

Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника

А.И. ПАРФЕНОВ, О.В. АХМАДУЛЛИНА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Н.И. БЕЛОСТОЦКИЙ, М.В. КИРОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ, С.В. БЫКОВА

ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выяснение роли кишечных карбогидраз (глокоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний кишечника (ФЗК).

Материалы и методы. Обследовали 74 больных ФЗК в возрасте от 18 до 50 лет (36 мужчин и 38 женщин). Согласно Римским критериям IV (2016 г.) у 21 установлен синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи, у 33 — функциональная диарея (ФД), у 6 — СРК с преобладанием запоров, у 4 — функциональный запор (ФЗ) и у 10 — СРК смешанного типа. Активность карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) исследовали по методу Далквиста в модификации Триндера в биоптатах двенадцатиперстной кишки, полученных во время эзофагогастродуоденоскопии.

Результаты. Лактазная недостаточность выявлена в 87,8%, мальтазная — у 48,6%, сахаразная — у 51,3%, недостаточность глокоамилазы — у 85,1% больных. Активность всех ферментов оказалась сниженной у 23 (31,1%) пациентов с ФЗК, недостаточность 1—3 карбогидраз выявлена у 47 (63,5%). Нормальная активность ферментов установлена у 4 (5,4%) больных.

Заключение. У большинства обследованных больных с ФЗК кишечные симптомы обусловлены уменьшением активности карбогидраз СОТК. Следовательно, более точным диагнозом следует считать дисахаридазную недостаточность, ассоциированную с установленным повреждающим агентом (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, острые кишечные инфекции и т.д.).

Ключевые слова: функциональные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея, функциональный запор, дисахаридазная недостаточность, лактазная недостаточность, сахаразная недостаточность, мальтазная недостаточность, недостаточность глокоамилазы.

Disaccharidase deficiency and functional bowel diseases

A.I. PARFENOV, O.V. AKHMADULLINA, E.A. SABELNIKOVA, N.I. BELOSTOTSKY, M.V. KIROVA, S.G. KHOMERIKI, S.V. BYKOVA

Moscow Clinical Research-and-Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To elucidate the role of intestinal carbohydrases (glucoamylase, maltase, sucrose, and lactase) in the etiology and pathogenesis of functional bowel diseases (FBD).

Subjects and methods. 74 patients (36 men and 38 women) aged 18 to 50 years with FBD were examined. According to Rome IV criteria (2016), there was diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in 21 patients, functional diarrhea (FD) in 33, constipation-predominant IBS in 6, functional constipation (FC) in 4, and mixed IBS in 10. The activity of carbohydrases in the small intestine mucosa (SIM) was investigated by the Dahlquist method modified by Trinder in the duodenal biopsy specimens obtained during esophagogastroduodenoscopy.

Results. Lactase deficiency was identified in 87.8% of the patients; maltase deficiency in 48.6%; sucrose deficiency in 51.3%; and glucoamylase deficiency in 85.1%. The activity of all the investigated enzymes was reduced in 23 (31.1%) patients with FBD; deficiency of 1—3 carbohydrases was found in 47 (63.5%). Normal enzymatic activity was established in 4 (5.4%) patients.

Conclusion. In the majority of patients with FBD, the intestinal symptoms are caused by the decreased activity of SIM carbohydrases. Therefore, disaccharidase deficiency associated with an established damaging agent (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, acute intestinal infections, etc.) should be considered to be a more precise diagnosis.

Keywords: functional bowel diseases, irritable bowel syndrome, functional diarrhea, functional constipation, disaccharidase deficiency, lactase deficiency, sucrose deficiency, maltase deficiency, glucoamylase deficiency.

ИРБ — избыточный рост бактерий
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОКИ — острые кишечные инфекции
СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки
СРК — синдром раздраженного кишечника
СРКд — СРК с преобладанием диареи
СРКз — СРК с преобладанием запоров

СРКст — СРК смешанного типа
ТК — тонкая кишка
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФД — функциональная диарея
ФЗ — функциональный запор
ФЗК — функциональные заболевания кишечника
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Функциональные заболевания кишечника — ФЗК (синдром раздраженного кишечника — СРК, функциональная диарея — ФД и функциональный запор — ФЗ)

встречаются, по данным многочисленных исследований, выполненных в разные годы, у 15—20% населения экономически развитых стран. В недавно опубликованных ма-

териалах Римского консенсуса IV (2016 г.) подтверждено положение, что ФЗК возникают в результате сложных влияний центральной нервной системы, измененной кишечной микрофлоры и иммунной системы на висцеральную чувствительность и двигательную функцию кишечника [1]. Согласно консенсусу клинический симптомокомплекс ФЗК включает нарушения частоты и консистенции стула в сочетании (или без) с болью в животе, связанной с дефекацией [2]. Среди других жалоб, которые предъявляют пациенты с ФЗК, преобладают повышенное газообразование, урчание и вздутие живота. Однако эти же клинические симптомы наблюдаются и при нарушениях кишечного пищеварения, обусловленных дефицитом ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) [3].

Поэтому целью нашего исследования явилось выяснение роли кишечных карбогидраз (лактазы, глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы) в этиологии и патогенезе ФЗК.

Материалы и методы

Обследовали 74 больных (36 и мужчин и 38 женщин) возраст 18—50 лет. Критериями включения служили симптомы ФЗК, соответствующие Римскому консенсусу IV 2016 г. В зависимости от особенностей клинической картины у 21 обследованного установлен СРК с преобладанием диареи (СРКд), у 33 — функциональная диарея (ФД), у 6 — СРК с преобладанием запоров (СРКз), у 4 — функциональный запор (ФЗ) и у 10 — СРК смешанного типа (СРКст). Критериями исключения служили «тревожные симптомы» (кровотечения из прямой кишки, резкое снижение массы тела, анемия, лихорадка, ночная симптоматика, начало болезни в возрасте старше 50 лет) и симптомы первичной (врожденной) патологии пищеварения и всасывания.

Продолжительность заболевания у 11 (14,9%) составила от 6 мес до 1 года, у 35 (47,3%) — от 1 года до 5 лет, у 12 (16,2%) — от 5 до 10 лет и у 16 (21,6%) — от 10 до 23 лет. Таким образом, у 58 (78,4%) из 74 больных длительность болезни не превышала 10 лет.

Из возможных факторов риска развития заболевания 18 (24,3%) больных отметили связь с перенесенными кишечными инфекциями, 9 (12,1%) — с грубыми нарушениями режима и характера питания, 5 (6,7%) — с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или антибиотиков. Связь со стрессовыми ситуациями заметили 28 (37,9%) пациентов. В то же время 14 (19%) не смогли связать появление симптомов с какими-либо факторами.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В 1-ю группу мы включили 54 пациента с диареей (СРКд + ФД), во 2-ю группу — 10 пациентов с запорами (СРКз + ФЗ) и в 3-ю группу — 10 пациентов с СРКст.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли переносимости пищевых продуктов, их влиянию на формирование желудочно-кишечных симптомов. Лабораторные и инструментальные

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Симптом	Группа больных		
	1-я (n=54)	2-я (n=10)	3-я (n=10)
Запоры	0	10 (100)	2 (20)
Кашицеобразный стул	34 (62,9)	0	5 (50)
Водянистый стул	12 (22,2)	0	0
Смена запоров и поносов	38 (70,3)	0	8 (80)
Частота стула:			
1—5 раз в сутки	49 (90,7)	0	10 (100)
6—10 раз в сутки	4 (7,4)	0	0
более 10 раз в сутки	1 (1,8)	0	0
Боли в брюшной полости	35 (64,8)	8 (80)	9 (90)
Слабость	14 (25,9)	2 (20)	1 (10)
Урчание в животе	38 (70,3)	8 (80)	10 (100)
Вздутие живота	29 (53,7)	6 (60)	9 (90)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4, 5: данные представлены в виде абсолютного числа больных, в скобках процент.

исследования проводили в объеме стандартов и алгоритмов диагностики ФЗК. Инструментальные исследования, помимо рентгеноскопии тонкой кишки (ТК), колоноскопии, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, включали также эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией (3—5 фрагментов) СОТК, полученной из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Выполняли биохимическое исследование активности кишечных (мембранных) карбогидраз и гистологическую оценку слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В гистологических препаратах оценивали высоту кишечных ворсин, глубину крипт и их соотношение. В препаратах, окрашенных PAS-реакцией, оценивали состояние щеточной каймы энтероцитов. Обращали внимание на присутствие в эпителии бокаловидных клеток и межэпителиальных лимфоцитов, а также панетовских клеток в глубине крипт.

Методика определения карбогидраз. Активность карбогидраз, расщепляющих лактозу, крахмал и солод, определяли по методу А. Далквиста [4]. Исследование проводили в два этапа, на первом этапе осуществляли гидролиз субстрата. Освободившуюся глюкозу определяли по методу Триндера с помощью спектрофотометра [5]. Биоптаты помещали в изотонический раствор натрия хлорида, гомогенизировали и выполняли три последовательные ферментативные реакции. Первая из них заключалась в гидролизе дисахаридов, вторая — в окислении образующейся глюкозы при участии глюкозооксидазы до образования глюконовой кислоты и перекиси водорода. В третьей реакции атомарный кислород, освобождающийся из перекиси водорода под действием пероксидазы, реагируя с фенолом и 4-аминоантипирином, образует хинонимин (реакция Триндера), окрашивая раствор в красный цвет. Об активности дисахаридаз судили по интенсивности окраски, которую измеряли на спектрофотометре длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражали в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани·мин).

В контрольную группу включили 20 практически здоровых лиц в возрасте 23—47 лет, обследовавшихся в порядке углубленной диспансеризации. Условием включения в эту группу служи-

Контактная информация:

Парфенов Асфальд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; 111123 Москва, ул. Шоссе энтузиастов, 86; тел.: +7(495)304-3014; e-mail: asfold@mail.ru

Сведения об авторах:

Ахмадулина Ольга Валентиновна — м.н.с. отделения невоспалительной патологии кишечника

Сабельникова Елена Анатольевна — д.м.н., зам. директора по научной работе

Белостоцкий Николай Игоревич — д.м.н., с.н.с. лаб. доклинических методов исследования

Кирова Марина Владимировна — к.м.н., н.с. лаб. визуальных методов исследования

Хомерики Сергей Германович — д.м.н., проф., зав. лаб. патоморфологии

Быкова Светлана Владимировна — к.м.н., зав. отделением невоспалительной патологии кишечника

Таблица 2. Клинические симптомы непереносимости углеводов и частота их развития у больных ФЗК

Симптом	Непереносимость продуктов, содержащих углеводы		
	картофельный крахмал	сахар	молоко и молочные продукты
Метеоризм	16 (21,6)	6 (8,1)	6 (8,1)
Урчание в животе	30 (40,5)	17 (22,97)	28 (37,8)
Жидкий стул	7 (9,5)	4 (5,4)	20 (27)
Всего	35 (47,3)	20 (27)	36 (48,6)

ло отсутствие у них симптомов непереносимости пищевых продуктов и заболеваний органов пищеварения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Для определения статистической значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применяли критерий *t* Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки данных, не отвечающих нормальному распределению, использовали непараметрические методы с применением критерия Манна—Уитни, Крускала—Уоллиса и χ^2 .

Результаты

При сборе анамнеза и жалоб установлено, что кишечные симптомы у большинства больных связаны с употреблением в пищу продуктов, содержащих углеводы. В табл. 2 отражена частота развития клинических симптомов, связанных с непереносимостью продуктов, которые содержат крахмал, сахар, молоко.

Наиболее часто метеоризм, диарея и боли в животе появлялись после употребления продуктов, содержащих молоко (48,6%) и картофельный крахмал (47,3%) реже — сахар (27%).

Рентгенологические и эндоскопические исследования подтвердили отсутствие патологических изменений кишечника и других органов пищеварения у больных, что соответствует критериям ФЗК.

Гистологическое исследование биоптатов СОТК проведено всем обследованным. У большинства больных соотношение высоты ворсин и глубины крипт оказалось больше 3:1, а число межэпителиальных лимфоцитов не превышало 20 на 100 энтероцитов. Контуры щеточной каймы были четкими, а в глубине крипт выявлялось много панетовских клеток. Инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами и плазмочитами была слабо или умеренно выражена. Все это позволяло исключить патогистологические признаки болезней ТК, хотя и давало ос-

нование в ряде случаев интерпретировать эти изменения как слабовыраженный неактивный дуоденит.

Результаты исследования карбогидраз представлены в табл. 3.

У лиц контрольной группы активность лактазы в среднем составила $57,6 \pm 27,7$ нг глюкозы/мг ткани·мин и изменялась в пределах от 17 до 148 нг глюкозы/мг ткани·мин; активность глюкоамилазы в среднем составила $618,5 \pm 315,7$ нг глюкозы/мг ткани·мин и изменялась в пределах от 100 до 1571 нг глюкозы/мг ткани·мин. Активность мальтазы находилась в пределах от 558 до 1323 нг/глюкозы/мг ткани·мин и в среднем составила $852,3 \pm 248,5$ нг глюкозы/мг ткани·мин, сахаразы — от 91 до 348 нг/глюкозы/мг ткани·мин и в среднем составила $176,2 \pm 77,1$ нг глюкозы/мг ткани·мин. Эти показатели приняты нами за норму.

Активность ферментов у больных варьировала в значительных пределах, но в среднем во всех группах оказалась значительно ниже нормы. Следует отметить, что наиболее выраженное снижение активности глюкоамилазы, сахаразы и лактазы выявлено у больных с диареей. Активность сахаразы имела большую тенденцию к нормальным показателям по сравнению с другими ферментами. В группе больных с запорами у 6 активность карбогидраз была нормальной, у 4 — сниженной. У 2 из них диагноз СРКст подтверждался появлением метеоризма при употреблении продуктов, содержащих углеводы, а у 2 больных с глюкоамилазной и лактазной недостаточностью — появлением боли в животе и жидким стулом. У одного пациента с недостаточностью всех исследованных ферментов наблюдалось снижение массы тела на протяжении 5 лет на 15 кг. В то же время у всех больных независимо от показателей активности ферментов отмечались боли либо дискомфорт в животе разной степени интенсивности.

В табл. 4 приведены сведения о частоте снижения ферментативной активности у обследованных больных.

Наиболее часто у больных ФЗК снижалась активность лактазы (87,8%) и глюкоамилазы (85,1%). Активность мальтазы и сахаразы снижалась реже, примерно с одинаковой частотой во всех 3 группах. Снижение активности всех исследованных карбогидраз отмечено у 31,1% больных ФЗК, а нормальная активность всех типов карбогидраз — лишь у 4 (5,4%).

Мы провели корреляционный анализ зависимости активности ферментов от длительности клинических проявлений заболевания в наиболее многочисленной 1-й группе больных ФЗК с диареей. Обнаружена умеренная положительная корреляция между активностью мальтазы

Таблица 3. Активность карбогидраз в СОТК у больных ФЗК и лиц контрольной группы

Группа	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани · мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
Контрольная (n=20)	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,64
1-я (n=54)	160,5±177,0*	641,4±659,1	64,6±61,1*	12,9±13,7*
2-я (n=10)	259,7±369,4*	590,4±301,5*	143,2±191,7**	40,1±56,0**
3-я (n=10)	180,8±80,2*	570,2±294,1*	66,2±36,1*	18,2±26,9*

Примечание. Различия статистически значимы * — $p < 0,01$ — при сравнении с контрольной группой; ** — $p < 0,05$ — при сравнении с контрольной группой (статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни).

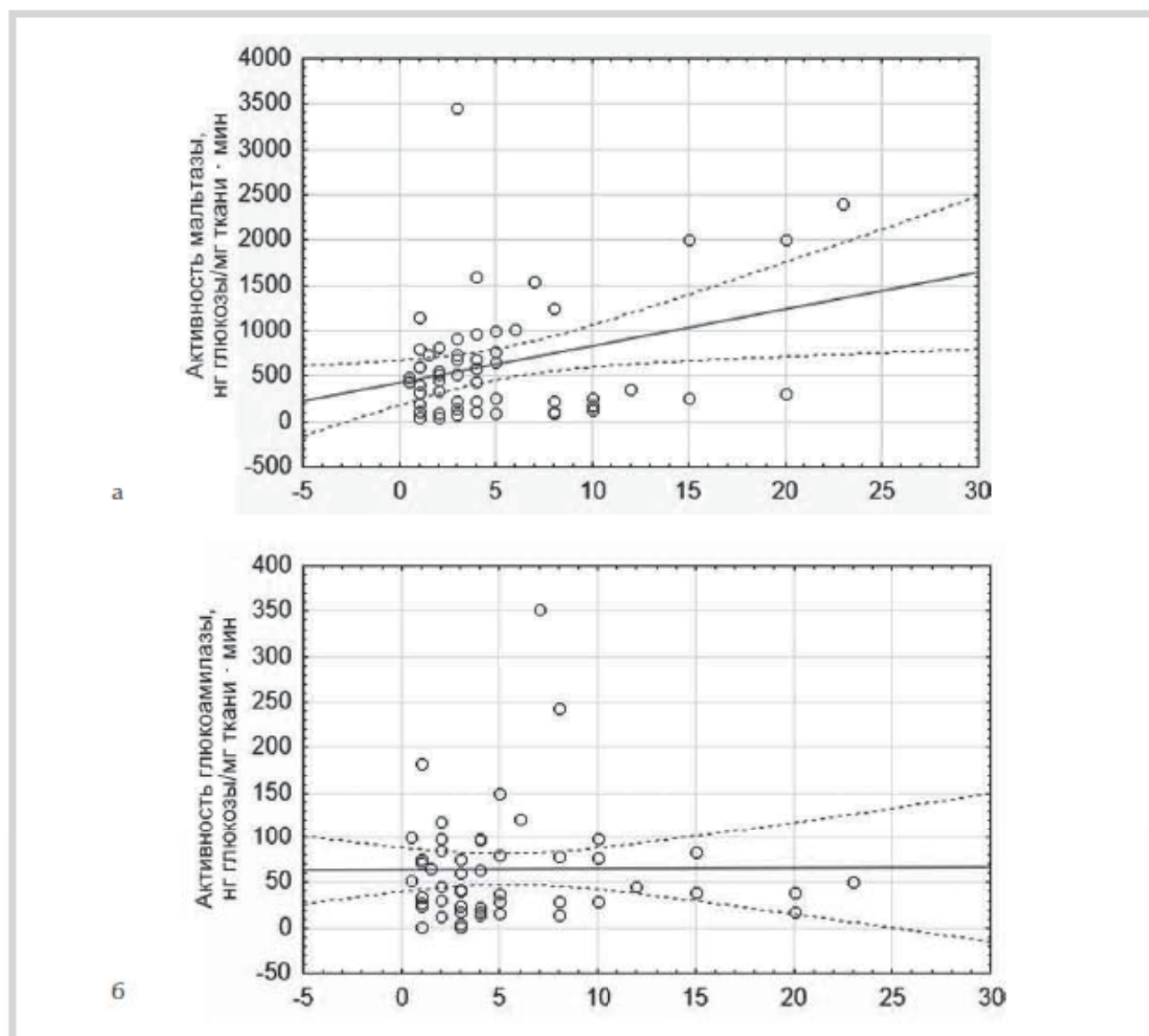


Рис. 1. Корреляция активности мальтазы (а), глюкоамилазы (б), сахаразы (в) и лактазы (г) и длительности заболевания.

Таблица 4. Частота снижения активности карбогидраз в группах больных ФЗК

Группа больных	Снижение активности карбогидраз				
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза	все карбогидразы
1-я (n=54)	45 (83,3)	28 (51,8)	28 (51,8)	51 (94,4)	18 (33,3)
2-я (n=10)	8 (80)	4 (40)	5 (50)	6 (60)	3 (30)
3-я (n=10)	10 (100)*	4 (40)*	5 (50)*	8 (80)*	2 (20)
Всего (n=74)	63 (85,1)	36 (48,6)	38 (51,3)	65 (87,8)	23 (31,1)

Примечание. * — $p > 0,05$, при сравнении между тремя группами (статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического критерия Крускала–Уоллиса).

и длительностью болезни: $r=0,3172$; $p=0,019$ (рис. 1, а). Взаимосвязи с другими ферментами выявить не удалось: для глюкоамилазы $r=-0,05737$; $p=0,67$ (см. рис. 1, б), для сахаразы $r=0,00855$; $p=0,95$ (см. рис. 1, в), для лактазы $r=-0,18078$ $p=0,190$ (см. рис. 1, г). Следовательно, можно предположить, что у длительно болеющих пациентов не происходит восстановления активности карбогидраз, ис-

ключение составляет мальтаза, которая является наиболее стабильной и со временем быстрее всех восстанавливает свою активность.

Во 2-й и 3-й группах больных (СРКст и ФЗ) определить корреляции не представлялось возможным из-за малочисленности групп и значительного разнообразия показателей активности ферментов.

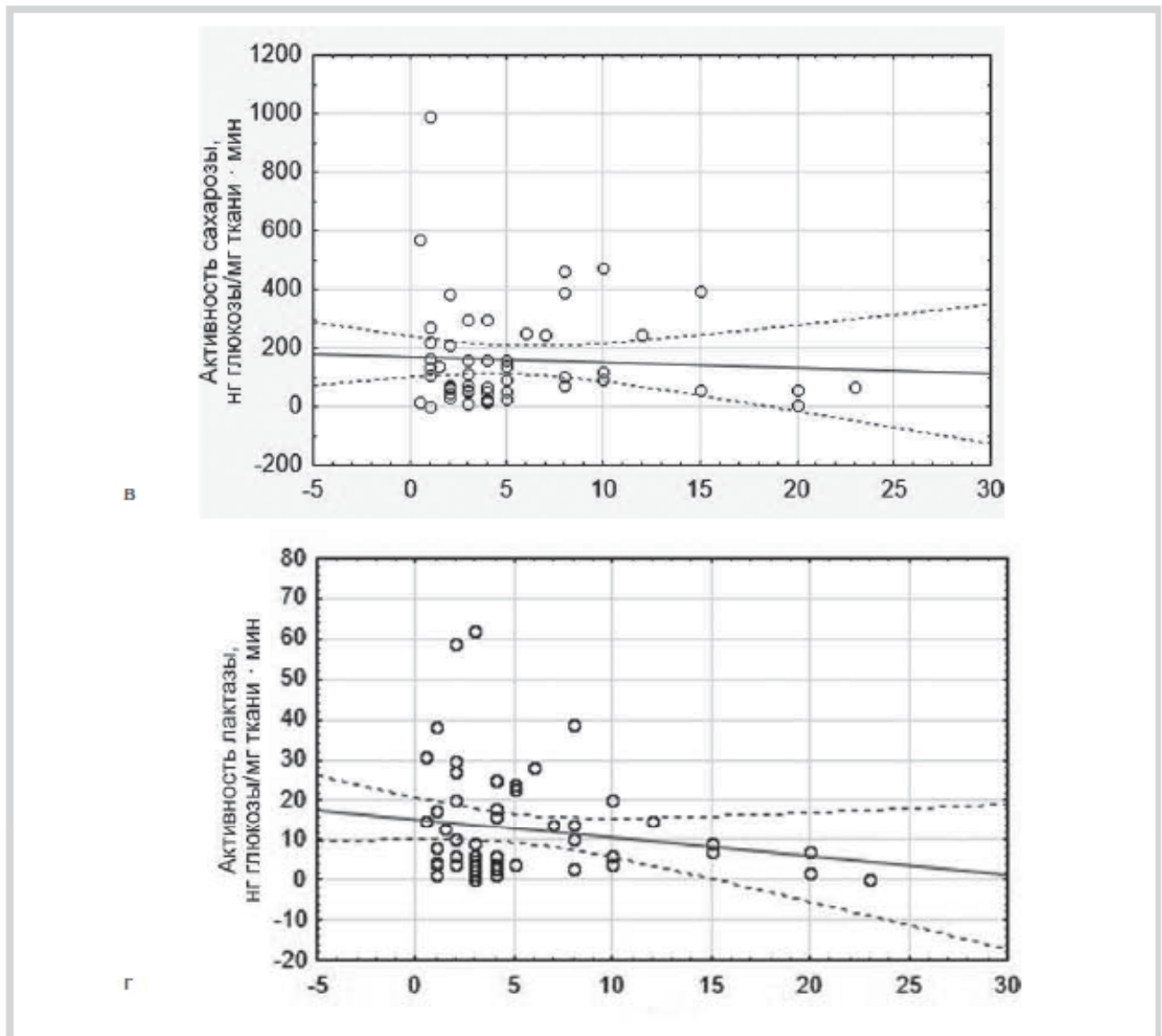


Рис. 1. Корреляция активности мальтазы (а), глюкоамилазы (б), сахаразы (в) и лактазы (г) и длительности заболевания.

Таким образом, у 70 из 74 больных ФЗК установлено нарушение мембранного пищеварения в ТК в форме дисахаридазной недостаточности. Недостаточность лактазы (гиполактазия) выявлена у 87,8% больных, недостаточность мальтазы — у 48,6%, сахаразы — у 51,3%, глюкоамилазы — у 85,1%. У 23(31,1%), больных оказалась сниженной активностью всех карбогидраз.

С учетом полученных данных основу лечения больных составило лечебное питание. Из рациона по возможности исключались углеводы, для гидролиза которых требовались соответствующие дисахаридазы. При недостаточности сахаразы ограничивали сахар, больным с недостаточностью глюкоамилазы и мальтазы рекомендовали уменьшить употребление продуктов, содержащих крахмал, а больным с гиполактазией — молоко и кисломолочные продукты.

Медикаментозное лечение включало ферментные препараты (панкреатин, креон, мезим, микразим, фестал и др.), улучшающие полостное пищеварение. Одновре-

менно назначали метронидазол, эрсефурил, интетрикс или другие кишечные антисептики для подавления избыточного роста бактерий (ИРБ) в ТК, свойственного больным с нарушенным мембранным пищеварением [3]. После антибактериальной терапии рекомендовали пробиотики (линекс, бифиформ, бифидумбактерин) с целью активного восстановления кишечной микрофлоры. При диарее одновременно назначали вяжущие, антисептические, обволакивающие, адсорбирующие и нейтрализующие органические кислоты препараты (смекта, дерматол, белая глина и др.). Больным с запорами назначали дюфалак, экспоргал, мукофальк и другие средства, стимулирующие дефекацию.

Результаты лечения оценивали через 14 дней. К концу пребывания в клинике у всех больных отмечена тенденция к нормализации стула, уменьшению жалоб на боли в животе, урчание и вздутие живота (табл. 5).

В заключение приводим одно из клинических наблюдений.

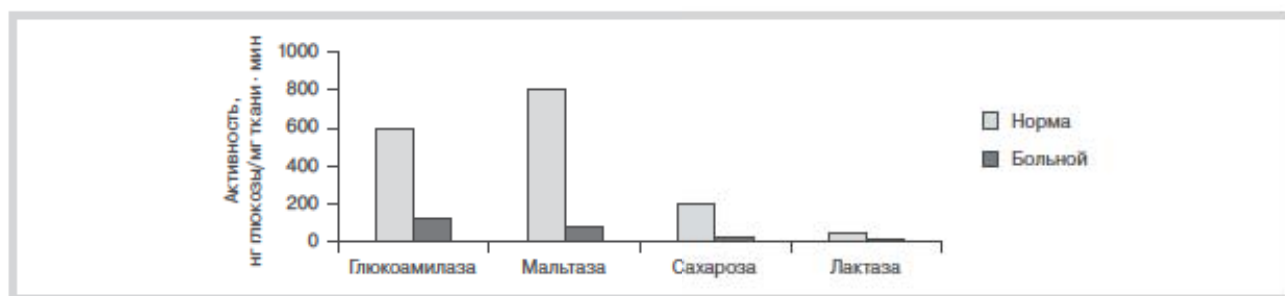


Рис. 3. Активность дисахаридаз у больного К.

Объяснение в тексте.

Таблица 5. Динамика клинических симптомов у больных ФЗК к концу лечения

Симптом	Группа больных		
	1-я (n=54)	2-я (n=10)	3-я (n=10)
Запоры	0	10 (100)	2 (20)
Кашецеобразный стул	14 (25,9)	0	3 (30)
Водянистый стул	4 (7,4)	0	0
Смена запоров и поносов	7 (12,9)	0	3 (30)
Частота стула:			
1—5 раз в сутки	51 (94,4)	0	10 (100)
6—10 раз в сутки	3 (7,4)	0	0
более 10 раз в сутки	0	0	0
Боли в брюшной полости	15 (27,7)	5 (50)	7 (70)
Слабость	9 (16,6)	1 (10)	0
Урчание в животе	19 (35,1)	4 (40)	6 (60)
Вздутие живота	11 (20,3)	3 (30)	3 (30)

Больной К., 29 лет, поступил в отделение патологии кишечника в октябре 2015 г. с жалобами на жидкий и кашецеобразный стул 1—2 раза в день, без патологических примесей, вздутия живота, повышенное газообразование, уменьшающиеся после дефекации, снижение массы тела на 6 кг. Болен около 8 лет. Появление симптомов связывает с употреблением молока, овощей или фруктов. Данные осмотра: правильного сложения, удовлетворительного питания, индекс массы тела 20,5 кг/м². Язык умеренно обложен беловатым налетом, живот немного вздут, при пальпации появляется «шум плеска» в области слепой кишки. Лабораторные исследования крови, результаты УЗИ органов брюшной полости, колоноскопии и ЭГДС в пределах нормы. При гистологическом исследовании СОТК нормального строения (см. рис. 2 на цв. вклейке).

Активность карбогидраз оказалась существенно ниже нормы (рис. 3). Активность глюкоамилазы составила 139, мальтазы — 96, сахаразы — 16, лактазы — 4 нг глюкозы/мг ткани·мин.

Больному назначены смекта, эрсефурил и постоянное соблюдение диеты с пониженным содержанием молока и молочных продуктов, сахара и крахмала. Постепенно наступила ремиссия: вздутия живота и поносы прекратились.

Таким образом, у пациента с клинической картиной ФД обнаружена недостаточность мембранных фермен-

тов, ответственных за переваривание лактозы, мальтозы, крахмала и сахара. Это послужило основанием для установления диагноза «дисахаридазная недостаточность» и назначения элиминационной диеты, соответствующей дефициту карбогидраз.

Обсуждение

Согласно современной теории пищеварения, созданной А.М. Уголевым в 60-х годах прошлого века, окончательный гидролиз олигосахаридов осуществляется лактазой, мальтазой, сахаразой, глюкоамилазой и трегалазой. Эти ферменты синтезируются эпителиоцитами СОТК, располагаются на мембране щеточной каймы и непосредственно связаны с переносчиками продуктов гидролиза — моносахаридов. Такой «пищеварительно-транспортный ансамбль» (по выражению А.М. Уголева) осуществляет заключительные стадии ассимиляции пищевых веществ в ТК. Снижение активности ферментов ведет к накоплению в просвете ТК олиго- и мономеров, которые, являясь питательной средой для микроорганизмов, способствуют ИРБ в просвете ТК. Подавление ферментативной активности вызывает острые кишечные инфекции (ОКИ), НПВП, антибиотики и другие агенты, повреждающие эпителиальный слой ТК, в котором синтезируются ферменты, обеспечивающие мембранный этап пищеварения. Особенно отчетливо отмечается связь между степенью ферментопатии и структурой СОТК у больных целиакией, у которых, как показано нами ранее, ферментативная активность восстанавливается по мере уменьшения атрофии ворсинок СОТК [6]. У больных ФЗК структура СОТК по данным обычной световой микроскопии не нарушена или ограничивается изменениями в пределах слабо выраженного неактивного дуоденита. Тем не менее можно предполагать, что повреждение эпителиоцитов происходит на ультраструктурном уровне, недоступном световой микроскопии.

Работы, посвященные изучению кишечных ферментов при СРК, в основном касаются лактазной недостаточности. Р. Fagur и соавт. [7] сообщили о высокой частоте дефицита лактазы в СОТК больных СРК и отметили положительный эффект от соблюдения элиминационных диет. К. Pawłowska и соавт. [8] отметили, что гиполактазия выявляется у 20% взрослых и 65% детей, болеющих СРК с диареей. Снижение активности лактазы часто сочетается с синдромом ИРБ в ТК [9]. Н.А. Фадеева и соавт. [10] обнаружили обратную корреляцию между концентрацией водорода в выдыхаемом воздухе и степенью дефицита

лактазы в биоптатах СОТК, а также восстановление ее активности под влиянием пробиотической терапии у больных СРК с гиполактазией.

Недостаточность сахаразы изучали главным образом педиатры, отмечавшие ее связь как с наследственной предрасположенностью, так и с повреждением СОТК при различных заболеваниях, психологических стрессах, употреблении некоторых лекарственных препаратов [11, 12].

Исходя из теоретических предпосылок, становится понятным положительный клинический эффект от снижения нагрузки на ферментные системы ТК посредством элиминационной диеты. Тем не менее вопреки ожиданиям Т. Parker и соавт. [13] не заметили существенного улучшения у 27% больных СРК с лактазной недостаточностью, соблюдавших безлактозную диету. Е. Fritz и соавт. [14] также не заметили улучшения от элиминационной диеты у больных СРК с мальабсорбцией фруктозы. Однако с учетом проведенного нами исследования отсутствие терапевтического эффекта можно объяснить неполным спектром исследованных карбогидраз. В этих случаях гиполактазия или мальабсорбция фруктозы могли быть лишь «вершиной айсберга» недостаточности дисахаридаз.

Диета с ограничением рафинированных углеводов в лечении заболеваний кишечника имеет давнюю историю и применяется в системе лечения больных с патологией кишечника на основе лечебных столов Певзнера №4–4в. В последнее время это направление получило новый виток развития: предложена диета с низким содержанием углеводов FODMAP (the low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet) [15]. В рационе ограничивают олигосахариды — углеводы, состоящие из 2 (дисахариды) и более (до 10) остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. Подобная диета оказалась эффективной и у больных СРКд. Положительное влияние связывают с тем, что у больных с повышенной висцеральной чувствительностью отсутствие в рационе большого количества углеводов приводит к уменьшению броидильных процессов и газообразования [15–17]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных

симптомов, заметим, что причиной положительного клинического эффекта FODMAP диеты, как показало наше исследование, является уменьшение нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу «пищеварительно-транспортного конвейера» (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз.

На основании имеющихся сведений пока невозможно сделать окончательный вывод о долговременной пользе низкоуглеводных диет. Для этого следует продолжить исследования, направленные на достижение соответствия пищевых компонентов гидролитическим возможностям мембранных ферментов ТК. Представляется также перспективным применение препаратов, улучшающих пищеварение и всасывание в ТК. Одним из таких направлений может быть исследование возможностей современных гастро- и энтеропротекторов, например ребамипида. Ребамипид относится к производным хинолинов. Химическое наименование — N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин. Брутто-формула ребамипида $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$. Это вещество индуцирует синтез эндогенных простагландинов E_2 и G_1 и улучшает тем самым кровоток в слизистой оболочке желудка и кишечника. По данным метаанализа ряда рандомизированных исследований, ребамипид оказался высокоэффективным в профилактике и лечении индуцированных НПВП поврежденный желудка и ТК [18, 19]. Поэтому имеются основания для исследования его влияния на пищеварительную функцию СОТК.

Заключение

Проведенное исследование дает основание связать причину кишечной симптоматики у наблюдаемых нами больных с уменьшением активности мембранных ферментов СОТК. Следовательно, синдромный диагноз в подобных случаях целесообразно изменить на диагноз дисахаридазной недостаточности, ассоциированной с ОКИ, антибиотиками, НПВП или иным повреждающим фактором.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150:1257-1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035
2. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-1407. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031
3. Парфенов А.И. К 50-летию создания А.М. Уголевым современной теории пищеварения (передовая). *Тер. архив*. 2010;82(2):5-10.
4. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *Journal of Clinical Investigation*. 1962;41:3-8.
5. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. *J Ann Clin Biochem*. 1969;6:24-27.
6. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Гудкова Р.Б., Хомерики С.Г. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Тер. архив*. 2015;87(2): 24-29.
7. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2004;39(7):645-649. doi:10.1080/00365520410005405
8. Pawłowska K, Umławska W, Iwańczak B. Prevalence of Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Pediatric Patients with Selected Gastrointestinal Diseases. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015;24(5):863-871. doi:10.17219/acem/26337
9. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Hamid S, Awan S, and Jafri W. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Lactose Intolerance Contribute to Irritable Bowel Syndrome Symptomatology in Pakistan. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2011;17(6):371-375. doi:10.4103/1319-3767.87176

10. Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Щербаков П.Л. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности. *Тер. архив.* 2015;87(2):20-23. doi:10.17116/terarkh20158720-23
11. Nichols BL, Jr, Adams B, Roach CM, Ma CX, Baker SS. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012;55(Suppl.2):S28-S30. doi:10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64
12. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Molecular and Cellular Pediatrics.* 2016;3(1):2. doi:10.1186/s40348-016-0033-y
13. Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2001;13(3):219-225. doi:10.1097/00042737-200103000-00001
14. Fritz E, Hammer J, Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. *Gastroenterology.* 2003;124(4):A434. doi:10.1016/s0016-5085(03)82194-7
15. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of human nutrition and dietetics.* 2011;24:487-495. doi:10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x
16. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *The American Journal of Gastroenterology.* 2013;108:707-717. doi:10.1038/ajg.2013.96
17. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 2011;24:487-495. doi:10.1111/j.1365-277x.2011.01162.x
18. Mizukami K, Murakami K, Abe T, Inoue K, Uchida M, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46):5117-5122. doi:10.3748/wjg.v17.i46.5117
19. Zhang S, Qing Q, Bai Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013;7:1991-2000. doi:10.1007/s10620-013-2606-0

Поступила 08.12.2016