



Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 616.341-056.3:664.236]-085



ГУБСКАЯ Е.Ю., ЧИЧУЛА Ю.В., КУПЧИК Л.М.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ

Резюме. В статье приведены собственные данные исследования современных возможностей повышения эффективности лечения больных целиакией ($n = 41$). Все пациенты находились на аглиадиновой диете, тем не менее эффективность лечения расценивалась как неудовлетворительная. Благодаря использованию современных углеродных и водородных дыхательных тестов и диагностике синдрома чрезмерного бактериального роста, лактазной недостаточности и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, которые оказались причинами персистенции клинической симптоматики, были получены основания для их коррекции и достигнута полная ремиссия основного заболевания.

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — наиболее изученное на сегодняшний день заболевание тонкой кишки, распространенность которого, по данным Всемирной организации гастроэнтерологов (OMGE), составляет 1 % от общей популяции. Как известно, единственным методом лечения целиакии является безглютеновая (аглиадиновая) диета (БГД), основанная на полном исключении из рациона больного всех продуктов, содержащих основной белок злаков глютен. Целью назначения БГД является прекращение патологического аутоиммунного процесса в организме больного целиакией в ответ на исключение из рациона глютена, ведущее к постепенному восстановлению структуры пораженной слизистой оболочки тонкой кишки и далее — к исчезновению клинических проявлений заболевания, нормализации общего состояния больного и профилактике возможных осложнений [1]. При строгом и пожизненном следовании БГД успешно пролеченные больные становятся практически здоровыми.

Высокая эффективность безглютеновой диеты позволяет применять ее в монотерапии как единственный общепринятый метод лечения больных целиакией, при этом, как правило, не требуется дополнительного включения в комплексную терапию лекарственных препаратов. Поэтому традиционные попытки стартового (в комплексе с безглютеновой диетой) назначения лекарственных средств без соответствующих медицинских показаний (при отсутствии сопутствующих заболеваний) зачастую оказываются необоснованными. Однако имеющийся опыт ведения больных целиакией свидетельствует о том, что не во всех случаях врачам удается достичь полной ремиссии заболевания, что побуждает к дополнительному обследованию и — при выявлении причин — обоснованной и индивидуализированной коррекции назначаемой терапии.

© Губская Е.Ю., Чичула Ю.В., Купчик Л.М., 2014
© «Гастроэнтерология», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

Такими методами, позволяющими оптимизировать лечение больных глютеновой энтеропатией, на сегодняшний день являются дыхательные тесты, широко применяемые в клинике внутренней медицины, особенно в гастроэнтерологии. Углеродные дыхательные тесты давно известны и применяются для диагностики инфицированности *Helicobacter pylori* (тест с мочевиной), заболеваний поджелудочной железы (триглицеридный, амилазный), дезинтоксикационной функции печени (метацетиновый), для определения моторно-эвакуаторной функции желудка (октановый) и т.д. [2–5]. Применение водородных дыхательных тестов стало доступным несколько позднее, однако они также заняли достойное место в диагностике заболеваний органов пищеварения и широко используются для диагностики энтеропатий, дисахаридной недостаточности, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и т.д. [6].

Попытки применения водородных дыхательных тестов в диагностике целиакии предпринимались неоднократно [7, 8]. Это касалось различных тестов — с лактулозой, D-ксилозой, сорбитолом и т.д. Так, о раннем пике концентрации водорода при проведении дыхательного теста с лактулозой у больных с глютеновой болезнью сообщали Di Stefano M., Miceli E., Misaneli A. с соавт. [9]. Применение водородного теста с D-ксилозой с целью диагностики целиакии в разных возрастных группах описывалось в работах Casellas F., Sardi J., de Torres I. с соавт. [10]. В более ранних исследованиях Casellas F., de Torres I. и Malagelada J.R. было установлено, что этот тест может применяться для улучшения скрининга целиакии (а именно выявления последствий атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и мальабсорбции) [11]. Использование лактозного водородного дыхательного теста с целью оценки эффективности лечения целиакии исследовали Murphy M.S., Sood M., Johnson T. [12]. Tursi A., Brandimarte G., Giorretti G.M. сообщали о месте водородного теста с сорбитолом как в диагностике целиакии (поскольку последний отражает тяжесть атрофического повреждения слизистой оболочки тонкой кишки), так и для оценки эффективности безглютеновой диеты. Согласно результатам исследований этих авторов тест с сорбитолом отражает степень восстановления структуры слизистой оболочки на фоне диеты, а значит, может рекомендоваться в качестве простого, доступного метода оценки эффективности лечения [13, 14].

Целью работы стало изучение причин персистенции клинической симптоматики у больных целиакией, находящихся на безглютеновой диете 6 месяцев.

Материал и методы

В исследование был включен 41 больной целиакией, находившийся на безглютеновой диете 6 месяцев. Средний возраст включенных в исследование составил ($35,42 \pm 0,45$) года. Женщины преобладали над мужчинами в соотношении 1,6 : 1.

У всех больных отмечалась положительная динамика лечения: клинически — улучшение общего состояния, уменьшение частоты дефекации, тенденция к

нормализации стула (снижение частоты опорожнения кишечника до 3,5 раза в день) при отсутствии полностью сформированного стула (преимущественно кашицеобразный, тенденция к полифекалии, стеаторея), стабилизация массы тела, повышение ИМТ, у 30 % сохранялась рецидивирующая боль в животе, вздутие, флатуленция; лабораторно — нормализация или снижение титров антител (к тканевой транслугтаминазе (ТТГ), комплексный тест с определением антител к дезаминированным пептидам глиадина в комплексе с тканевой транслугтаминазой — ДПГ/ТТГ)) не менее чем в три раза. Таким образом, сохраняющаяся симптоматика и отсутствие полной лабораторной ремиссии (нормализации титров серологических биомаркеров целиакии) не позволяли расценивать результаты лечения как удовлетворительные и побуждали к выявлению причин.

Включенные в исследование пациенты подразделились на две группы. Группа 1 (n = 17) была представлена пациентами, субъективно отмечавшими положительную динамику лечения с достоверным улучшением общего состояния, однако без полной клинической ремиссии. Группа 2 (n = 24) — пациенты с неудовлетворительными результатами лечения, отсутствием клинического эффекта от лечения или слабой позитивной динамикой на фоне БГД.

Программа исследования предусматривала проведение двух основных этапов:

1) оценка комплайенса пациентов и их рациона питания (посредством анализа пищевых дневников) с целью выявления нарушения безглютеновой диеты как основной причины персистенции клинической симптоматики;

2) выявление других причин персистенции симптоматики, а именно: внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), лактазной недостаточности (ЛН) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при помощи современных углеродных и водородных дыхательных тестов.

С целью диагностики ВНПЖ выполнялся C^{13} -триглицеридный дыхательный тест. Методика теста состоит в том, что не менее чем на 72 часа до исследования прекращается прием ферментных препаратов. Процедура проводится утром натощак. Испытуемый делает первый выдох в герметичный пластиковый мешок. После этого съедается так называемый пробный завтрак, состоящий из 100 г белого хлеба, сливочного масла в пересчете 0,25 г/кг массы тела, в которое предварительно добавлялись C^{13} -меченные триглицериды из расчета 4 мг/кг веса больного. Последующие пробы выдыхаемого воздуха собираются в мешочки каждые 30 минут на протяжении 6 часов и далее анализируются на инфракрасном спектрометре фирмы IRIS. Показатели максимальной концентрации, регистрируемой между 150-й и 210-й минутами теста, выше 8 %, так же как и кумулятивная доза выделенного $^{13}CO_2$ выше 23 % за весь период исследования, свидетельствуют о нормальной экзокринной функции поджелудочной железы. Максимальная концентрация $^{13}CO_2$, регистрируемая после 210-й минуты (в нашем исследова-

нии — на (271 ± 16) мин), при нормальной кумулятивной дозе $^{13}\text{CO}_2$ свидетельствует о латентной ВНПЖ. Сниженная максимальная концентрация $^{13}\text{CO}_2$, составившая $(4,7 \pm 1,4)$ % и регистрируемая между 150-й и 210-й минутами теста, при сниженной кумулятивной дозе выделенного $^{13}\text{CO}_2$ ($(18,1 \pm 5,9)$ %) свидетельствует об умеренной ВНПЖ. Снижение максимальной концентрации до $(4,8 \pm 1,3)$ %, регистрируемой на (275 ± 27) мин, при кумулятивной дозе $(16,7 \pm 3,5)$ % свидетельствует о выраженной ВНПЖ.

Для диагностики лактазной недостаточности и СИБР в тонкой кишке мы использовали водородные дыхательные тесты (анализатор Micro H_2 -meter) — тест с лактозой и D-ксилозой соответственно. Принцип проведения водородных тестов состоит в том, что водород, образованный в кишечнике его микрофлорой, включается в состав кишечных газов. По концентрации водорода в выдыхаемом воздухе можно судить о составе кишечной флоры и различных нарушениях тонкокишечного расщепления и всасывания [18–20]. Натощак концентрация водорода низкая (0,24 мл/мин), после приема пищи его выработка возрастает в 7–20 раз [15–17]. Приблизительно 15 % образовавшегося водорода после всасывания в кровь выделяется легкими. Для проведения водородных дыхательных тестов мы использовали методики [19, 20], базирующиеся на определении концентрации водорода в воздухе, выдыхаемом исследуемым, до и после специальной пищевой нагрузки.

Диагностика лактазной недостаточности (тест с лактозой) основана на том, что лактоза, поступая в кишечник под воздействием бактерий, способствует дополнительному выделению водорода, который после всасывания также проникает в кровь, а далее с газами доходит до легких и выдыхается. Повышение концентрации лактозы в выдыхаемом воздухе выше 20 ppm от исходной свидетельствует о наличии мальабсорбции лактозы [20]. Для диагностики СИБР использовался дыхательный тест с D-ксилозой. Интерпретация результатов: тест с D-ксилозой считался позитивным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом пациентом воздухе на 20 ppm от исходного за 40–60 минут и свидетельствовал о наличии СИБР в тонкой кишке.

Результаты

В группе 1 ($n = 17$) (больные с неполной клинической ремиссией) результаты серологического анализа позволили разделить пациентов на подгруппы: 1А ($n = 8$) — пациенты с повышенными титрами антител (серопозитивные (СПП)) и 1Б ($n = 9$) — больные с полной нормализацией серологических показателей (серонегативные пациенты (СНП)) (рис. 1).

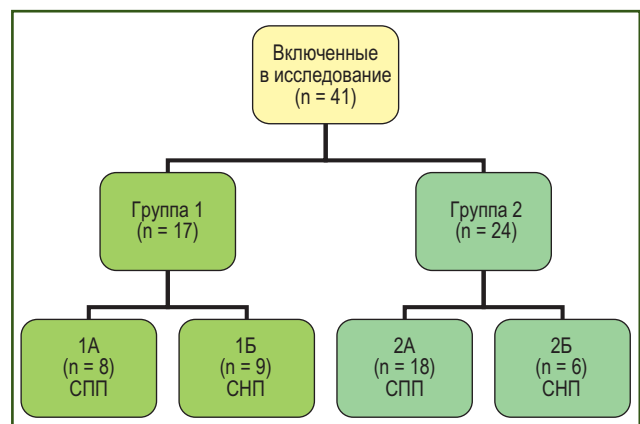
В подгруппе 1А проведен анализ причин персистенции клинической симптоматики, который свидетельствовал о периодических нарушениях диеты и/или контаминации продуктов глютеном (на основании анализа пищевых дневников), что привело к отсутствию нормализации титров антител на фоне получаемого лечения. Анализ рациона больных подгруппы 1Б свидетельствовал о четком следовании диете, что

подтверждалось показателями иммунологического ответа и полной нормализацией титров антител. Больные подгруппы 1Б имели высокий комплаенс, четко соблюдали рекомендации, однако полная ремиссия за период наблюдения достигнута не была.

В группе 2 ($n = 24$) (больные с неудовлетворительными результатами лечения) существенной клинической динамики за период наблюдения не отмечалось как по результатам объективного обследования больных, так и по их субъективным оценкам. Группа 2 также — в зависимости от динамики иммунологического ответа на лечение — разделилась на две подгруппы. У 6 пациентов (25 %, подгруппа 2Б) достигнуто полное восстановление титров антител, тогда как 18 больных оставались серопозитивными (подгруппа 2А) (рис. 1).

Как видно на рис. 1, в обеих группах включенных в исследование больных целиакией нами была выявлена одинаковая закономерность распределения на подгруппы, а именно: зависимость результатов лечения от комплаенса, выполнения требований аглиадиновой диеты и, как следствие, нормализации титров антител. 26 больных из общей группы включенных в исследование (63,4 %) нарушали диету, что и было главной причиной персистенции клинической симптоматики. Полученные результаты соответствуют современным представлениям о возможности достижения положительного иммунологического ответа и восстановления титров антител только в ответ на полное исключение из рациона питания глютена [1], а сама по себе безглютеновая диета является основным, решающим фактором достижения полного клинико-лабораторного восстановления. 15 (36,6 %) обследованных (подгруппы 1Б и 2Б) диету не нарушали, что подтверждалось серологической ремиссией.

Поэтому первым этапом коррекции персистенции клинической симптоматики у больных целиакией подгрупп 1А и 2А ($n = 26$) стала собственно коррекция диеты на основании пересмотра пищевых дневников и



Примечания: СПП — серопозитивные пациенты; СНП — серонегативные пациенты.

Рисунок 1 — Распределение больных целиакией с персистенцией клинической симптоматики в зависимости от серологического ответа на лечение

поиска возможных источников контаминации продуктов глютенем. В результате пересмотренных диетических рекомендаций у 9 (34,6 %) пациентов за 3 месяца лечения полностью нормализовались титры антител, исчезли жалобы, что свидетельствовало о достижении полной клинико-лабораторной ремиссии. У 17 (65,4 %) больных в результате коррекции диеты титры антител также нормализовались, однако полной клинической ремиссии достичь все же не удалось (клиническая симптоматика сохранялась) (рис. 2).

Таким образом, в процессе исследования нами был сделан вывод о том, что нарушение диеты является первой, но не единственной причиной персистенции клинической симптоматики у больных целиакией и необходим поиск других причин. Для решения этого вопроса мы условно объединили пациентов первого и второго этапов исследования, сформировав группу серонегативных пациентов (n = 32), включившую в себя 15 серонегативных пациентов (подгруппы 1Б и 2Б), не нарушавших диету и выявленных на первом этапе исследования, и 17 СНП с персистенцией симптоматики, сохранявшейся, несмотря на коррекцию безглютеновой диеты и восстановление титров антител.

Нами было сделано предположение о том, что возможными причинами персистенции клинической симптоматики у СНП могли бы быть внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лактазная недостаточность и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Диагностика перечисленной патологии осуществлялась при помощи C¹³-триглицеридного углеродного и водородных дыхательных тестов с лактозой и D-ксилозой согласно методикам, описанным выше.

В результате поведенного исследования установлено, что 6 больных (19 %) имели внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, верифицированную по результатам C¹³-триглицеридного дыхательного теста. В результате проведения водородного теста с лактозой лактазная недостаточ-

ность выявлена у 15 (47 %) обследованных. СИБР диагностирован у 5 (16 %) больных. У двух больных данной группы выявлена комбинация тяжелой ВНПЖ и СИБР в тонкой кишке, что и было объективной причиной отсутствия эффекта от аглиадиновой диеты в монотерапии (рис. 3)

Коррекция выявленных в процессе исследования сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (назначение ферментных препаратов в адекватных дозах, безлактозная диета в комплексе с назначением препаратов лактазы и санация тонкой кишки рифаксиминем в стандартных дозах) позволила достичь полной клинической ремиссии в течение одного месяца лечения.

Обсуждение результатов и выводы

В результате проведенной работы нами были исследованы причины персистенции клинической симптоматики у 41 больного целиакией, находившегося на безглютеновой диете в течение 6 месяцев. Установлено, что основной причиной недостаточной эффективности лечения является нарушение безглютеновой диеты, выявленное у 63,4 % обследованных. Пересмотр диеты позволил достичь полной серологической ремиссии у всех пациентов, однако полная клиническая ремиссия была достигнута только у 34,6 %. При помощи современных дыхательных тестов нами проведен анализ других причин персистенции клинической симптоматики. В результате установлено, что причинами отсутствия полной ремиссии у больных целиакией также являются ВНПЖ (19 %), СИБР в тонкой кишке (16 %), лактазная недостаточность (47 %) и комбинация ВНПЖ с СИБР.

Таким образом, включение в комплексное обследование больных целиакией дыхательных тестов (C¹³-триглицеридного, водородного с лактозой и D-ксилозой) может значительно улучшить результаты лечения и сократить сроки наступления клинической ремиссии.

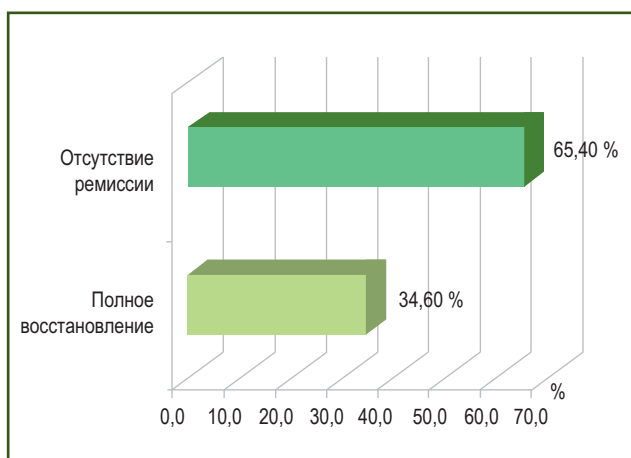


Рисунок 2 — Результаты коррекции диеты у больных целиакией с персистенцией клинической симптоматики (n = 26)

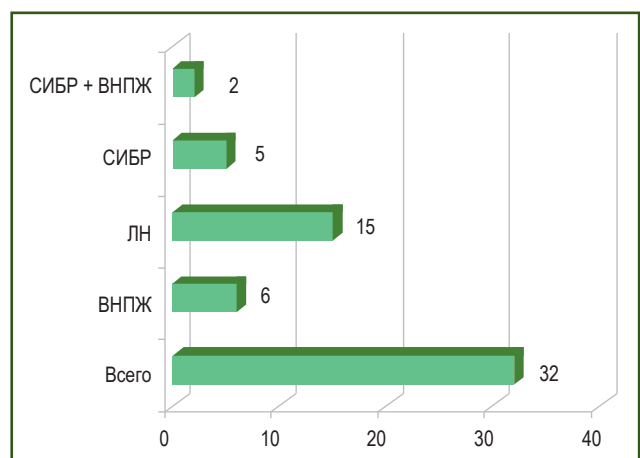


Рисунок 3 — Структура выявленных причин персистенции клинической симптоматики у серонегативных больных целиакией (n = 32)

Список литературы

1. Rostom A. American gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease / A. Rostom, J.A. Murray, M.F. Kagnoff // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 131. — P. 1981-2002.
2. Передерий О.В. Дыхательные тесты в гастроэнтерологии / О.В. Передерий // *Лабораторная диагностика*. — 1998. — № 3. — С. 48-50.
3. Чичула Ю.В. Порівняльна оцінка діагностичних методів визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.36 / Ю.В. Чичула. — Івано-Франківськ, 2005.
4. Дударь Л.В. Коррекция антитоксической функции печени в амбулаторных условиях при хронических диффузных заболеваниях печени / Л.В. Дударь, В.В. Чернявский // *Здоров'я України*. — 2006. — № 3. — С. 53.
5. Ткач С.М. ¹³C-октаноевый дыхательный тест в диагностике дисмоторной функциональной диспепсии и оценке эффективности лечения ее мотилиумом / С.М. Ткач, А.Н. Кожевников, В.Г. Передерий // *Сучасна гастроентерологія*. — 2002. — № 1 (7). — С. 16-18.
6. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, А.К. Сизенко, О.В. Швеца // *Сучасна гастроентерологія*. — 2010. — № 4 (54). — С. 26-33.
7. H₂-breath tests for the diagnosis of celiac disease / A. Tursi, Giovanni Brandimante, G.M. Giorretti [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97 (10). — P. 2679-2680.
8. LAYER P. Intestinal function tests / P. Layer // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 2005. — Vol. 94 (37).
9. Fermentation of endogenous substrates in responsible for increased fasting breath hydrogen levels in celiac disease / M. Di Stefano, E. Miceli, A. Missanelli [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 143 (3). — P. 163-168.
10. Hyrdogen breath test with d-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in the ither age groups /

- F. Casellas, J. Sardi, I. de Torres, J.R. Malagelada // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46 (10). — P. 2201-2205.
11. Castellás F. Improved screening for intestinal villous atrophy by d-xylose breath test / F. Castellás, I. de Torres, J.R. Malagelada // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — P. 18-22.
12. Murphy M.S. Use the lactose H₂-breath test to monitor mucosal healing in celiac disease / M.S. Murphy, M. Sood, T. Johnson // *Acta Paediatr.* — 2002. — Vol. 91 (2). — P. 141-144.
13. Tursi A. Sorbitol H₂-test versus anti-endomysium antibodies to assess histological recovery after gluten-free diet in celiac disease / A. Tursi, G. Brandimarte, G.M. Giorretti // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 24 (12). — P. 846-850.
14. Effectiveness sorbitol H₂-breath test in detection histological damage among relatives of coeliacs / A. Tursi, G. Brandimarte, G.M. Giorretti, C.D. Inofchingolo // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38 (7). — P. 727-731.
15. Парфенов А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. — М.: Триада-Х, 2002. — 744 с.
16. Водородный тест: диагностические возможности при заболеваниях кишечника / Н.Ю. Лорие, А.В. Петраков, А.И. Парфенов [и др.] // *Клин. мед.* — 1990. — № 9. — С. 87-90.
17. Диагностические возможности определения водорода в выдыхаемом воздухе — нового функционального теста при заболеваниях кишечника / А.С. Логинов, Н.Ю. Лорие, А.И. Парфенов [и др.] // *Тер. арх.* — 1991. — № 2. — С. 74-76.
18. Ambrecht U. Anwendungs-möglichkeiten und Grenzen des H₂-atemtest in der gastroenterologischen Diagnostik / U. Ambrecht, R.W. Stockbrugger // *Z. Gastroent.* — 1989. — Suppl. 7. — № 27. — P. 361-395.
19. Hydra. Hydrogen Breath Analysis Software: Micro Medical. User manual. — 2005. — 061-08 revised. — 50 p.
20. Micro H₂ meter: Operating manual. — 2006. — 061-03, issue 1.4. — 18 p.

Получено 25.02.14 ■

Губська О.Ю., Чичула Ю.В., Купчик Л.М.
Національний медичний
університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Gubskaya Ye.Yu., Chichula Yu.V., Kupchik L.M.
National Medical University named by A.A. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

ВИКОРИСТАННЯ ДИХАЛЬНИХ ТЕСТІВ З МЕТОЮ ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ

Резюме. У статті наведені власні дані дослідження сучасних можливостей підвищення ефективності лікування хворих на целиацію (n = 41). Усі пацієнти знаходилися на аглідиновій дієті, проте ефективність лікування розцінювалася як незадовільна. Завдяки використанню сучасних вуглецевих та водневих дихальних тестів та діагностиці синдрому надмірного бактеріального росту, лактазної недостатності та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, що виявилися причинами персистенції клінічної симптоматики, були отримані підстави для їх корекції та досягнута повна ремісія основного захворювання.

BREATH TESTS APPLICATION IN ORDER TO IMPROVE THE OUTCOMES OF TREATMENT FOR CELIAC DISEASE

Summary. The article presents data from an own study on modern opportunities to improve the effectiveness of treatment of patients with celiac disease (n = 41). All patients were on a gluten-free diet, nonetheless effectiveness of treatment was regarded as unsatisfactory. Due to the use of modern carbon and hydrogen breath tests and diagnosis of bacterial overgrowth syndrome, lactase deficiency and exocrine pancreatic insufficiency, which were the causes for the persistence of clinical symptoms, we obtained reasons for their correction and achieved a complete remission of the underlying disease.