

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии

А.И. Парфенов, О.В. Ахмадуллина, Н.И. Белостоцкий, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков, С.В. Быкова, С.Р. Дбар

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье описана энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) как новая нозологическая форма. Основным клиническим проявлением ЭНМП являются плохая переносимость пищевых продуктов, в особенности углеводов, и снижение активности мембранных ферментов, в частности карбогидраз, в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК). Причиной болезни могут быть острые кишечные инфекции, вирусы, лекарственные препараты и другие агенты, повреждающие СОТК. Изложены патофизиология, классификация, клиническая картина и диагностика ЭНМП. Основу терапии составляет ребамипид, обладающий свойством уменьшать симптомы непереносимости углеводов и повышать активность дисахаридаз СОТК.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, пептидазы, дисахаридазная недостаточность, диагностика, лечение, ребамипид

Для цитирования: Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 129–137. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200602

Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy

A.I. Parfenov, O.V. Akhmadullina, N.I. Belostotsky, E.A. Sabelnikova, A.A. Novikov, S.V. Bykova, S.R. Dbar

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

The article describes enteropathy with impaired membrane digestion (EIMD) as a new nosological form. The main clinical manifestation of EIMD is the poor tolerance of food products, in particular carbohydrates and a decrease in the activity of membrane enzymes, in particular, carbohydrases, in the mucous membrane of the small intestine. The cause of the disease can be acute intestinal infections, viruses, drugs and other agents that damage the small intestine. The pathophysiology, clinical picture and diagnosis of EIMD are described. The basis of therapy is rebamipide, which has the ability to reduce the symptoms of carbohydrate intolerance and increase the activity of disaccharidases.

Keywords: membrane digestion, enteropathy with impaired membrane digestion, disaccharidase, peptidase, disaccharidase deficiency, diagnosis, treatment, rebamipid

For citation: Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Belostotsky N.I., et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 129–137. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200602

ААД – антибиотикоассоциированная диарея
МГАМ – мальтаза-глюкоамилаза
МП – мембранное пищеварение
ОКИ – острые кишечные инфекции
СИ – сахараза-изомальтаза
СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТК – тонкая кишка
ФЗК – функциональные заболевания кишечника
ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения
Ig – иммуноглобулин

Введение

Успехи в диагностике и лечении болезней тонкой кишки (ТК) в значительной мере обязаны достижениям мембранологии – фундаментальной науки об ультраструктуре и функции мембран. Еще 50 лет назад они послужили предпосылкой для открытия А.М. Уголевым неизвестного ранее явления – мембранного пищеварения (МП), осуществляемого ферментами, находящимися на щеточной кайме апикальных мембран энтероцитов [1]. На **рис. 1** показана щеточная кайма энтероцита с микроворсинками и гликока-

ликсом. На одной клетке находится приблизительно 36 тыс. (± 450) микроворсинок [2]. Микроворсинки увеличивают площадь поверхности ТК до 200 м² [3]. Ферменты панкреатического происхождения адсорбируются гликокаликсом из полости ТК и реализуют промежуточные стадии гидролиза пищевых биополимеров. Собственно кишечные ферменты встроены в структуры плазматической мембраны щеточной каймы и являются экзогидролазами (пептидазы, дисахаридазы, липазы), образующими мономеры (аминокислоты, глюкоза, фруктоза, жирные кислоты), пригодные для всасывания.

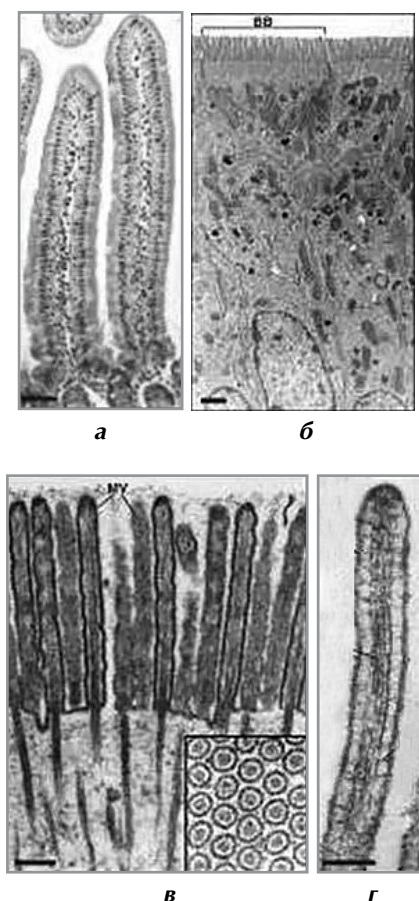


Рис. 1. Щеточная кайма мембраны энтероцита [2]: а – ворсинки ТК (50 мкм); б – энтероцит с щеточной каймой (1 мкм); в – щеточная кайма с микроворсинками; г – микроворсинка (0,2 мкм).

МП происходит в зоне, недоступной бактериям. Сравнение размеров микроорганизмов с порами между микроворсинками и сетью гликокаликса показывает, что щеточная кайма может быть уподоблена бактериальному фильтру, который обеспечивает стерильность заключительных стадий гидролиза и сосуществование организма хозяина с симбионтной микрофлорой [4].

Сведения об авторах:

Ахмадулина Ольга Валентиновна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Белостоцкий Николай Игоревич – д.м.н., ст. науч. сотр. лаб. доклинических методов исследования. ORCID: 0000-0003-4400-1227

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Новиков Александр Александрович – д.б.н., вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-6516-7782

Симбионтная микрофлора располагается преимущественно в примембранном слое слизи на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов и получила название мукозной микрофлоры. Большая ее часть организована в форме биопленок, прикрепленных к эпителию с помощью адгезивных связей, способствующих выживанию микробов в биотопе организма хозяина. Мукозная симбионтная микрофлора обеспечивает энергией процесс созревания эпителиоцитов, повышает колонизационную резистентность кишечной стенки, т.е. предупреждает обсеменение кишечника транзитной микробиотой. Биопленка продуцирует лизоцим, обеспечивает конкуренцию за рецепторы и пищевые субстраты, стимулирует скорость регенерации энтероцитов и участвует в обеспечении барьера между внутренней (гуморальной) и внешней (энтеральной) средой организма [5].

Большое значение имеет взаимосвязь кишечной микрофлоры с иммунной системой организма. Она обеспечивает контроль за возникновением и развитием заболеваний, имеющих отношение к кишечной иммунной системе, неспецифическому и специфическому иммунитету, пролиферации, дифференцировке и секреции иммунных клеток кишечника. Уже появляются стратегии лечения, основанные на использовании пробиотиков и трансплантации микробиоты с целью коррекции иммунного гомеостаза. Можно предположить, что в будущем микробиом станет мощным терапевтическим инструментом, позволяющим проводить индивидуальное лечение с участием персонализированных микроорганизмов. Все изложенное указывает на исключительную роль ТК в жизнедеятельности организма, тем не менее главную роль она играет в пищеварении.

Физиология МП

Углеводы. Комплексные углеводы (крахмал, гликоген) и дисахариды (мальтоза, сахароза, лактоза, трегалоза) являются основным источником глюкозы – энергетического источника жизнедеятельности клеток. Крахмал (амилоза + амилопектин) и гликоген (разветвленный полисахарид) расщепляются α -амилазой слюны и поджелудочной железы до олигосахаридов, мальтозы, мальтотриозы и лимитированных декстринов. Слюнная амилаза кодируется геном *AMY1*, обнаруженным в хромосоме 1, и представляет собой эндофермент, который осуществляет гидролиз $\alpha(1-4)$ -связей как амилозы, так и амилопектина [6]. Амилоза – это линейный полисахарид, состоящий примерно из 500–20000 α -D-глюкозных мономеров, соединенных $\alpha(1-4)$ -гликозидными связями (рис. 2, а). Амилопектин состоит из крупных разветвленных амилоподобных цепочек, содержащих до 2 млн молекул глюкозы, связанных в линейных участках через $\alpha(1-4)$ -связи, а в местах разветвлений – через $\alpha(1-6)$ -связи (рис. 2, б) [7].

Дальнейший этап переваривания углеводов происходит специфическими мембранными ферментами щеточной каймы кишечного эпителия. Семейство мембранных карбогидраз включает сахаразу-изомальтазу (СИ), мальтазу-глюкоамилазу (МГАМ), трегалазу, лактазу. МГАМ и СИ

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

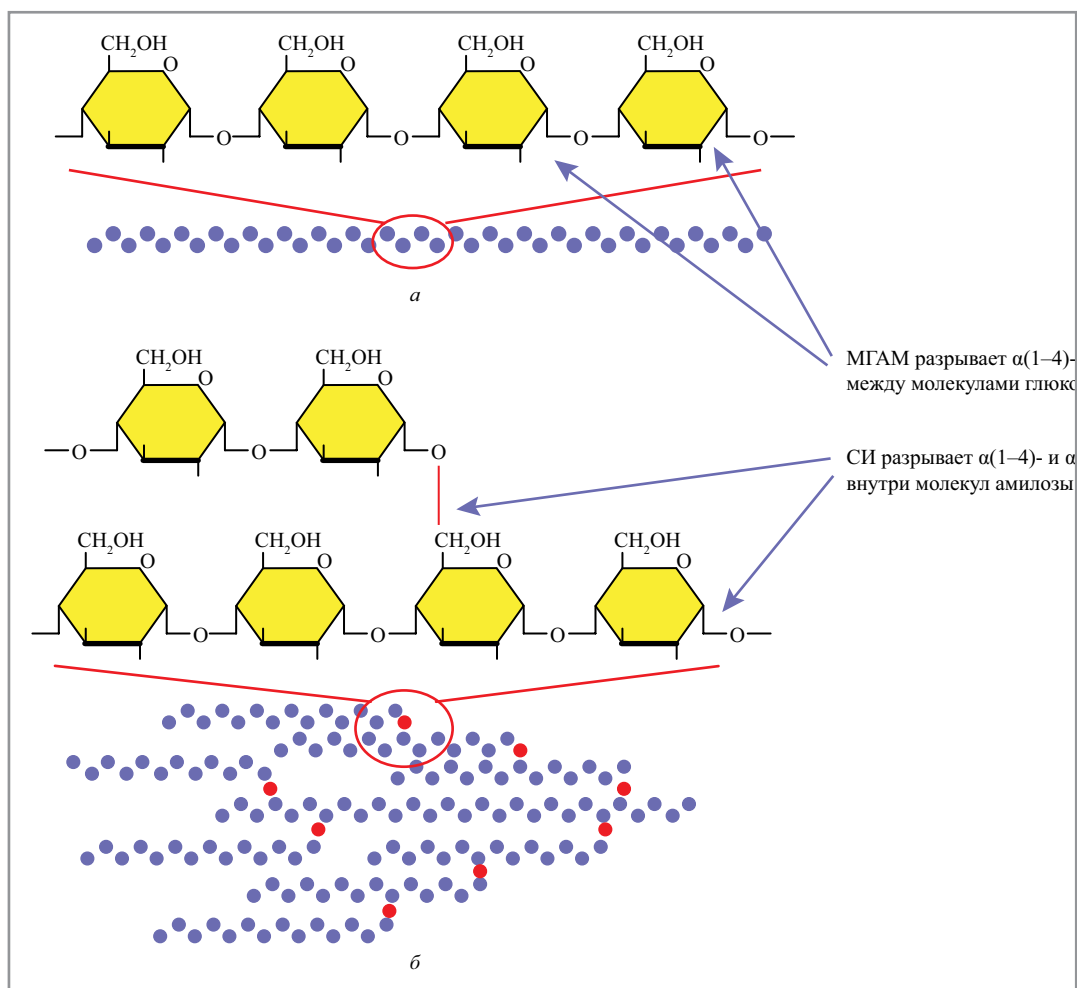


Рис. 2. Структура амилозы и амилопектина [7].

гидролизуют $\alpha(1-2)$ - и $\alpha(1-4)$ -гликозидные связи. Комплекс СИ обладает перекрестной способностью помогать МГАМ разрушать $\alpha(1-4)$ -связи [8]. Образуются короткоцепочечные продукты гидролиза мальтоза и мальтотриоза. СИ обеспечивает практически 100% сахарозной активности и 60–80% мальтазной активности ТК человека [9].

Лактаза-флорозин гидролаза, обладающая активностью β -галактозидазы, является единственным ферментом, который гидролизует лактозу в просвете кишечника.

Дисахаридазы располагаются вдоль ТК на апикальной мембране эпителиальных клеток, прикрепляясь к ней «якорями» – Н- и О-гликозилированными белками [10]. Уровни экспрессии дисахаридаз в норме колеблются в широких пределах у разных людей. Установлено, что СИ, МГАМ и лактаза-флорозин гидролаза имеют оптимальную активность при pH 6 и сохраняют более 50% своей активности при pH < 7, что согласуется с интралюминальным pH в ТК. Извлечение ферментов из мембраны влияет на их функциональную способность, тем не менее показатели среднего содержания дисахаридаз можно использовать для обоснования дисахаридазной недостаточности [11].

Отсутствие у людей β -амилазы препятствует усвоению клетчатки, в частности целлюлозы – углевода клеточной стенки растений, содержащего $\beta(1-4)$ -гликозидные связи между молекулами глюкозы. Целлюлоза считается одним из самых распространенных органических материалов на

земле. Действие изоформы s-амилазы ингибируется кислой (pH 1,5–3,5) средой желудка. Оптимальный уровень pH для s-амилазы составляет 6,7–7,0, поэтому дальнейшее усвоение углеводов не происходит. Однако изоформа амилазы поджелудочной железы, кодируемой геном *AMY2*, способна продолжать этот процесс, когда поджелудочная железа высвобождает достаточное количество бикарбоната, чтобы нейтрализовать кислое содержимое просвета ТК [12].

Белки. В полости ТК белки перевариваются с помощью трипсина, химотрипсина А, В и С, эластазы, карбоксипептидаз А и В. Трипсин, химотрипсин и эластаза относятся к эндопептидазам, карбоксипептидазы А и В – к экзопептидазам. Панкреатические протеазы действуют как в полости кишки, так и на ее поверхности в зоне гликокаликса. Они расщепляют белки до олигопептидов, состоящих из 2–3 аминокислотных остатков [12].

Заключительный гидролиз олигопептидов осуществляется собственными кишечными ферментами – аминопептидазами М, А и другими пептидазами, находящимися на мембране щеточной каймы. Отсутствие в щеточной кайме пептидаз, субстратная специфичность которых не дублируется другими пептидазами, приводит к нарушению МП. Пептидазы играют важную роль в обеспечении барьерной функции ТК по отношению к многочисленным антигенам и аллергенам пищевого происхождения.

Жиры. Большая часть пищевых жиров состоит из триглицеридов с длинными цепями жирных кислот (нейтральные жиры), фосфолипидов (лецитина) и эфиров холестерина. Нерастворимые в воде жиры, прежде чем всосаться во внутреннюю среду организма, т.е. в кровь, подвергаются в ТК эмульгированию посредством желчи и становятся легкодоступными воздействию фермента. В результате липолитического гидролиза длинноцепочечные триглицериды расщепляются на свободные жирные кислоты, моноглицериды и свободный глицерин. Среднецепочечные триглицериды расщепляются панкреатической липазой до свободных жирных кислот. Значительная часть моноглицеридов подвергается дальнейшему гидролизу на мембране щеточной каемки под действием кишечной моноглицеридлипазы.

Патофизиология МП

Мембрана щеточной каймы слизистой оболочки ТК (СОТК) и ферментно-транспортные комплексы, обеспечивающие МП и всасывание, легко уязвимы перед многочисленными факторами внешней и внутренней среды. Им противостоят исключительно быстрая пролиферация и дифференциация эпителиоцитов, обеспечивающая смену эпителиального покрова СОТК каждые 3–6 дней, и протяженность ТК, превышающая рост взрослого человека в 2–2,5 раза. СОТК является мишенью для многих инфекций, токсических веществ, аутоиммунных реакций организма и других факторов внешней среды. Особенно легко повреждаются мембранные ферменты, осуществляющие окончательный гидролиз углеводов. Причина кроется в расположении карбогидраз в дистальной части ворсинок тощей кишки, наиболее доступных для токсических и цитолитических факторов [1]. Именно поэтому нарушения МП наиболее известны по клиническим проявлениям дисахаридазной недостаточности. Клинические проявления дефицита мембранных пептидаз и липаз практически остаются неизученными. Поэтому более точно отражает сущность болезни не «дисахаридазная недостаточность», а «энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (ЭНМП). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру K90.4 [13].

Классификация ЭНМП

ЭНМП может быть первичной (врожденной) и вторичной (приобретенной). Причиной врожденной недостаточности являются генетические нарушения [14, 15]. Они проявляются избирательной непереносимостью пищевых продуктов вследствие селективного выпадения активности мембранных ферментов и, как правило, сопряжены с нарушениями транспорта образующихся мономеров (глюкозы, фруктозы, аминокислот и др.). Причиной вторичных нарушений служат повреждения СОТК антигенами пищевого и микробного происхождения, лекарствами и другими факторами внешней среды (табл. 1).

Лекарства. Длительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами у 50–70% пациентов осложняется повреждением СОТК [16]. Патогенетическими механизмами служат местные и системные токсические эффекты, вызываемые ингибированием циклооксигеназы-1 и другими факторами, повышающими проницаемость СОТК [17].

Таблица 1. Причины нарушений МП

Причины	Источники
Генетические дефекты	[14, 15]
Лекарства:	
нестероидные противовоспалительные препараты	[16, 17]
кодеин	[18]
ранитидин	[19]
антибиотики	[20–23]
Аутоиммунные заболевания:	
целиакия	[24–26]
язвенный колит	[27]
болезнь Крона	[28]
Вирусы иммунодефицита человека	[29–31]
Кишечные инфекции	[32, 33]
Ишемия кишки	[34]
Хронические стрессы	[35]
Дефицит железа	[35]
Дефицит витамина А	[35]

Существует большое количество сообщений о фармакологических средствах, применяемых для лечения ожирения и диабета, основанных на подавлении активности дисахаридаз в СОТК [36]. Некоторые из них, например N-бутилдеоксинаиримицин (миглулат), используются для лечения болезней Гоше и Ниманна–Пика и вызывают диарею у большинства пациентов, так как подавляют активность мембранных ферментов [37]. Кодеин и ранитидин обладают ингибирующим влиянием на активность сахаразы в СОТК [18, 19].

Антибиотики. У 15–30% пациентов, получающих антибиотики, лечение осложняется антибиотикоассоциированной диареей (ААД). Она возникает в результате появления в кишке *Clostridium difficile*, *Klebsiella* spp. и *Candida albicans*, а также грибов и вирусов [20, 21]. Особенно часто ААД появляется при использовании антибиотиков, механизм действия которых связан с подавлением синтеза РНК-полимеразы, нуклеиновых кислот, транспептидаз и других ферментов и белков цитоплазматических мембран микробов [22]. Частота ААД у пациентов, получающих лечение подобными антибиотиками, достоверно выше по сравнению с другими (35,36% против 21,43%); $p=0,013$ [23]. Механизмы развития ААД у больных, получающих антибиотики – ингибиторы ферментов, остаются неясными, и нельзя исключить возможность «перекрестного» влияния их на ферментные системы эпителиоцитов ТК.

Аутоиммунные заболевания. ТК постоянно подвергается воздействию антигенов пищевого и микробного происхождения и очень восприимчива к аутоиммунным нарушениям. Защитную функцию осуществляет лимфоидная ткань кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue) самый большой отдел иммунной системы организма [38]. Особенно значительные изменения GALT-системы наблюдаются у больных с иммуновоспалительными заболеваниями – целиакией, язвенным колитом и болезнью

Крона, оказывающими влияние на СОТК и мембранные ферменты. При целиакии уровни экспрессии кишечных дисахаридаз значительно снижаются вследствие атрофии ворсинок [24], что служит дополнительным тестом для диагностики целиакии у детей [25]. Мы используем феномен прироста активности мембранных ферментов в биоптатах СОТК для оценки эффективности лечения больных целиакией [26].

Дефицит дисахаридаз в СОТК наблюдается у пациентов с язвенным колитом [27] и болезнью Крона [28], а экспериментально индуцированное воспаление толстой кишки у животных вызывает депрессию активности дисахаридаз в подвздошной и тощей кишке [39].

Вирусы иммунодефицита человека. Симптомы непереносимости углеводов и других нутриентов часто появляются у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [29]. У пациентов со СПИД некоторые авторы наблюдали выраженный дефицит СИ и лактазы [30], причину которого связывали с инфекцией оппортунистическими энтеропатогенами [31].

Другие факторы, влияющие на активность дисахаридаз. N. Jourdan и соавт. установили, что ротавирусные инфекции и острые кишечные инфекции (ОКИ), вызываемые *Yersinia enterocolitica*, повреждают ультраструктуру микроворсинок энтероцитов и снижают экспрессию дисахаридаз [32]. Ингибирующим влиянием на активность дисахаридаз обладают токсины шигелл, которые, кроме того, непосредственно повреждают кишечный эпителий [33]. J. Varga и соавт. установили в экспериментах на животных, что ишемия кишечника вызывает снижение активности дисахаридаз в ТК [34]. G. Boudry и соавт. сообщили, что хронические психологические стрессы, а также дефицит железа и витамина А являются факторами, связанными с потерей активности сахаразы в кишечнике крыс [35].

Таким образом, мембрана щеточной каймы СОТК становится мишенью для многих инфекций, токсических веществ, аутоиммунных реакций организма и других факторов внешней среды, являющихся причиной формирования ЭНМП.

Распространенность ЭНМП

Мы исследовали распространенность дисахаридазной недостаточности у 74 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК), из которых у 37 согласно Римским критериям 2016 г. диагноз «синдром раздраженного кишечника» (СРК), у 33 – «функциональная диарея», у 4 – «функциональный запор». При исследовании активности карбогидраз СОТК по методу Далквиста в модификации Триндера в дуоденальных биоптатах лактазная недостаточность выявлена у 87,8% пациентов, мальтазная – у 48,6%, сахаразная – у 51,3%, недостаточность глюкоамилазы – у 85,1%. Активность всех исследованных ферментов оказалась сниженной у 23 (31,1%) пациентов с ФЗК, недостаточность 1–3 карбогидраз – у 47 (63,5%) [40]. В результате комплексного лечения, основу которого составило ограничение сахара больным с недостаточностью сахаразы, продуктов, содержащих крахмал, – больным с дефицитом глюкоамилазы и мальтазы и молока – пациентам с гиполактазией, у всех больных отмечена тенденция к нормализации стула, уменьшению болей и вздутий живота. Таким образом, у 94,6% из 74 пациентов с ФЗК диагноз соответствовал ЭНМП.

Клиническая картина ЭНМП

Клинические признаки нарушений МП мы описали еще в 1987 г., применив метод перфузии ТК растворами крахмала у больных с заболеваниями органов пищеварения [41]. Для нарушения этого типа пищеварения характерны неустойчивый стул с преобладанием диареи, метеоризм, дискомфорт и боли в животе, сопряженные с употреблением пищевых продуктов, содержащих олиго- и дисахариды (молоко и молочные продукты, фрукты, кондитерские изделия, включающие рафинированные углеводы, варенья, соки). Менее отчетливо прослеживается связь симптомов с употреблением жиров и белков [42]. Именно эти симптомы свойственны ЭНМП. Их появление объясняется формированием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в просвете ТК. Бактериальное обсеменение индуцируется химусом, насыщенным продуктами промежуточного гидролиза нутриентов, являющимся идеальной питательной средой для микробов. Бактериальная ферментация химуса вызывает повышение осмотического давления и секрецию воды, что является причиной метеоризма, дискомфорта и болей в животе. Больные ЭНМП вынуждены в той или иной мере придерживаться индивидуальных диет, исключающих плохо переносимые продукты. Питание становится физиологически неполноценным, малокалорийным, способствующим похудению. Качественные нарушения трофики появляются при поражениях не только ферментных систем СОТК, но и транспортеров, ответственных за всасывание мономеров, ионов и воды. Появление избыточного бактериального роста в ТК усугубляет клиническую симптоматику. Кишечные антисептики, регуляторы моторики, панкреатические ферменты и пробиотики лишь временно уменьшают интенсивность клинических проявлений. Длительное персистирование метеоризма, неустойчивого преимущественно жидкого стула, дискомфорта и болей в животе, сужение пищевого рациона ухудшают качество жизни пациентов и вынуждают их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, повторять лабораторные и инструментальные исследования. У большинства из них формируются психопатологические нарушения: раздражительность, повышенная возбудимость, чрезмерная утомляемость, нарушения сна, пониженное настроение, неверие в выздоровление, канцерофобия. Назначение психотропных средств патогенетически оправданно, но, в отличие от пациентов с СРК и воспалительными заболеваниями кишечника, не оказывает ожидаемого улучшения, поскольку не влияет на МП.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании показателей активности мальтазы, сахаразы, глюкоамилазы и лактазы в биоптате, полученном из дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Биоптаты помещают в изотонический раствор натрия хлорида, гомогенизируют и выполняют три последовательные ферментативные реакции по методике А. Далквиста в модификации Триндера [26]. Первая из них заключается в гидролизе дисахаридов, вторая – в окислении образующейся глюкозы при участии глюкозооксидазы до образования глюконовой кислоты и перекиси водорода. В третьей реакции атомарный кис-

Таблица 2. Активность карбогидраз в слизистой оболочке дистального отдела двенадцатиперстной кишки [43]

Контрольная группа (n=80)	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани × мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
M±m	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,6
Диапазон активности (M±2s)	100–1571	558–1323	91–348	17–148

лород, освобождающийся из перекиси водорода под действием пероксидазы, реагирует с фенолом и 4-аминоантипирином с образованием хинонимина с окрашиванием растворов в красный цвет. Об активности дисахаридаз судят по интенсивности окраски, которую измеряют на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани × мин).

В табл. 2 показана активность карбогидраз, исследованная у 80 человек контрольной группы [43].

На рис. 3 показан алгоритм диагностики ЭНМП, следуя которому пациентам выполняют анализ крови на иммуноглобулины (Ig) A, M, G, E общий и специфические пищевые, антитела к глиадину и тканевой транслугтаминазе, эзофагогастродуоденоскопию с гистологическим и биохимическим исследованием дуоденальных биоптатов ферментов, колоноилеоскопию с биопсией слизистой оболочки толстой кишки (при необходимости), КТ-энтерографию с контрастированием, видеокапсульную эндоскопию (по показаниям), дыхательный тест (водородный или водородно-метановый), анализ кала на антитела к ОКИ, копрограмму и фекальный кальпротектин.

тановый), анализ кала на антитела к ОКИ, копрограмму и фекальный кальпротектин.

Дифференциальный диагноз

Для исключения пищевой аллергии применяют панель с пищевыми аллергенами. Дифференциальный диагноз с целиакией и аутоиммунной энтеропатией проводят на основании данных серологических и гистологических исследований крови и СОТК. Болезнь Крона исключают с помощью эндоскопии кишечника, в том числе с использованием видеокапсулы, позволяющей обнаружить ее ранние проявления [44]. Определенные трудности представляет диагностика микроскопического (лимфоцитарного и коллагенозного) колита у больных хронической диареей, так как требуется выполнение топографической биопсии слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки. Следует подчеркнуть, что у пациентов с перечисленными заболеваниями можно обнаружить недостаточность МП, но только нозологический диагноз является правильным путем к успешному лечению. В этом плане исключением являются СРК

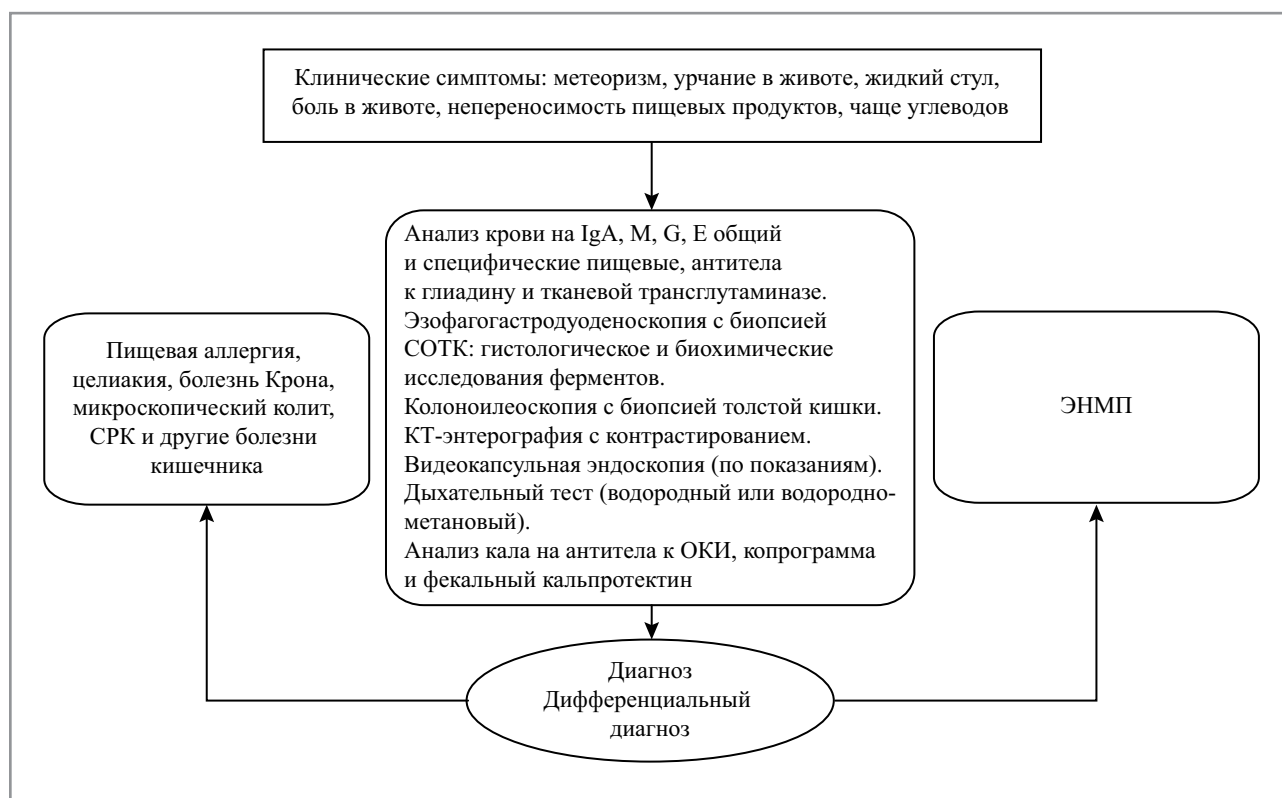


Рис. 3. Алгоритм диагностики ЭНМП.

и другие ФЗК. Подтверждение сниженной активности мембранных ферментов у данной категории больных дает возможность установить у них не синдромный, а конкретный нозологический диагноз, открывающий путь к патогенетической терапии.

Лечение

Комплексная терапия ЭНМП включает диету, кишечные антисептики, регуляторы моторики, пробиотики и цитопротекторы.

Диета. В рационе ограничивают олигосахариды, состоящие из 2 и более (до 10) остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. Диета получила название FODMAP (the low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet) [45, 46]. Положительное влияние ее объясняется уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы СОТК.

Пробиотики. Препараты, содержащие живые штаммы нормальных кишечных бактерий, подавляют патогенную и условно-патогенную микрофлору с помощью молочной кислоты, короткоцепочечных жирных кислот и секреторного IgA. Молочная кислота подавляет адгезию патогенной микрофлоры к кишечному эпителию, короткоцепочечные жирные кислоты способствуют регенерации эпителиоцитов, секреторный IgA подавляет колонизацию чужеродной микрофлоры. Пробиотики обладают способностью повышать активность лактазы в СОТК человека [47], возможно, и других мембранных ферментов.

Эффективность пробиотической терапии удалось существенно повысить путем создания сорбированных форм, обладающих способностью восстанавливать адгезивные связи мукозной микрофлоры и поврежденную биопленку. Пробиофор содержит микроколонию бифидобактерий, собранные на специальном носителе, обеспечивающем их доставку и прикрепление к биопленке кишечника. Каждая микроколлония содержит от 20 до 200 бактерий. Такая конструкция обеспечивает нормальную функцию биопленки. Высокая концентрация сорбированных на частицах активированного угля бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* №1), являющихся антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, приводит к ускоренной нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, активизации восстановительных процессов в слизистых оболочках и повышению противомикробной резистентности организма. Антитоксическое действие препарата обеспечивается быстрым заселением кишечника микроколониями бифидобактерий, восстановлением нормальной микрофлоры. Бифидобактерии в высокой концентрации активируют мембранные ферменты ТК, синтез витаминов и аминокислот, усиливают защитную функцию кишечника и иммунную защиту организма.

Сорбированные пробиотики (Пробиофор, Бифидумбактерин Форте, Флорин Форте) рекомендуется назначать по 2 пакетика (пакеты) 2 раза в день во время еды, в течение 4 нед.

Регуляторы моторики. Дюспаталин, Дицетел, Метеоспазмил и тримебутин оказывают стимулирующее действие при гипокинезии кишечника и спазмолитическое при гипер- и дискинезии. Препараты целесообразно применять «по требованию» в случае появления болей, а тримебутин – по 200 мг 3 раза в день, курсами продолжительностью от 4 до 12 нед.

Кишечные антисептики подавляют избыточный рост бактерий в ТК, появление которого связано с СИБР, отягчающим ЭНМП. Применяются препараты из группы хинолонов (нитроксилин, 5-НОК), фторхинолонов (Таривид, Цифран и др.), производные нитрофурана (Эрсефурил, Фурадонин, фуразолидон) и антисептики (Интетрикс), рифаксимин (Альфа Нормикс) – антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Обычно кишечные антисептики выбирают эмпирически, длительность лечения – от 7 до 10 дней. Возможна смена препарата при отсутствии желаемого эффекта на динамику диареи, метеоризма и других «кишечных» симптомов, показателей дыхательного теста.

В результате лечения диетой, кишечными антисептиками, регуляторами моторики и пробиотиками у больных уменьшаются клинические симптомы, связанные с употреблением углеводов. Тем не менее выздоровления не наступает, и при попытке расширить диету кишечные симптомы возобновляются.

Ребамипид – производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, способствует заживлению язвенных поражений желудка и ТК [48]. Механизм цитопротективного действия связан со стимуляцией синтеза простагландинов E_2 и I_2 , подавлением свободнорадикального окисления тканей и накопления нейтрофилов, стимуляцией экспрессии факторов роста. Происходит активация в эпителии генов факторов роста и прямое влияние на эндотелий микрососудов. Стимуляция ребамипидом интерлейкина-2, TGF, EGF, HFG, FGF и IGF1 способствует улучшению пролиферации эпителия [49].

По нашим данным, препарат Ребагит (фирма PRO.MED.CS Praha a.s.) повышает пищевую толерантность и активность дисахаридаз в СОТК. Положительный эффект Ребагита отмечен через 12 нед у 13 больных ЭНМП, получавших препарат в дозе 300 мг в день. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у 9 больных, у 2 не изменилась. Метеоризм прекратился у 3, у 7 уменьшился и у 3 остался прежним. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3, уменьшились у 8 и остались прежними у 2 пациентов. Нарушения стула прекратились у 4, уменьшились у 6 и остались без изменений у 3 больных. Через 12 нед лечения активность мальтазы возросла на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$) по сравнению с исходной активностью ферментов. Активность лактазы существенно не изменилась.

При гистологическом исследовании СОТК наблюдалось снижение лимфоплазмодитарной инфильтрации в собственной пластинке, увеличивалась высота кишечных ворсин. В их эпителии присутствовали полностью дифференцированные столбчатые энтероциты с четко контурированной щеточной каймой. Между ними часто встречались бокаловидные клетки. У некоторых энтероцитов сохранялись участки субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы [50].

Таким образом, нами впервые обнаружено свойство ребамипида повышать активность дисахаридаз в СОТК, что послужило основанием для применения его в комплексном лечении больных ЭНМП. Дальнейшее исследование этой проблемы мы предполагаем сосредоточить на продолжительности цитопротективного влияния ребамипида на МП и проксимодистальных градиентах пищеварительной функции ТК, раскрывающих ее компенсаторные возмож-

ности, впервые продемонстрированные на экспериментальных животных А.М. Уголевым [1, 4].

Заключение

шающий симптомы, связанные с пищевыми интолерантностями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1972 [Ugolev AM. Membrane digestion. Leningrad: Science, 1972 (In Russ.)].
2. Crawley S, Mooseker M, Tyska M. Shaping the intestinal brush border. *J Cell Biol.* 2014;207:441-51. doi: 10.1083/jcb.201407015
3. Crawley SW, Shifrin DA Jr, Grega-Larson NE, et al. Intestinal brush border assembly driven by protocadherin-based intermicrovillar adhesion. *Cell.* 2014;157:433-46. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.067
4. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. The evolution of digestion and the principles of the evolution of functions. Leningrad: Science, 1985 (In Russ.)].
5. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбиотными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. *Вестник СПбГУ.* 2013;1:179-86 [Rybalchenko OV, Bondarenko VM. The formation of biofilms by symbiont representatives of the intestinal microbiota as a form of the existence of bacteria. *Bulletin of Saint Petersburg State University.* 2013;1:179-86 (In Russ.)].
6. Butterworth PJ, Warren FJ, Ellis PR. Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. *Starch.* 2011;63(7):395-405. doi: 10.1002/star.201000150
7. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement. *Clin Biochem Rev.* 2019;40(4):167-74. doi: 10.33176/AACB-19-00025
8. Amiri M, Naim HY. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine. *Nutrients.* 2017;9:E1106. doi: 10.3390/nu9101106
9. Treem WR. Clinical aspects an treatment of congenital sucrase-isomaltase deifency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:S7-13. doi: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
10. Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):276-87. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.023
11. Williams BL, Hornig M, Buie T, et al. Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLoS One.* 2011;6(9):e24585. doi: 1371/journal.pone.0024585
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Т. 2. М.: Медицина, Шико, 2008 [Maev IV, Kucheryav YuA. Diseases of the pancreas. Vol. 2. Moscow: Medicine, Shiko, 2008 (In Russ.)].
13. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019 [Parfenov AI. Enteropathy with impaired membrane digestion. Moscow: Medkongress, 2019 (In Russ.)].
14. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. М.: Наука, 1989 [Frolkis AV. Enteric insufficiency. Moscow: Nauka, 1989 (In Russ.)].
15. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al.; PediCODE Consortium. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2045-59.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.067
16. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:55-9. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00603-2
17. Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-энтеропатия). *Терапевтический архив.* 2020;92(2):85-92 [Kareva EN. NSAID enteropathy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):85-92 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000453
18. Minai-Tehrani D, Minoui S, Sepehri M, et al. Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. *Drug Metab Lett.* 2009;3(1):58-6. doi: 10.2174/187231209787176362
19. Minai-Tehrani D, Ghaffari M, Sobhani-Damavandifar Z, et al. Ranitidine induces inhibition and structural changes in sucrase. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2012;27(4):553-57. doi: 10.3109/14756366.2011.601414
20. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66:e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
21. Шельгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. М., 2017 [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, et al. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clinical recommendations. Moscow, 2017 (In Russ.)].
22. Litao G, Jingjing S, Yu L, et al. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Med Sci Monit.* 2018;24:5000-7. doi: 10.12659/MSM.911308
23. Tian CF, Su BY, Li YJ, et al. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(5 Suppl):1805-10.
24. Murray IA, Smith JA, Coupland K, et al. Intestinal disaccharidase deficiency without villous atrophy may represent early celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(2):163-8. doi: 10.1080/003655201750065915
25. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, et al. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8):E348-52. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05248.x
26. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587224-29
27. Богомолов П.О., Еремина Е.Ю., Тимофеева Н.М. и др. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1996;5(3):87-8 [Bogomolov PO, Eremina EYu, Timofeeva NM, et al. The activity of digestive enzymes in biopsy specimens of the small intestine in gastrointestinal tract pathology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 1996;5(3):87-8 (In Russ.)].

28. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42. doi: 10.1038/nri3661
29. Taylor C, Hodgson K, Sharpstone D, et al. The prevalence and severity of intestinal disaccharidase deficiency in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(6):599-606. doi: 10.1080/003655200750023552
30. Sharpstone D, Neild P, Crane R, et al. Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut.* 1999;45(1):70-6.
31. Heise C, Miller CJ, Lackner A, Dandekar S. Primary acute simian immunodeficiency virus-infection of intestinal lymphoid-tissue is associated with gastrointestinal dysfunction. *J Infect Dis.* 1994;169(5):1116-20.
32. Jourdan N, Brunet JP, Sapin C, et al. Rotavirus infection reduces sucraseisomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton. *J Virol.* 1998;72(9):7228-36.
33. Chopra P, Verma D, Khullar M, et al. Shiga toxin exposure modulates intestinal brush border membrane functional proteins in rabbit ileum. *Mol Cell Biochem.* 2006;283(1-2):85-92. doi: 10.1007/s11010-006-2347-x
34. Varga J, Toth S Jr, Toth S, et al. The relationship between morphology and disaccharidase activity in ischemia reperfusion injured intestine. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):631-8.
35. Boudry G, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic psychological stress alters epithelial cell turn-over in rat ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(5):G1228-32. doi: 10.1152/ajpgi.00358.2006
36. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):2. doi: 10.1186/s40348-016-0033-y
37. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of alpha-glucosidases, but not betagalactosidases. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):949-54. doi: 10.1007/s10545-012-9523-9
38. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000 [Khaitov RM, Ignatieva GA, Sidorovich IG. Immunology. Moscow: Medicine, 2000 (In Russ.)].
39. Amit-Romach E, Reifen R, Uni Z. Mucosal function in rat jejunum and ileum is altered by induction of colitis. *Int J Mol Med.* 2006;18(4):721-7.
40. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Дисахаридазная недостаточность – одна из причин функциональных заболеваний кишечника. *Клиническая медицина.* 2018;96(4):365-70 [Parfenov AI, Ahmadullina OV, Belostotskij NI, et al. Disaharidase deficiency – is one of the causes of functional disorders of intestine. *Clin Med.* 2018;96(4):365-70 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-365-370
41. Парфенов А.И. Значение еюноперфузии в диагностике нарушений кишечного пищеварения и всасывания. *Военно-мед. журн.* 1987;10:26-30 [Parfenov AI. Importance of jeunoperfusion in the diagnosis of intestinal digestion and absorption. *Voenno-Med Zhurnal.* 1987;10:26-30 (In Russ.)].
42. Парфенов А.И. Синдром нарушенной ассимиляции пищевых веществ. *Рус. мед. журн.* 2012;5(1):194-8 [Parfenov AI. Syndrome of impaired assimilation of nutrients. *Russian Medical Journal.* 2012;5(1):194-8 (In Russ.)].
43. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):45-52 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Disaccharidase deficiency and functional bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(4):45-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789445-52
44. Парфенов А.И., Аكوпова А.О., Щербаков П.Л., Михеева О.М. Место видеокапсульной эндоскопии в алгоритме диагностики болезни Крона тонкой кишки. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):37-42 [Parfenov AI, Akopova AO, Shcherbakov PL, Mikcheeva OM. Role of video capsula endoscopy in the diagnostic algorithm of small bowel Crohn's disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(4):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000079
45. 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. *J Hum Nutrition Dietetics.* 2011;24:487-95. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162
46. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:707-17. doi: 10.1038/ajg.2013.96
47. Ручкина И.Н., Фадеева Н.А., Парфенов А.И. и др. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):21-6 [Ruchkina IN, Fadeeva NA, Parfenov AI, et al. The role of the small bowel microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibilities of its treatment with probiotics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(2):21-6 (In Russ.)].
48. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропротекции. *Терапевтический архив.* 2015;87(12):134-7 [Simanenkov VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(12):134-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20158712134-137
49. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):104-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569
50. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Поступила 16.07.2020



OMNIDOCTOR.RU