



Новые стратегии в диагностике и лечении функциональных заболеваний кишечника.

***Дбар С.Р.,** м.н.с. отделения невоспалительных заболеваний кишечника*

***Парфенов А.И.,** зав. отделом патологии кишечника, профессор, заслуженный врач РФ, академик АМТН.*

Введение

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) клинически проявляются нарушениями частоты и консистенции стула в сочетании (или без) с болью в животе, связанной с дефекацией.

Согласно Римскому консенсусу IV 2016 г. к ФЗК относятся СРК, функциональная диарея, функциональный запор. Этиология их неизвестна, а патогенез объясняется нарушениями висцеральной чувствительности и моторики кишечника, которые вызываются дисфункцией ЦНС, кишечной микрофлоры и иммунной системы.

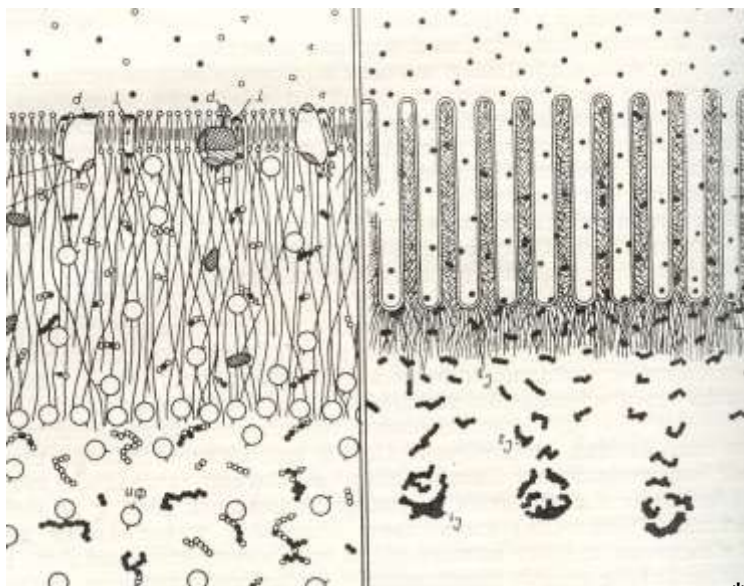
Основанием для отнесения их к функциональным заболеваниям служит отсутствие в кишечнике патологических изменений, которыми можно было бы объяснить имеющиеся клинические СИМПТОМЫ.

Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150:1257–1261

Современная теория пищеварения



- ✓ Современная теория пищеварения создана академиком А.М.Уголевым и основана на открытом им мембранном (пристеночном) пищеварении.*
- ✓ Мембранное пищеварение подобно конвейеру обеспечивает сопряженное по скорости поступление нутриентов из полости тонкой кишки во внутреннюю среду организма..
- ✓ Пищеварительно-транспортный конвейер исключает накопление продуктов неполного гидролиза (олиго- ди- и мономеров) в энтеральной среде.



* Парфенов А.И. К 50-летию создания А.М.Уголевым современной теории пищеварения. Терапевтический архив 2010;82(2):5-10

Ферменты, участвующие в кишечном пищеварении (А. М. Уголев, 1985)

Фермент	Место	Место действия	Гидролизуемые связи и субстраты	Этап пищеварения
α -амилаза,	Поджелудочная железа	Полость кишки, гликокаликс	α -1,4-глюкоз.связи крахмала и гликогена	Полостной Мембранный
Трипсин			Пептидные связи между аминокислотами	
Химотрипсин,			Пептидные связи между аминокислотами	
Эластаза,			С-концевые аминокислоты пептидов	
Карбоксипептидаза А,				
Карбоксипептидаза В,			Триглицериды до жирных кислот	
Липаза,	Тонкая кишка	Апикальная мембрана энтероцита	Концевые остатки α -D-глюкозы ПС	Мембранный
γ -амилаза			α -1,6-глюкоз. связи в мальтозе и декстринах	
Изомальтаза			α -1,6-глюкоз. связи олигосахаридов	
Мальтаза			α -1,4-глюкозидные связи	
Сахараза			β -галактозиды, лактоза	
Лактаза			α -трегалоza	
Трегалаза			Моноэфиры ортофосфата	
Щел. фосфатаза			Пептиды (отщепляет α -аминокислоты)	
Аминопептидаза М		Апикальная мембрана цитозоль	Специфические дипептиды	Мембранный Внутриклеточ
Дипептидазы				
Моноглицеридлипаза			Моноглицериды	Мембранный

Характеристика дисахаридаз, обеспечивающих мембранное пищеварение углеводов

Глюкоамилаза – гидролизует крахмал до олигомеров вплоть до мономеров (глюкозы).

Мальтаза – расщепляет гликоген, а также мальтозу на две молекулы глюкозы. Мальтоза содержится в больших количествах в проросших зёрнах (солоде) ячменя, ржи и других зерновых; обнаружен также в томатах, в пыльце и нектаре ряда растений

Сахараза – расщепляет сахарозу на глюкозу и фруктозу

Лактаза – расщепляет лактозу на галактозу и глюкозу

Дифференциально-диагностические признаки нарушений пищеварительно-транспортного конвейера*

Симптомы.	ПП	МП	В
Диарея	+/-	++	+++
Полифекалия	+++	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++
Пищевая непереносимость	—	+++	—
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++
Энтеральная экссудация белка, отеки	—	—	++
Остеопороз, боль в костях	—	—	+++
Снижение железа сыворотки крови	—	—	++
Снижение фолиевой кислоты	—	—	++
Снижение витамина В ₁₂	—	—	++
Гипохолестеринемия	—	—	+++

* Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. М.: МИА. 2009 г

Цель исследования

Оценить активность ферментов мембранного пищеварения у больных с клиническими симптомами ФЗК по данным активности дисахаридаз.

Материал и методы

Исследовали активность дисахаридаз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) у пациентов с ФЗК, установленными в соответствии с Римскими критериям IV-2016 г .

Обследовано 102 больных

- 1) СРК с преобладанием диареи (n=35);
- 2) Функциональная диарея (n=33),
- 3) СРК с преобладанием запоров (n=16),
- 4) Функциональный запор (n=4),
- 5) СРК смешанной формы (n=14).

41 мужчин
61 женщин

Возраст
от 18 до 50 лет,

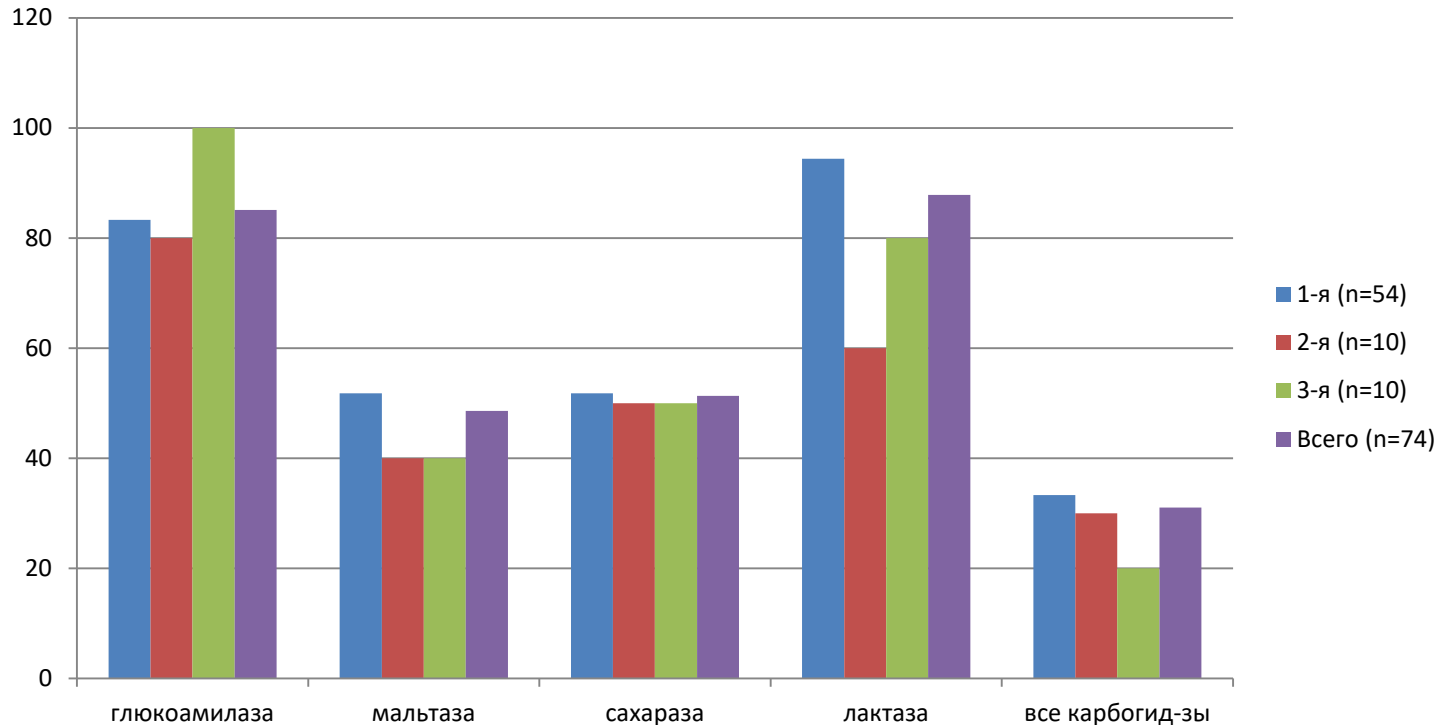
***Активность карбогидраз
исследовали в дуоденальных
биоптатах по методу Далквиста в
модификации Триндера.***

Длительность симптомов:
у 47,3% пациентов от 1 до
5 лет,
у 21,6% - 5 лет и >

Частота снижения активности карбогидраз в группах больных

Группы больных	Нормальная активность активность	Снижение активности карбогидраз, n/%				
		Глюко- амилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза	Все Карбо- гидразы
с диареей (n=68)	0 (0%)	52/76,5	30/44,1	33/48,5	59/86,8	21/30,9
с запорами (n=20)	7(35,0%)	18/90,0	14/70,0	15/75,0	8/40,0	9/45,0
СРК смеш. типа (n=14)	4 (28,6%)	10/71,4#	9/64,3#	8/57,1#	9/64,3#	3/21,4
Всего (n=102)	11/10,8	80/78.4	53/52,0	56/ 54,9	77/75,5	33 / 32,3

Частота снижения активности карбогидраз у больных ФЗК, %



1-я группа - пациенты с диареей (СРКд+ФД), 2-я группа – пациенты с запорами (СРКз+ФЗ), 3-я группа - пациенты с СРК смешанного типа

Связь ЭНМП с возможными этиотропными факторами

- Связь со стрессовыми ситуациями - 35 (34,4%)
- Перенесенная острая кишечная инфекция (ОКИ) - 23 (22,5%)
- Прием антибиотиков - 14 (13,7%)
- Особенности режима питания – 9 (8,8%)
- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - 6 (5,9%)
- Отсутствие факторов - 15 (14,7%)

Связь ЭНМП с пищевыми интолерантностями

При сборе анамнеза и жалоб, обращали внимание на связь кишечных симптомов с употреблением в пищу продуктов, содержащих углеводы.

Установлено, что у большинства пациентов прослеживалась связь метеоризма, диареи и болей в животе с употреблением продуктов, содержащих

- молоко (47,0%),
- картофельный крахмал (34,3%)
- сахар (27,0%).

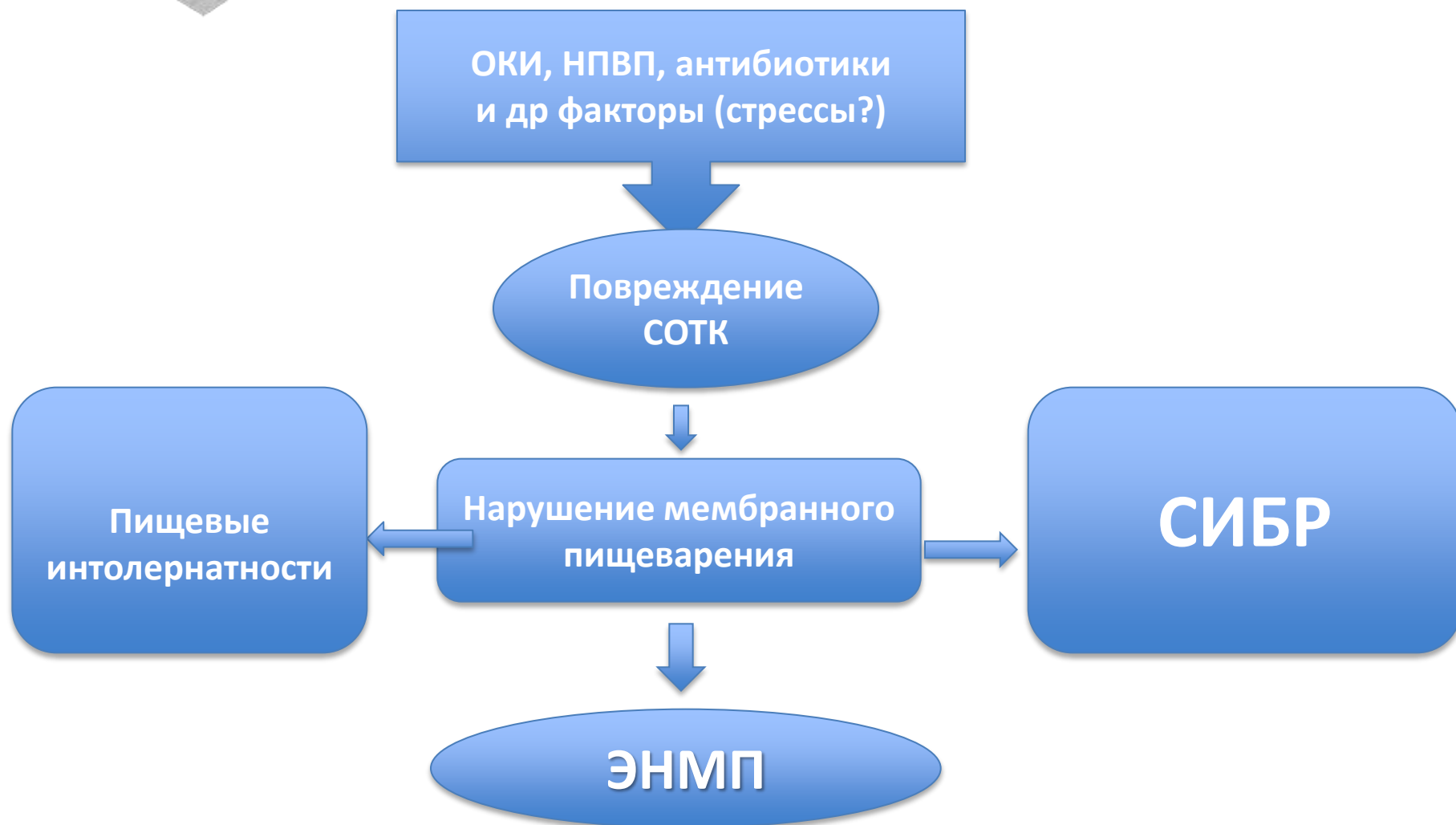
Вывод

- У 91 (89,2%) из 102 больных с клиническими симптомами функционального заболевания кишечника (ФЗК) выявлено снижение активности ферментов мембранного пищеварения тонкой кишки.
- Этим больным установлена новая нозологическая форма:
Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения(ЭНМП)/дисахаридазная недостаточность.

Определение

Энтеропатия с нарушением мембранного (кишечного) пищеварения (дисахаридазная недостаточность)— заболевание, характеризующееся плохой переносимостью пищевых продуктов в следствие недостаточного синтеза дисахаридаз в слизистой оболочке тонкой кишки, при отсутствии патологии которая могла бы объяснить имеющиеся СИМПТОМЫ.

Схема патогенеза энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП)



Алгоритм диагностики энтеропатии ассоциированной с нарушением МП

1. Метеоризм, урчание в животе, жидкий стул, боль в животе, уменьшающиеся после дефекации
2. Связь симптомов с употреблением плохо переносимых продуктов

Ан. кала на АТ кишечных инфекций
ЭГДС с биопсией СОТК (гистология и лактазный тест), исследование лактазы, мальтазы, сахаразы и глюкоамилазы
Дыхательный водородный тест
Ан кала: копрограмма, кальпротектин
Колоноскопия
Видеокапсульная эндоскопия (по показаниям)

Другие
болезни
кишечника

ЭНМП

Диагноз

Стратегия лечения энтеропатии ассоциированной с нарушением МП



Диетические рекомендации

1. Снижение лактазной активности – безлактозная диета
2. Снижение сахаразной активности – исключение сахара (тростникового и свекловичного, замена – употребление глюкозы
3. Понижение активности глюкоамилазы и мальтазы – исключение крахмалистых продуктов (картофель, крупы) + прием ферментных препаратов, содержащих панкреатическую амилазу
4. При сочетанной непереносимости углеводов – низкоуглеводная диета FODMAP

Ребамипид

Предотвращает возникновение
воспалительно-деструктивных
поражений тонкой кишки при
воздействии на нее
повреждающих агентов.

Ребамипид – механизмы действия

индукция синтеза эндогенных простагландинов
E2 и GI2 в слизистой оболочке ЖКТ

улучшение кровотока в стенках ЖКТ

подавление повышенной проницаемости
слизистой оболочки

выведение свободных радикалов

противовоспалительное действие

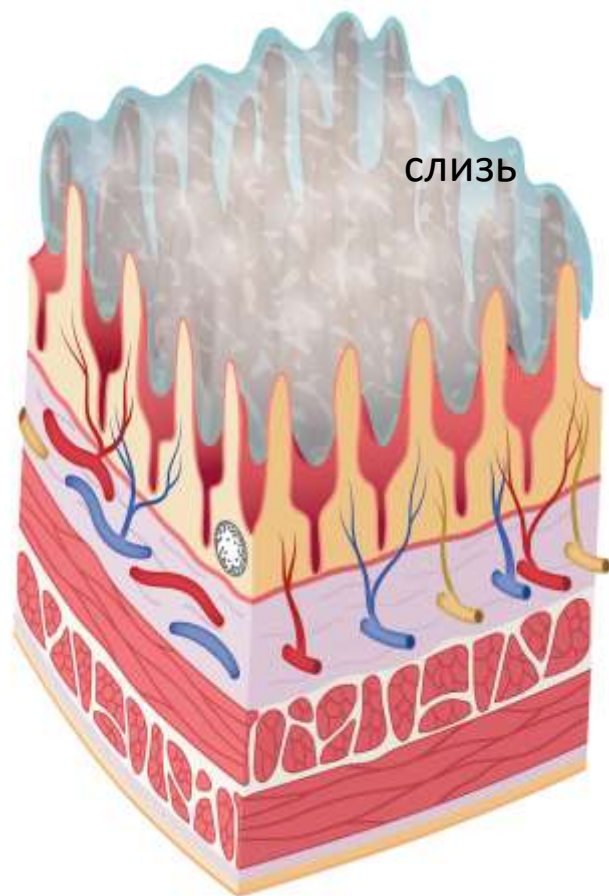
повышение секреции желудочной слизи

Ребамипид

- Ребамипид обладает противовоспалительными свойствами, включая элиминацию свободных радикалов, подавление продуцирования провоспалительных цитокинов, ингибирование миграции воспалительных клеток и их адгезии, а также стимулирует производство простагландина и слизи.

- *Tomohisa Takagi, Yuji Naito et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. // World J Gastroenterol 2011 September 7; 17(33): 3802-3809*

Уровни цитопротекции



1 – Презэпителиальная

Слизистый гель, насыщенный бикарбонатами, поддерживающий рН нейтральной среды

2 – Эпителиальная

Соединенные плотными межклеточными контактами клетки поверхностного эпителия, непрерывное клеточное обновление, образование бикарбоната, слизи, фосфолипидов, пептидов трилистника, простагландинов

3- Субэпителиальная

Оптимальное кровоснабжение и микроциркуляция

Активность карбогидраз у больных до и после лечения ребамипидом

Группы больных	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани x мин.			
	Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
Контрольная (n= 20)	618,5± 315,7	852,3 ±248,5	176,1 ± 77,1	57,6 ± 27,64
Больные до лечения (n=12)	99,2± 123,6	429± 203,7	40,7± 31,2	13,1± 9,2
Больные после лечения (n=12)	108,4 ± 66,1	606,3± 172,5	49,7± 27,5	10,7± 9,2

Результаты лечения 12 больных, лечившихся Ребамипидом в течение 3-х месяцев

У всех пациентов частота стула стала 1 раз в 1-2 дня.

Боли в животе прекратились или значительно уменьшились у 9 больных,

Вздутия живота прекратились у 4-х и уменьшились у 8 больных.

Таким образом, к концу лечения у всех больных отмечена тенденция к нормализации стула, уменьшению болей и вздутий живота.

Выводы

- У большинства больных ФЗК может быть установлен не синдромный, а нозологический диагноз «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (ЭНМП)
- Клиническая картина: нарушения стула, метеоризм, боли в животе, связанные с плохой переносимостью пищевых продуктов обусловлена снижением активности карбогидраз
- Причиной ферментопатии могут быть острые кишечные инфекции, побочные эффекты лекарственных препаратов (НПВП, антибиотики и др.) и других агентов внутренней и внешней среды
- Основу патогенетической терапии ЭНМП составляют малоуглеводная диета, энтеропротекторы (ребамипид), пробиотики и кишечные антисептики

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТА К., 38л

Анамнез заболевания

На фоне стресса возникли жалобы на:

- боли в животе
- кашицеобразный стул до 4р/сут
- Вздутие, урчание в животе
- Снижение массы тела
- Непереносимость молока, свежих фруктов

По данным ЭГДС, УЗИ ОБП – без грубой патологии, поставлен диагноз:

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

• **УЗИ ОБП** - диффузные изменения печени, признаки хронического холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы.

• **ЭГДС** - поверхностный гастрит, уреазный тест через 15мин.- отрицательный

• По результатам биопсии больному **исключена целиакия**. Также исключены **кишечные инфекции**: сальмонеллы, иерсинии, шигеллы; клостридиальная инфекция.

• **Колоноскопия** - на осмотренных участках органической патологии со стороны толстой кишки не выявлено.

• **Ректоскопия** - внутренний геморрой.
• Дыхательный тест на **СИБР** - отрицательный.

• Лабораторные показатели – в норме.

Ферменты:

- глюкоамилаза 104 ед. (158-860)
- мальтаза 583 ед. (844-2627)
- сахараза 37 (66-206)
- лактаза 11 (15-67)

Заключение: **снижение активности всех исследованных ферментов.**



ЭНТЕРОПАТИЯ С НАРУШЕНИЕМ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Назначена терапия кишечными антисептиками, спазмолитиками, энтеропротектором-ребамипид, низкоуглеводная диета

январь 2016г.

Сентябрь 2017г.
МКНЦ им. А.С.
Логинова

Анамнез заболевания

На фоне терапии:
уменьшение вздутия,
урчания, болей в животе,
нормализация стула, начал
прибавлять вес тела.

Динамическое наблюдение
в ГБУЗ МКНЦ им.
А.С.Логинова

Повторная
госпитализация в ГБУЗ
МКНЦ им. А.С.
Логинова для контроля
и коррекции терапии.

Ноябрь 2017г.

Март 2018г.
МКНЦ

Жалобы при поступлении

- периодическое вздутие и урчание в животе
- стул со склонностью к запорам до 4х дней, регулирует питанием, без патологических примесей.

Объективно: астенического телосложения. Рост - 188см. Вес – 80 кг. ИМТ - 20. Кожные покровы и видимые слизистые нормального цвета, чистые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД-17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС-65 в мин. АД 120/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Данные инструментальных методов исследования

ЭГДС: Поверхностный гастрит.

УЗИ ОБП: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

УЗИ кишечника: данных за патологию толстой и тонкой кишки не получено.

Лабораторные показатели

Клинический анализ крови

Показатель	15.03.2018	Норма
Гемоглобин	13,0	13,0 - 16,0 г/дл
Эритроциты	4,39	4,0 – 5,0 10 ⁶ /мкл
Гематокрит	38,0	40,0 – 48,0 %
Тромбоциты	275	180-320 10 ³ мм ³
Лейкоциты	4,42	4-9 10 ³ /мм ³
Эозинофилы	1,3	0,5-5%
Лимфоциты	40,3	19-37 %
Моноциты	6,8	3-11%

Биохимический анализ крови

Показатель	15.03.2018	Норма
Общий белок	78,6	64,0-83,0 г/л
Билирубин общий	15,4	5,0-21,0 мкмоль/л
Прямой билирубин	3,0	0,0 - 3,4 мкмоль/л
АЛТ	15,9	10,0-40,0 Ед/л
АСТ	20,8	15,0-40,0 Ед/л
ЩФ	51,9	30,0-120,0 Ед/л
ГГТП	18	0-55 Ед/л
Альфа-амилаза	55	28-100 Ед/л
Креатинин	95	80-115 мкмоль/л
СРБ	0,18	0-5 мг/л

Исследование активности ферментов тонкой кишки

Фермент	Норма	18.09.2017	24.03.2018
Глюкоамилаза	158-860	104	158
Мальтаза	844-2627	500	899
Сахараза	66-206	32	70
Лактаза	15-67	11	25



МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
Центральный Научно-Исследовательский Институт Гастроэнтерологии ДЗМ

Благодарю за внимание



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru