

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ



СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
гастроэнтеролог Департамента
здравоохранения города Москвы

д. м. н. Бордин Д. С.

« 16 » декабря 2020 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Вашин

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 6



« 18 » мая 2020 г. 2021 г.

ЭНТЕРОПАТИЯ С НАРУШЕНИЕМ МЕМБРАННОГО
ПИЩЕВАРЕНИЯ

Методические рекомендации № 24

Москва 2020

УДК 616.08
ББК 54.133

Учреждение разработчик

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Парфенов А. И., заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, дважды лауреат премии правительства Москвы в области медицины

Сабельникова Е. А., заместитель директора по науке ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, д.м.н.,

Ахмадуллина О. В., младший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.,

Дбар С. Р., младший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Быкова С. В., заведующий отделением невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.

Белостоцкий Н. И., старший научный сотрудник лаборатории доклинических методов исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, д. м. н.,

Князев О. В., заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ; ведущий специалист ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», д. м. н.,

Новиков А. А., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, д.б.н.,

Хомерики С. Г., заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, д. м. н., профессор.

Рецензенты:

Самсонов А. А., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета МГМСУ, д. м. н., профессор.

Алексеев В. Г., консультант-терапевт ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина ДЗМ города Москвы»

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения: методические рекомендации / составители: А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова, О.В. Ахмадулина [и др.]. – М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», 2020. – 25 с.

Методические рекомендации предназначены для терапевтов, гастроэнтерологов, врачей смежных специальностей и студентов медицинских ВУЗов.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Перспективы повышения эффективности лечения и качества жизни больных с патологией кишечника»

В рекомендациях представлена энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как отдельная нозологическая форма заболевания тонкой кишки, описаны ее этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, особенности лечения и профилактики.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Оглавление

1. Введение.....	4
2. Нормативные ссылки.....	6
Список сокращений	7
3. Основная часть.....	8
3.1.Определение.....	8
3.2. Распространенность, этиология и патогенез.....	8
3.3. Клиническая картина.....	9
3.4. Диагностика.....	10
3.5. Дифференциальная диагностика.....	13
3.6. Лечение.....	15
4. Заключение.....	22
5. Список литературы.....	23

1. ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальные клетки, выстилающие поверхность тонкой кишки (ТК), претерпели в процессе филогенеза морфологические адаптации, направленные на достижение максимальный гидролиз пищевых веществ. Данный процесс подобно конвейеру, работающему на постоянной скорости, последовательно расщепляет пищевые вещества до моно- и димеров, способных всасываться в тонкой кишке [10]. Тем самым, предотвращается их накопление в полости кишки и, как следствие, бактериальный рост. Эта задача обеспечивается: а) максимально близким контактом ферментных и транспортных систем с содержимым кишки, б) оптимальными характеристиками активности ферментов и транспортеров, обеспечивающих всасывание, в) достаточно большой площадью поверхности, на которой осуществляется этот процесс.

Ферменты ТК именуются мембранным, т.к. встроены в структуры плазматической мембраны щеточной каймы энтероцитов, представленной микроворсинками и гликокаликсом (рис.1).

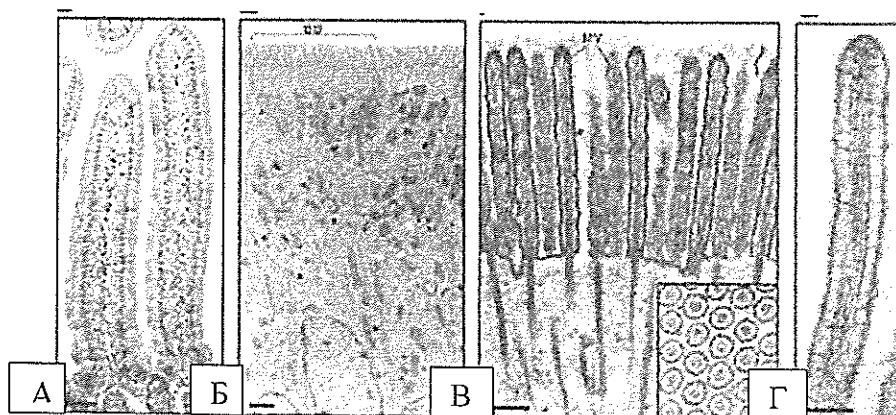


Рис. 1. Щеточная кайма мембраны энтероцита [15].

А - ворсинки тонкой кишки (50 мкм); Б - энтероцит с щеточной каймой (1 мкм); В – микроворсинки на щеточной кайме энтероцита; Г - микворсинка. (0,2 мкм).

На одном энтероците расположено около 36 тыс. микроворсинок. Они увеличивают площадь поверхности ТК до 200 м² [15].

Мембранные ферменты являются экзогидролазами, расщепляющими пептидазы, дисахаридазы и липазы до мономеров (аминокислоты, глюкоза, фруктоза, жирные кислоты), пригодных для всасывания. В таблице 1 показаны ферменты, участвующие в мембранном пищеварении.

Таблица 1. Ферменты ТК, участвующие в мембранном пищеварении
[10]

Фермент	Место действия	Этап пищеварения
γ-амилаза	Апикальная мембрана энтероцита	Мембранный
Изомальтаза		
Мальтаза		
Сахараза		
Лактаза		
Трегалаза		
Щелочная фосфатаза		
Аминопептидаза		
М		
Дипептидазы	Апикальная мембрана энтероцита, цитозоль	Мембранный Внутриклеточный
Моноглицерид-липаза	Апикальная мембрана энтероцита	Мембранный

Из представленных на рис. 1 данных можно видеть, что ферменты ТК легко уязвимы для многочисленных факторов внешней и внутренней среды. Им противостоит исключительно быстрая пролиферация и дифференциация эпителиоцитов, обеспечивающая смену эпителиального покрова слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) каждые 3 – 6 дней, и протяженность ТК, превышающая рост взрослого человека в 2-2,5 раза [15]. СОТК является мишенью для многих инфекций, токсических веществ, аутоиммунных реакций организма и др. факторов внешней среды. Особенно легко повреждаются мембранные ферменты, осуществляющие окончательный гидролиз углеводов. Нарушения мембранного пищеварения (МП) наиболее известно по клиническим проявлениям дисахаридазной недостаточности. Наиболее точно отражает суть этой патологии предложенная нами нозологическая форма «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (ЭНМП) [4].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру K90.4.

Цель методических рекомендаций: ознакомить врачей с нозологической формой «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения», ее диагностикой и лечением.

2. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящих методических рекомендациях использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.0 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения.

ГОСТ 7.11 (ИСО 832:1994) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках.

ГОСТ 7.60 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения.

ГОСТ 7.80 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Заголовок. Общие требования и правила составления.

ГОСТ Р 7.0.3 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные элементы. Термины и определения.

ГОСТ Р 7.0.4 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.7 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Статьи в журналах и сборниках. Издательское оформление.

ГОСТ Р 7.0.12 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила ГОСТ.

ГОСТ Р 7.0.99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

Список сокращений:

ТК – тонкая кишка

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

МП – мембранное пищеварение

ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФЗК – функциональное заболевание кишечника

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

КЖК - короткоцепочечные жирные кислоты

3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Определение (дефиниция)

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения – заболевание, характеризующееся снижением активности ферментов в щеточной кайме энтероцита.

3.2. Распространенность, этиология и патогенез

При исследовании активности дисахаридаз в дуоденальных биоптатах у 74 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и другими функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК), снижение активности лактазы выявлено у 87,8% пациентов, мальтазы – у 48,6%, сахаразы – у 51,3% и глюкоамилазы – у 85,1%. Снижение активности всех четырех дисахаридаз было установлено у 23 (31,1%) пациентов с ФЗК, недостаточность 1–3 фермента – у 47 (63,5%) [6]. Таким образом, у большинства пациентов с СРК и другими ФЗК диагноз соответствовал ЭНМП [6].

ЭНМП может быть врожденной, но чаще – приобретенной, т.е. связанной с факторами, повреждающими ТК. Причиной врожденной недостаточности являются генетические нарушения [5]. Они проявляются избирательной непереносимостью пищевых продуктов, вследствие селективного выпадения активности мембранных ферментов и часто 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. В таблице 2 перечислены наиболее известные причины повреждения СОТК, вызывающие нарушение МП.

Таблица 2. Причины нарушений МП.

Генетические дефекты [11,17].
Лекарства: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3], кодеин [22], ранитидин [21], антибиотики [12,19].
Аутоиммунные заболевания: целиакия [5, 25], язвенный колит [1], болезнь Крона [23].
Вирус иммунодефицита человека [29].
Кишечные инфекции [14].
Ишемия кишки [31].

Повреждение апикальной мембраны энтероцитов СОТК приводит к нарушению синтеза и работы ферментных систем.

При нарушении МП у пациентов появляется непереносимость пищевых продуктов, в состав которых входят олигомеры, гидролиз которых происходит на щеточной кайме энтероцита. Снижение активности мембранных ферментов приводит к развитию дисахаридазной, пептидазной и липазной недостаточности. Продукты незавершенного гидролиза углеводов, белков и жиров накапливаются в просвете тонкой кишки и способствуют изменению состава нормальной микрофлоры кишки, т.о. у пациентов развивается синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

3.3. Клиническая картина

Клинически ЭНМП проявляется симптомами, схожими с ФЗК. Пациентов беспокоят боли и дискомфорт в животе, связанные с нарушениями стула (чаще диарея), повышенное газообразование и как следствие громкое урчание в животе. Несмотря на схожие симптомы с ФЗК, в частности, с СРК, при ЭНМП причиной клинических симптомов является плохая переносимость пищевых продуктов. Большая часть пациентов отмечает взаимосвязь своих симптомов с употреблением определенных пищевых продуктов, чаще всего, молока и молочных продуктов, а также фруктов, кондитерских изделий, содержащих углеводы, варенья, соки; реже - с употреблением в пищу жиров и белков. Соблюдение элиминационных диет, ограничивающие или полностью исключающие из рациона плохо переносимые продукты, приводит к уменьшению симптомов, однако пациентам приходится строго соблюдать данные диеты, но приводят к уменьшению дневного калоража, снижению массы тела, не приводят к мальабсорбции и не являются лечением, лишь облегчают симптомы. Появление СИБР усиливает клинические проявления еще более снижая качество жизни пациентов. Применяемое лечение, обычно, лишь временно приводит к улучшению самочувствия, что вынуждает пациентов неоднократно обращаться за медицинской помощью в различные лечебные учреждения, выполнять большее количество лабораторных и инструментальных исследований. Психический статус пациентов ухудшается, развиваются вторичные психопатологические нарушения от астенических до более сложных невротоподобных состояний.

Невротоподобные состояния у этих пациентов проявляются раздражительностью, повышенной возбудимостью, чрезмерной утомляемостью, нарушением сна и другими признаками невротического синдрома. Имеющиеся психологические нарушения ухудшают состояние пациентов.

Таким образом, пациенты с ЭНМП, не находя помощи, вынуждены повторно обращаться к врачам, «кочуя» из одного лечебного учреждения в другое.

3.4. Диагностика

Диагноз устанавливают на основании показателей активности мальтазы, сахаразы, глюкоамилазы и лактазы в биоптате, полученном из дистального отдела 12-перстной кишки. Активность дисахаридаз в биоптатах СОТК определяют биохимическим методом А. Dahlqvist [16] в модификации Р. Trinder [30].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДИСАХАРИДАЗ (метод А.Далквиста [16] в модификации Триндера [30]).

Оборудование и реагенты

Микропланшетный ридер (фотометр), рабочий диапазон длин волн 495-505 нм, термостат 37 °С, 100 °С, морозильные камеры t -20°С, t -80°С, микродозаторы от 1-10000 мкл (допустимая погрешность $\leq 5\%$), гомогенизатор, весы электронные.

Субстраты: мальтоза, сахароза, крахмал, лактоза, мальтодекстрины (*"Sigma-Aldrich"*, США), микропланшеты плоскодонные, 96 лунок, набор для определения глюкозы (*"Фармацевтика и Клиническая диагностика"*, РФ).

Принцип метода

В основе метода лежат три последовательные ферментные реакции:

1. Гидролиз дисахаридов (мальтозы, сахарозы, мальтодекстринов, лактозы) с выходом продукта реакции свободной глюкозы.
2. Окисление глюкозы глюкозооксидазой с образованием глюконовой кислоты и перекиси водорода.
3. Освобождение атомарного кислорода из перекиси пероксидазой, реакции кислорода с фенолом и 4-аминопирином (реакция Триндера с окрашиванием раствора в красный цвет). Интенсивность окрашивания пропорциональна количеству образовавшейся глюкозы.

Проведение процедуры исследования.

1. Внесение в пробирки (дубли) по 100 мкл буфера (pH 6.0), далее.
 - а) Внесение в пробирки (дубли) по 20 мкл гомогената СОТК для *определения активности мальтазы*
 - б) Внесение в пробирки (дубли) по 50 мкл гомогената для *определения активности глюкоамилазы и сахаразы*
 - в) Внесение в пробирки (дубли) по 100 мкл гомогената для *определения активности лактазы*
2. Внесение в смесь соответствующего раствора субстрата.

3. Инкубация при температуре 37 °С, для *определения активности мальтазы* – 60 мин., *активности глюкоамилазы или сахаразы* – 120 мин., *активности лактазы* – 180 мин.

4. Остановку реакции осуществляется нагреванием при 100 °С в течение 2 мин.

5. Отсчет проводится от пробы, в которой инактивация фермента нагреванием до 100°С выполняется сразу же после смешивания компонентов.

6. Охлаждение пробирок, взятие по 150 мкл смеси и перенесение в микролунки планшета.

7. Внесение в каждую лунку 150 мкл глюкозооксидазной хромогенной смеси.

8. Инкубация - 30 минут.

9. Измерение оптической плотности при длине волны 505 нм. Развившаяся окраска стабильна 60 мин.

Расчёт результатов.

Рассчитываются средние величины дублей для бланков и проб. Концентрация выхода глюкозы (продукт реакции) определяется по калибровочному графику.

$$A = \frac{(a - b) * d}{m * t}$$

Проба глюкозы ставится в _____ двух дублях в количестве 2,5, 10 и 20 мкг.

Активность выражается в нг/мг мин (ед), где **a** – среднее значение инкубированной пробы (нг глюкозы), **b** – среднее значение бланка (нг глюкозы), **d** – фактор разведения, **m** – масса пробы СОТК (мг), **t** – время инкубации (мин).

На графике линейной зависимости откладываются результаты, полученные в соответствующих лунках, и рассчитываются по калибровочному графику. При определении измерений в дублях, используется среднее значение двух величин. При значительном (>30%) расхождении показателей активности между собой в дублях - анализ повторяется.

Референсные значения

Контрольную группу составили 120 здоровых доноров, обоего пола, 23-50 лет, без признаков непереносимости пищевых продуктов и заболеваний органов пищеварения. За референсные пределы приняты значения в интервале $\bar{X} \pm 2s$, что охватывает 95% значений активности ферментов, обследованных лиц (таблица 3).

Таблица 3. Референсные значения активности мембранных ферментов.

Фермент	Хср	S	Хср ± 2s
	нг/мг мин (ед)		
Мальтаза	2436	796	844-4028

Глюкоами- лаза	822	332	158-1486
Сахараза	475	201	73-876
Лактаза	188	86	16-360

Воспроизводимость метода

Воспроизводимость метода исследовали, определяя коэффициент вариации для четырех ферментов ($n=20$) и сравнивая с допустимым пределом ошибки (ДПО). ДПО рассчитывался по диапазону нормальных значений определенного параметра, разработанному в лаборатории с учетом метода исследования и результатов контрольной группы (таблица 4). (Для анализа полученных результатов использовалось неравенство Тонкса: $CV < 1/16$ ДПО – отличный результат; $1/16 \text{ ДПО} < CV < 1/8 \text{ ДПО}$ – хороший результат; $1/8 \text{ ДПО} < CV < 1/4 \text{ ДПО}$ – удовлетворительный результат; $1/4 \text{ ДПО} < CV$ – неудовлетворительный результат).

Таблица 4. Воспроизводимость метода определения ферментов.

Фермент	CV	Результат
Мальтаза	$2,5 < 8,7$	Отлично
Глюкоами- лаза	$3,9 < 10,1$	Отлично
Сахараза	$4,2 < 11,4$	Отлично
Лактаза	$2,1 < 11,4$	Отлично

3.5. Дифференциальная диагностика

На рисунке 2 показан алгоритм дифференциальной диагностики ЭНМП.

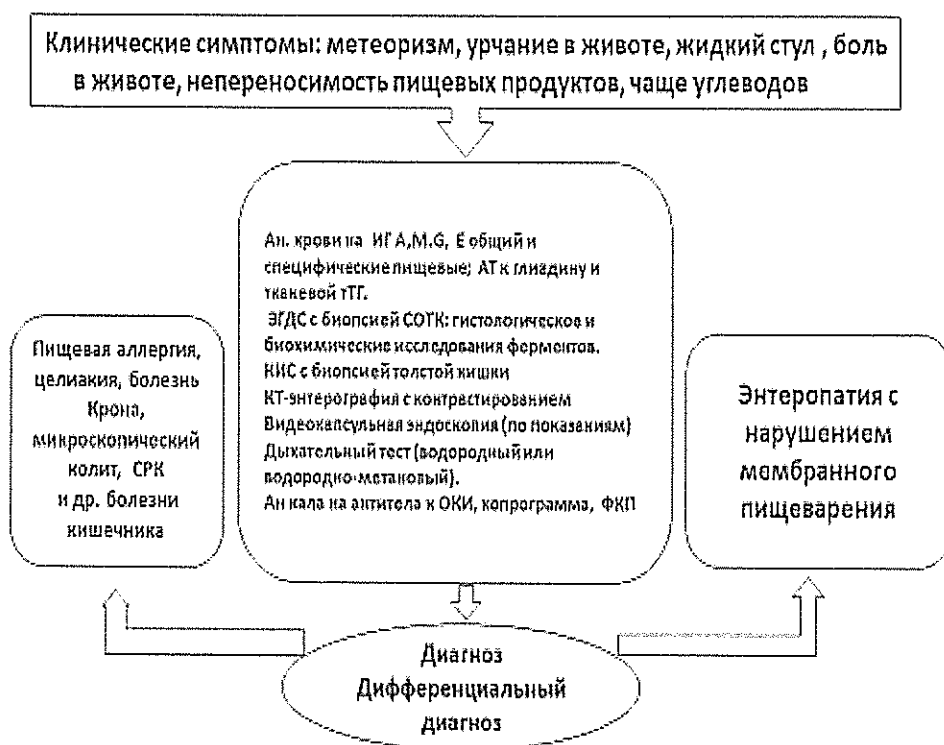


Рис. 2 Алгоритм дифференциальной диагностики ЭНМП

Примечание. АТ – антитела, ИГ-иммуноглобулины, КИС – колоноилеоскопия, ОКИ – острые кишечные инфекции, тТГ – тканевая транслглютаминаза, ФКП – фекальный кальпротектин, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

Для дифференциальной диагностики с пищевой аллергией применяют панель с пищевыми аллерженами, исследование иммуноглобулина Е общего и специфических пищевых. Дифференциальный диагноз с целиакией и аутоиммунной энтеропатией проводят на основании данных серологических исследований крови на антитела к глиадину, тканевой транслглютаминазе и гистологических исследований СОТК. Дифференциальный диагноз с воспалительными и онкологическими заболеваниями осуществляется с использованием эзофагодуоденоскопия, колоноилеоскопии, видеокапсульной эндоскопии (по показаниям), КТ-энтерографии с контрастированием. Выполняют также анализы кала на фекальный кальпротек-

тин и антитела к острым кишечным инфекциям.

Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика с микроскопическим (лимфоцитарным и коллагенозным) колитом, т.к. требуется выполнение топографической биопсии слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки. Следует подчеркнуть, что у пациентов с перечисленными выше заболеваниями можно обнаружить недостаточность МП, но только нозологический диагноз является правильным путем к успешному лечению. В этом плане исключением являются СРК 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.

Необходимое условие проведения дыхательного теста – отсутствие приема препаратов группы антибактериальных препаратов (антибиотиков и кишечных антисептиков) в период обострения симптомов со стороны кишечника.

По результатам комплексной диагностики больному устанавливается окончательный диагноз заболевания.

Пример формулирования диагноза: Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.

3.5. ЛЕЧЕНИЕ

Комплексная терапия ЭНМП включает диетические рекомендации, препараты группы кишечных антисептиков, пробиотические препараты, регуляторы моторики и цитопротекторы (ребамипид). Принципы лечения показаны на рис 3.

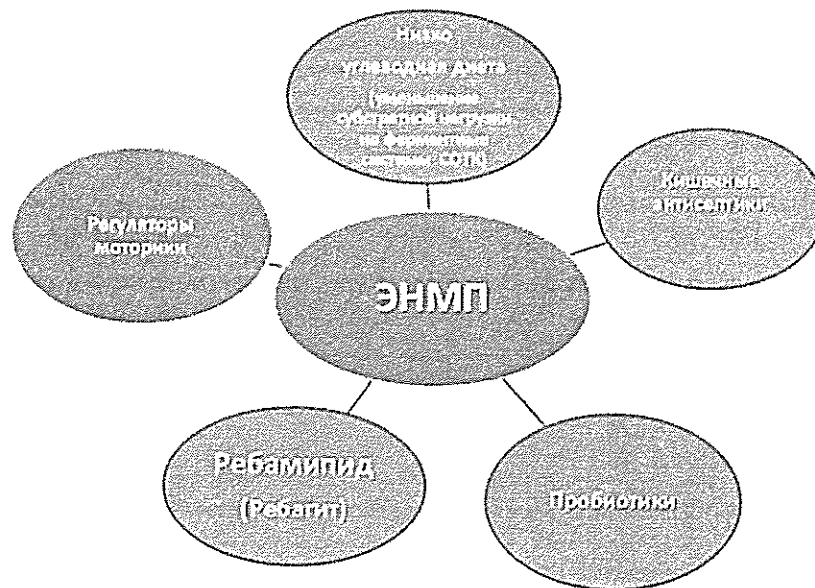


Рис. 3. Принципы лечения больных ЭНМП.

Диета

Патогенез ЭНМП тесно связан с короткоцепочечными углеводами, которые не гидролизуются в просвете тонкой кишки. Присутствие в рационе пациентов плохо всасываемых углеводов: ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и сахарных спиртов способствует избыточному бактериальному бактерий в просвете ТК. Бродильные процессы в тонкой кишке вызываются протеолитической микрофлорой, преобладание бродильных процессов в тонкой кишке вызывает повреждение нейронов энтеральной нервной системы, что играет значительную роль в появлении клинической симптоматики, характерной для ЭНПМ.

При ЭНМП больным показано соблюдение диетических рекомендаций, основанных на пониженном содержании в рационе олиго-, ди- и мо-

носахаридов (фруктозы, фруктанов, галактанов, лактозы) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола). В рационе ограничивают олигосахариды, состоящие из 2-х и более остатков моносахаридов (до 10 остатков), которые между собой соединены гликозидными связями. Диета получила название FODMAP (the low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet) и была предложена для лечения больных СРК [26]. Положительное влияние ее при этом синдроме на самом деле объясняется снижением активности мембранных ферментов у этих пациентов и уменьшением нагрузки на мембранные ферменты СОТК.

Диета FODMAP назначается на 6- 8 недель и при развитии ремиссии заболевания пищевой рацион можно постепенно расширять. Ниже приводятся списки продуктов с низким и высоким содержанием короткоцепочечных продуктов (таблицы 5 и 6).

Таблица 5. Список продуктов, разрешенных диетой FODMAP

Овощи	Картофель, баклажаны, редис, морковь, болгарский перец, фасоль, томаты, огурцы, салат, морские водоросли, кабачки, тыква, шпинат
Ягоды и фрукты	Клюква, черника, цитрусовые, бананы, киви, виноград, клубника, нектарин, лимон
Крупы, злаки	Кукуруза, рис, гречка, овсянка
Мясные изделия	Говядина, телятина, мясо кролика, нежирная баранина, моллюски
Мясо птицы	Курица, индейка, перепел
Рыба	Нежирные сорта рыбы (треска, хек, минтай, ледяная, окунь и др.)
Напитки	Чай, кофе, морс, фруктовые и овощные домашние соки
Молочные продукты	Твердые сыры (пармезан, чеддер, швейцарский и др.). Мягкие сыры (бри, моцарелла и др.)
Альтернативы молока	Рисовое, миндальное, соевое, безлактозное
Масло и жиры	Все растительные жиры и животные масла

Разрешаются яйца всмятку, блюда из мяса и птицы, из нежирных сортов рыбы; гарниры из картофеля и овощей готовят в отварном виде или на пару (таблица 5).

Из рациона больных следует исключить (или ограничивать) продукты, которые усиливают процессы брожения и, следовательно, боли в животе, метеоризм и нарушения стула (таблица 6).

Таблица 6. Список продуктов, запрещенных диетой FODMAP

Овощи	Чеснок, спаржа, артишок, лук, лук порей, брюссельская и цветная капуста, свекла, горох, фасоль, чечевица, горох, зеленый перец, авокадо,
Фрукты	Абрикосы, яблоки, вишня, черешня, ежевика, сливы, арбуз, дыня, персики,
Зерновые продукты	Продукты, содержащие пшеницу, ячмень и рожь, макаронны, мука, отруби, пирожные, манка, сдобное печенье.
Орехи	Миндаль, фундук, арахис, кешью, нут
Продукты	Полуфабрикаты мясные и рыбные, консервы из птицы
Напитки	Фруктовые консервированные соки, газированные напитки, пиво, ром, вино, кокосовая водка
Сладости и подсластители	Мед, фруктоза, сорбит, глюкозо-фруктозный сироп, изомальт, мальтит, ксилит, маннит
Молочные продукты	Коровье и козье молоко, творог, йогурты, молочная сыворотка, сливки, мороженое
Напитки	Фруктовый сок, сладкие вина, пиво, напитки, подслащенные фруктозой, напитки, подслащенные сиропом глюкоза-фруктоза, напитки, подслащенные другими подсластителями

Регуляторы моторики

Спазмолитические препараты (мебеверин, тримебутин, пинаверия бромид) и регуляторы моторики (трмубутин) оказывают стимулирующее действие при гипокинезии кишечника и спазмолитическое при гипер- и дискинезии кишечника. Рекомендовать прием спазмолитических препара-

тов целесообразно «по требованию» в случае появления болей, а регулятор моторики тримебутин - по 200 мг х 3 раза в день, курсами, продолжительностью от 4-х до 12 недель.

Кишечные антисептики

Кишечные антисептики применяют с целью подавления избыточного роста бактерий в ТК, появление которого связано с СИБР, отягощающем ЭНМЦ. Применяются препараты из группы хинолонов (нитроксолин, 5-НОК), фторхинолонов (офлоксацин, цiproфлоксацин и др.), производные нитрофурана (нифуроксазид, фурадонин, фуразолидон) и антисептики (тилихинол), рифаксимин — антибиотик из группы ансамицина.

Обычно кишечные антисептики выбирают эмпирически, длительность лечения — от 7 до 10 дней. Возможна смена препарата при отсутствии желаемого эффекта на динамику диареи, метеоризма и показателей водородного дыхательного теста.

Пробиотики

Препараты, содержащих живые штаммы нормальных кишечных бактерий, подавляют патогенную и условно патогенную микробиоту с помощью молочной кислоты, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и секреторного иммуноглобулина А. Молочная кислота подавляет адгезию патогенной микрофлоры к кишечному эпителию, КЖК способствуют регенерации эпителиоцитов, секреторный иммуноглобулин А подавляет колонизацию чужеродной микробиоты. Пробиотики обладают способностью повышать активность лактазы в СОТК человека [8], 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. Так, пробифор содержит микроколонии бифидобактерий, собранные на специальном носителе, обеспечивающем их доставку и прикрепление к биопленке кишечника. Каждая микроколония содержит от 20 до 200 бактерий. Такая конструкция обеспечивает нормальную функцию биопленки. Сорбированные на частицах активированного угля бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum* № 1) имеют высокую концентрацию и являются антагонистами патогенных и условно патогенных микроорганизмов, что приводит к ускоренной нормализации микробиоценоза, активизации восстановительных процессов в слизистой оболочке кишечника и повышению резистентности организма к инфекции. Быстрое заселение кишечника микроколониями бифидобактерий и восстановление нормальной микрофлоры обеспечивает антитоксическое действие препарата.

Бифидобактерии в высокой концентрации повышают активность мембранных ферментов ТК, увеличивают синтез витаминов и аминокислот, обеспечивают усиление иммунной защиты организма.

Сорбированные пробиотики рекомендуется назначать по 2 капсулы или саше 2 раза в день во время еды, курсом в течение 4 недель.

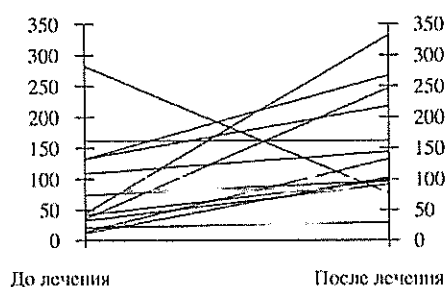
В результате комплексного лечения диетой, кишечными антисептиками, пробиотиками, регуляторами моторики у больных уменьшаются клинические симптомы, связанные с употреблением углеводов. Тем не менее выздоровления не наступает и при попытке расширять диету кишечные симптомы возобновляются.

Ребамипид

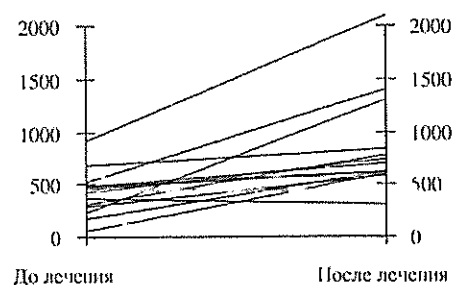
Ребамипид – аминокислота, производное 2-(1H) –хинолинона, обладает способностью заживления язвенных поражений желудка и ТК [9]. Препарат обладает цитопротективным действием, механизм которого связан со стимуляцией синтеза простагландинов E2 и I2, стимуляцией экспрессии факторов роста, подавлением накопления нейтрофилов и свободно-радикального окисления тканей [2]. Происходит активация в эпителии генов факторов роста и прямое влияние на эндотелиальный слой микрососудов. Стимуляция ребамипидом интерлейкина-2 способствует улучшению пролиферации эпителия. Ребамипид повышает скорость восстановления клеток посредством активации Rho-киназы [27], увеличивает производство простагландина E2 и слизи в желудке и ТК [18], подавляет воспаление [24], воздействует на гены, регулирующие апоптоз [20], и улучшает ангиогенез [28].

По данным выполненного нами пилотного исследования препарат ребамипид повышает пищевую толерантность и активность дисахаридаз в СОТК [7]. Положительный эффект ребамипида отмечен через 12 недель у больных ЭНМП, получавших препарат в дозе 300 мг/день. У большинства улучшилась переносимость пищевых продуктов, уменьшились или прекратились повышенное газобразование, боли, дискомфорт в животе и нарушения стула. По данным проведенного обследования через 12 нед. лечения выявлено повышение активности мальтазы на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$) при сравнении с исходной активностью карбогидраз СОТК. Активность лактазы существенно не изменилась (рис.4).

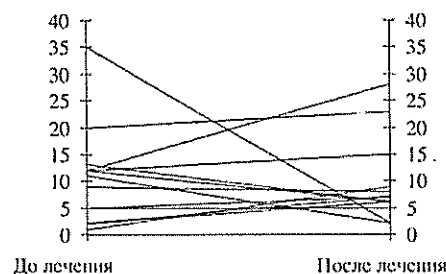
Глюкоамилаза



Мальтаза



Лактаза



Сахараза

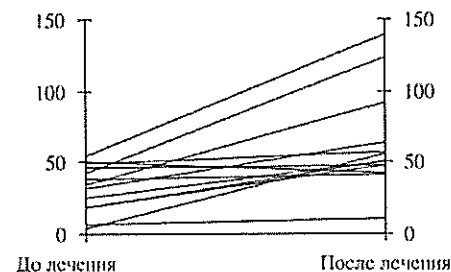


Рис. 4. Активность карбогидраз у больных ЭНМП до и после лечения ребамипидом [7].

При морфологическом исследовании СОТК у больных ЭНМП были выявлены определенные структурные изменения в виде деформации, деэпителизации и даже деструкции кишечных ворсин, изменения имеют очаговый характер, с формированием поверхностных эрозий (рис 5).

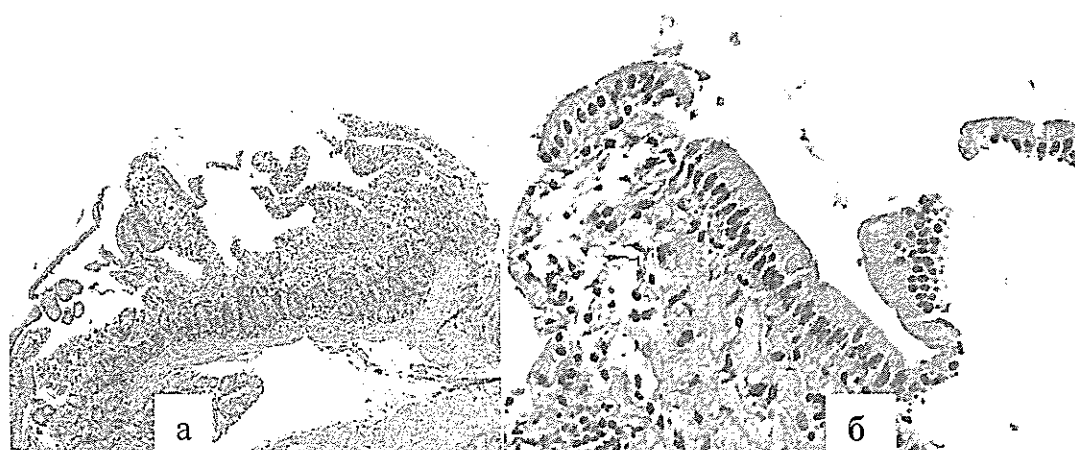


Рис.5. СОТК пациента с ЭНМП

Описание: А. - Эрозивный дуоденит. Кишечные ворсины деформированы. Обширные участки деэпителизации ворсин. Б. - Дистрофия и десквамация клеток эпителия кишечных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. (А) x120. (Б) x 500.

После проведенного курсового лечения ребамипидом наблюдалось восстановление структурных элементов СОТК. Снижалась выраженность воспаления в собственной пластинке, увеличивалась высота кишечных ворсин, хотя некоторые из них оставались деформированными. В эпителиальной выстилке ворсин присутствовали полностью дифференцированные столбчатые энтероциты с чётко контурированной щёточной каймой. Между ними часто встречались бокаловидные клетки. У отдельных энтероцитов сохранялись участки субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы (рис.6).



Рис.6. СОТК пациента с ЭНМП после курса лечения ребамипидом.

А - Снижение выраженности воспаления. Кишечные ворсины деформированы, однако высота их восстанавливается. Б - Восстановление эпителиальной выстилки кишечных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. (а) $\times 120$. (б) $\times 500$.

Таким образом, ребамипид повышает активность дисахаридаз и способствует восстановлению архитектоники СОТК, что является основанием для применения его в комплексном лечении больных ЭНМП.

Препарат рекомендуется назначать в дозе 300 мг в день на протяжении от 2 до 12 нед. в зависимости от переносимости и влияния на клинические симптомы и активность ферментов в СОТК при повторных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В методических рекомендациях описана ЭНМП, основным клиническим проявлением которой является связь симптомов с непереносимостью пищевых продуктов, вызываемая низкой активностью кишечных карбогидраз и, возможно, других ферментов СОТК.

Основу патогенетической терапии ЭНМП представляет ребамипид, повышающий активность дисахаридаз и уменьшающий клинические симптомы, связанные с пищевыми интолерантностями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолов П.О. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. / П.О. Богомолов, Е.Ю. Еремина, Н.М. Тимофеева, и соавт. // РЖГГК. 1996. №5(3). С. 87-88.
2. Звяглова М.Ю. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. / М.Ю. Звяглова, О.В. Князев, А.И. Парфенов // Терапевтический архив. 2020. №92 (2). С. 104-111.
3. Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-энтеропатия). / Е.Н. Карева // Терапевтический архив. 2020. № 92 (2). С. 85–92.
4. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. / А.И. Парфенов // М.: Медконгресс, 2019. - 208 с.
5. Парфенов А.И. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. / А.И. Парфенов, О.В. Ахмадуллина, Н.И. Белостоцкий и др. // Терапевтический архив. 2015. - Том 87(2). –С. 24-29.
6. Парфенов А.И. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. / А.И. Парфенов, О.В. Ахмадуллина, Е.А. Сабельникова и др. // Терапевтический архив. 2017. № 89 (4). – С. 45–52.
7. Парфенов А.И. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. / А.И. Парфенов, Н.И. Белостоцкий, С.Г. Хомерики и др. // Терапевтический архив. 2019. - № 91(2). – С.25-31.
8. Ручкина И.Н. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. / И.Н. Ручкина, Н.А. Фадеева, А.И. Парфенов и др. // Терапевтический архив. 2013. № 85 (2). – С. 21—26.
9. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропротекции. / В.И. Симаненков, С.В. Тихонов // Терапевтический архив. 2015. - № 87 (12). – С. 134-137.
10. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. – Л.: Наука, 1985. - 545 с.
11. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. М.: Наука. – 1989. - 204 с.
12. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. / Ю.А. Шелыгин, В.А. Алёшкин, М.А. Сухина и др. // Клинические рекомендации. –Москва. - 2017. – 24 с.
13. Boudry G. Chronic psychological stress alters epithelial cell turn-over in rat ileum. / G. Boudry, J. Jury, P.C. Yang, et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 292(5): G 1228–G1232.

14. Chopra P. Shiga toxin exposure modulates intestinal brush border membrane functional proteins in rabbit ileum. / P. Chopra, D. Verma, M. Khullar et al. // *Mol Cell Biochem.* 2006; 283(1-2): 85–92.
15. Crawley S. Shaping the intestinal brush border. / S. Crawley, M. Mooseker, M. Tyska. // *J Cell Biol.* 2014; 207: 441–451.
16. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. / A. Dahlqvist // *Journal of Clinical Investigation.* 1962; 41:3–8.
17. Thiagarajah Jay R. Consortium. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants *Gastroenterology.* / JR. Thiagarajah, DS. Kamin, S. Acra et al. // 2018; 154(8): 2045–2059
18. Karrasch T. Wound-induced p38MAPK-dependent histone H3 phosphorylation correlates with increased COX-2 expression in enterocytes. / T. Karrasch, KA. Steinbrecher, B. Allard, et al. // *J Cell Physiol.* 2006; 207:809–15.
19. Litao G. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. / G. Litao, S. Jingjing, L. Yu, et al. // *Med Sci Monit.* 2018; 24:5000–7.
20. Masanobu T. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins. / T. Masanobu, T. Tomoya, R. Asano, et al. // *Toxicology in Vitro.* 2018; 46:284–93.
21. Minai-Tehrani D. Ranitidine induces inhibition and structural changes in sucrase. / D. Minai-Tehrani, M. Ghaffari, Z. Sobhani-Damavandifar, et al. // *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2012; 27(4):553–557.
22. Minai-Tehrani D. Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. / D. Minai-Tehrani, S. Minoui, M. Sepehri, et al. // *Drug Metab Lett.* 2009; 3(1):58–6.
23. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. / MF. Neurath // *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(5):329–342.
24. Nishizawa T. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. / T. Nishizawa, H. Suzuki, I. Nakagawa, et al. // *Digestion.* 2009; 79(4):259–62.
25. Prasad KK. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease. / KK. Prasad, BR. Thapa, CK. Nain, et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(8): E348–E352.
26. Staudacher HM. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. / HM. Staudacher, K. Whelan, PM. Irving, MC. Lomer. // *Journal of human nutrition and dietetics.* 2011; 24:487–495.

27. Takagi T. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. / T. Takagi, Y. Naito, K. Uchiyama, et al. // World J Gastroenterol. 2011; 17(33):3802-9.
28. Tarnawski A. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? / A. Tarnawski, J. Chai, R. Pai, et al. // Dig Dis Sci. 2004; 49(2):202-9.
29. Taylor C. The prevalence and severity of intestinal disaccharidase deficiency in human immunodeficiency virus-infected subjects. / C. Taylor, K. Hodgson, D. Sharpstone, et al. // Scand J Gastroenterol. 2000; 35(6):599–606.
30. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. / P. Trinder // J. Ann. Clin. Biochem. 1969; 6:24-27.
31. Varga J. The relationship between morphology and disaccharidase activity in ischemiareperfusion injured intestine. / J. Varga, SJr. Toth, S. Toth, et al. // Acta Biochim Pol. 2012; 59(4):631–638.