭКГ, уровню сахара в сыворотке крови.

Из сопутствующих заболеваний у детей с нормальным коэффициентом атерогенности чаще встречался лямблиоз, у детей с повышенным коэффициентом атерогенности – ожирение.

Таблица 2.

Сопутствующие заболевания у детей с разным индексом атерогенности и ХГД

	Коэффициент атерогенности менее 3,0	Коэффициент атерогенности более 3,0	p
Показатели	n=67	n=13	
ГЭРБ	7	1	P>0,05
ГЭРБ в сочетании с эзофагитом	3	0	P>0,05
ДЖВП	48	11	P>0,05
ДЖВП с наличием билиарного сладжа	13	1	P>0,05
Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу	2	0	P>0,05
Ожирение	18	6	P<0,05
Лямблиоз	24	4	P<0,05

Эндоскопическая картина хронического гастродуоденита не имела различий у детей разных групп. При определении НР-инфекции с помощью Хелпил теста и дыхательного теста Хеликосенс (пациент считался инфицированным при совпадении двух положительных результатов), *H. pylori* чаще выявлялся у детей с повышенным коэффициентом атерогенности.

Таблица 3

Частота определения НР у детей с разным коэффициентом атерогенности и ХГД

	Коэффициент атерогенности менее 3,0	Коэффициент атерогенности более 3,0	p
Показатели	n=67	n=13	
Нр+	39	12	p<0,05

Сопоставление результатов морфологического исследования слизистой оболочки 12-перстной кишки и коэффициента атерогенности выявило положительные корреляционные связи между коэффициентом атерогенности и степенью фиброза стромы, отека и степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации дуоденальной слизистой оболочки.

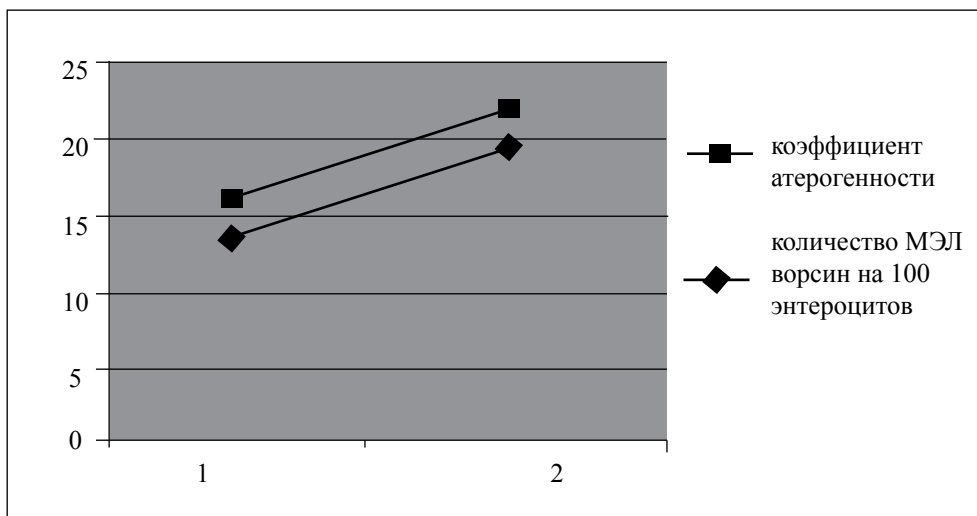


Рис. 2 Взаимосвязь коэффициента атерогенности с морфологическими изменениями СО 12-перстной кишки

Морфометрическое исследование установило, что у детей с коэффициентом атерогенности более 3 достоверно ниже толщина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, меньше ширина ворсин, меньше величина энтероцитов ворсин и крипт (табл. 4). Выявлена прямая корреляционная связь между коэффициентом атерогенности и количеством межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в дуоденальной слизистой оболочке.

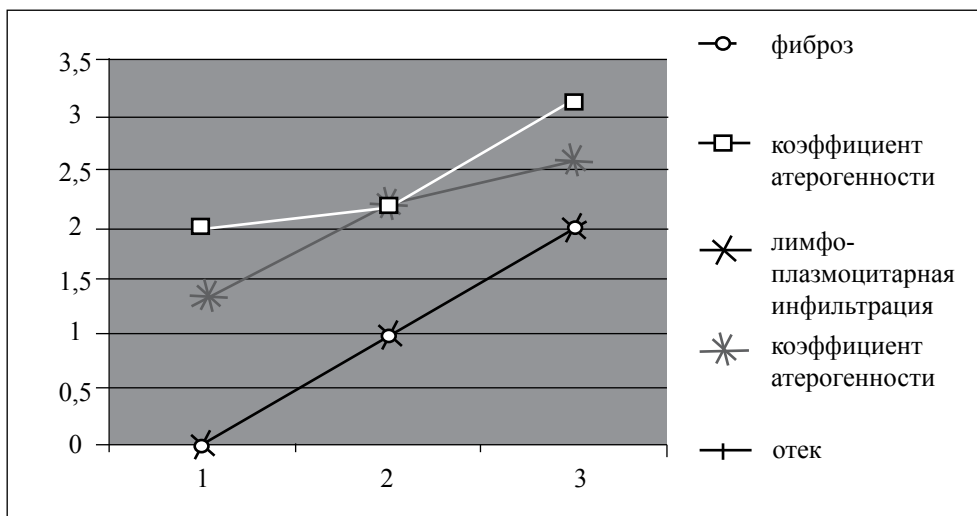


Таблица 4.

Морфометрические данные слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с разным коэффициентом атерогенности и ХГД

	Коэффициент атерогенности менее 3	Коэффициент атерогенности более 3	p
	n=67	n=13	
Общая толщина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки мкм	668,36±24,56	583,98±40,23	p<0,05
Высота ворсин мкм	442,43±22,9	438,12±39,35	p>0,05
Ширина ворсин мкм	150,88±6,04	132,06±6,10	p>0,05
Глубина крипт мкм	193,36±13,60	177,62±14,65	p>0,05
Ширина крипт мкм	46,78±1,53	48,06±2,93	p>0,05
Коэффициент ворсина\крипта	2,65±0,27	2,76±0,3	p>0,05
Высота энтероцитов ворсин мкм	41,91±1,26	32,35±3,03	p<0,05
Высота энтероцитов крипт мкм	20,66±0,63	15,86±1,68	p<0,05
Коэффициент энтероциты ворсин\энтероциты крипт	2,12±0,08	1,87±0,13	p>0,05
Количество межэпителиальных лейкоцитов ворсин на 100 энтероцитов	20,15±1,20	17,71±2,87	p>0,05
Количество межэпителиальных лейкоцитов крипт на 100 энтероцитов	7,96±0,72	6,5±1,55	p<0,05

При монотерапии пребиотическим комплексом ЭУБИКОР, все испытуемые отмечали хорошие органолептические свойства препарата, побочных эффектов не отмечено ни у одного пациента.

Таблица 5.

Динамика показателей липидограммы у обследованных детей

группа показатель	1 Дети с дислипидемией до лечения	2 Дети с дислипидемией после лечения	Р
	n=10	n=10	
Общий холестерин, ммоль/л	5,13±0,19	4,18±0,11	p<0,05
Бета липопротеиды, ЕД	34,33±0,91	28,20±2,11	н.д.
Триглицериды, ммоль/л	1,15±0,05	0,92±0,10	p<0,05
Холестерин бета-липопротеидов, ммоль/л	4,05±0,11	3,11±0,12	p<0,05
Холестерин альфа-липопротеидов, ммоль/л	1,26±0,06	1,34±0,07	н.д.
Коэффициент атерогенности, ЕД	3,95±0,12	2,49±0,20	p<0,05

н.д. - недостоверные данные

Как следует из таблицы, в результате лечения наблюдается снижение уровня общего холестерина в сыворотке крови, холестерина бета-липопротеидов, триглицеридов и нормализации коэффициента атерогенности. Курс лечения не вызывал каких-либо значимых изменений в белковом составе сыворотки крови (см. таблица 6), уровне гликемии натощак, уровне амилазы, содержании кальция, фосфора, железа (см. таблица 7). В то же время значительно снизился уровень щелочной фосфатазы, что свидетельствует об уменьшении синдрома холестаза.

Таблица 6.

Динамика показателей протеинограммы у обследованных детей

группа признак	1	3	Р
	Дети с дислипидемией до лечения	Дети с дислипидемией после лечения	
Общий белок, г/л	n=10	n=10	н.д.
Коэффициент альбумны/ глобулины	1,46±0,3	1,60±0,38	н.д.
Альбумины, г/л	59,42±5,85	60,66±5,30	н.д.
Альфа 1 глобулины,%	2,91±1,09	2,6±1,22	н.д.
Альфа 2 глобулины,%	9,5±2,01	9,12±1,87	н.д.
Бета-глобулины,%	11,65±2,23	12,20±2,17	н.д.
Гамма-глобулины,%	16,13±4,01	15,05±2,96	н.д.

Таблица 7.
Динамика других биохимических показателей сыворотки крови
у обследованных детей

группа показатель	Дети с дислипидемией до лечения	Дети с дислипидемией после лечения	Р
	n=10	n=10	
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,22±0,65	3,78±0,66	н.д.
Железо, мкмоль/л	14,45±3,92	16,49±6,98	н.д.
Кальций, ммоль/л	2,24±0,16	2,38±0,75	н.д.
Фосфор, ммоль/л	1,43±0,21	1,63±0,26	н.д.
Билирубин, мкмоль/л	10,59±5,96	11,9±6,34	н.д.
Амилаза, ЕД/мл	83,55±37,54	100,26±63,21	н.д.
Щелочная фосфатаза, ЕД/мл	359,15±186,43	192,5±109,34	p<0,01

Таблица 8.
Динамика показателей ЭКГ у обследованных детей

группа показатель	Дети с дислипидемией до лечения	Дети с дислипидемией после лечения	Р
	n=10	n=10	
Норма	0	0	н.д.
Синусовая тахикардия	0	0	н.д.
Синусовая брадикардия	2	1	н.д.
Синусовая аритмия	7	9	н.д.
Другие нарушения ритма	1	0	н.д.
Мышечные изменения в миокарде	1	0	н.д.

Как следует из таблицы, ни один из обследуемых пациентов не имел нормальных показателей ЭКГ. Наблюдалась тенденция к нормализации показателей ЭКГ в процессе приема пребиотического комплекса Эубикор однако разница статистически недостоверна.

Заключение

То., полученные данные свидетельствуют о высокой частоте атерогенных дислипидемий при хроническом гастродуодените у детей обоих полов. Эти дислипидемии в сочетании с ожирением являются наиболее ранними признаками метаболического синдрома в детском возрасте, что требует обязательного исследования липидного спектра сыворотки крови у детей с ХГД.

Более низкий коэффициент атерогенности при лямблиозе у детей может быть связан с усилением кишечного транзита (диарея при лямблиозе) и снижении всасывания желчных кислот в кишечнике.

Полученные результаты также свидетельствуют об отчетливом усилении воспалительных и атрофических изменений СО 12-перстной кишки при увеличении коэффициента атерогенности у детей. Наши данные подтверждают взгляд на дислипидемию как на полиорганное заболевание и требуют включения в терапию хронического гастродуоденита в сочетании с нарушением липидного обмена средств, нормализующих липидный спектр сыворотки крови.

Пребиотический комплекс ЭУБИКОР при трехмесячном сроке применения положительно воздействует на липидный обмен и уменьшает синдром холестаза у детей. Препарат хорошо переносится, не дает побочных эффектов, не увеличивает уровень гликемии натощак и уровень амилазы в сыворотке крови.

Список литературы

1. В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Я. А. Лубашев, А. В. Дячук Применение зубикора в составе комплексной терапии больных неалкогольным стеатогепатитом для коррекции нарушений липидного и углеводного видов обмена / Журнал Медицинский альманах № 1, 2008 г.
2. Здоровье детей и подростков в Европейском регионе. Факты и цифры ЕРБ ВОЗ/06/05. Копенгаген, Бухарест, 12 сентября 2005 г.
3. Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм, 2004, №1.
4. Успенский Ю.П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения. Место лечебного питания в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения, связанных с метаболическим синдромом. // Клиническая диетология том №1, №1, 2004.
5. Cowin I., Emmett P. Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2000.- 24(3).- P. 330-339.
6. Lobstein T, Frelut M-L et.al. Prevalence of overweight among children in Europe // Obesity Reviews.-2003.- 4(4).- P. 195.
7. Manios Y., Kolotourou M., Moschonis G., Sur H., Keskin Y., Kocaoglu B., Hayran O. Macronutrient intake, physical activity, serum lipids and increased body weight in primary schoolchildren in Istanbul // Pediatr Int. – 2005.- 47(2). – P. 159-166.
8. Solano L., Velisquez E, Naddaf G. Lipid profile from low socioeconomic level preschool children // Acta Cient Venez.- 2003.- 54(4).- P.254-262.
9. Van Der Hulst R.R.W.J., Von Meyenfeldt M.F., Van Kreel B.K., Thunnissen F.B.J.M., Brummer R.J.M., Arends J.W., Soeters P.B. Gut Permeability, Intestinal Morphology and Nutritional Depletion // Nutrition.- 1998.- 14(1).- P. 1-6.