

Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника

Е.А. Кондрашова¹, А.И. Парфёнов²

¹ ООО «Клинический госпиталь на Яузе»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: показать значение изменений активности дисахаридаз в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний кишечника (ФЗК).

Основные положения. В середине прошлого века российские ученые установили, что причиной заболеваний тонкой кишки может быть нарушение мембранного пищеварения (МП). В настоящее время отмечено, что под маской синдрома раздраженного кишечника и других ФЗК может скрываться энтеропатия с нарушением МП.

Заключение. Определение активности дисахаридаз в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки считается методом выбора диагностики энтеропатии с нарушением МП. Данные об активности дисахаридаз в подвздошной кишке не встречаются в литературе. Предполагается, что исследование дисахаридаз в дистальном отделе тонкой кишки может иметь дополнительное диагностическое значение при обследовании пациентов с ФЗК. Полученная информация позволит предложить современную концепцию этиологии, патогенеза, клинических вариантов течения, диагностики и лечения нарушения МП — дисахаридазной недостаточности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисахаридазы, мембранное пищеварение, А.М. Уголев, методика Далквиста, диета FODMAP, ребамипид, пробиотики.

Вклад авторов: Парфёнов А.И. — постановка цели обзора, анализ данных литературы, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Кондрашова Е.А.— поиск и анализ литературных данных, подготовка обзора к печати.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кондрашова Е.А., Парфёнов А.И. Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-55-60

Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies

Е.А. Kondrashova¹, А.И. Parfenov²

¹ Clinical Hospital on Yauza LLC; 15/1 Volochaevskaya Str., Moscow, Russian Federation 111033

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health; 86 Enthusiasts shosse, Moscow, Russian Federation 111123

ABSTRACT

Objective of the Review: To demonstrate the role of changes in disaccharidase activity in aetiology and pathogenesis of functional enteropathies (FEP).

Key Points. In mid-20th century, Russian scientists found out that jejunum diseases can be caused by impaired membrane digestion (MD). Not it is known that irritable bowel syndrome and other FEPs can mask enteropathies with impaired MD.

Conclusion. Measurements of disaccharidase activity in duodenum mucosa are a method of choice in diagnosing enteropathies with impaired MD. The information on disaccharidase activity in ileum have not been described in any references. It is assumed that disaccharidase measurements in distal jejunum can be of extra diagnostic significance in examination of patients with FEP. Available information will make it possible to propose an up-to-date concept of aetiology, pathogenesis, clinical course, diagnosis and management of disaccharidase deficiency. **Keywords:** irritable bowel syndrome, disaccharidases, membrane digestion, A. M. Ugolev, Dahlquist method, FODMAP diet, Rebamipide, probiotics.

Contributions: Parfenov, A.I. — objective of the review; analysis of references; review of critically important material; corrections of the article; approval of the manuscript for publication; Kondrashova, E.A. — search for and analysis of references; preparation for publishing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kondrashova E.A., Parfenov A.I. Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-55-60

Кондрашова Елена Александровна (**автор для переписки**) — врач гастроэнтеролог-эндоскопист ООО «Клинический госпиталь на Яузе». 111033, Россия, г. Москва, ул. Волочаевская, д. 15, кор. 1. E-mail: kondrashova@yamed.ru
Парфёнов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY SPIN: 5142-3632. E-mail: asfold@mail.ru



Обзор



Review

Распространенность функциональных заболеваний кишечника (ФЗК), в частности синдрома раздраженного кишечника (СРК), во взрослой популяции достигает в среднем 11,2% (95%-ный ДИ: 9,8–12,8%) [1].

Факторами риска СРК являются женский пол, возраст $32,8 \pm 9,5$ года и предшествующие желудочно-кишечные инфекции [2–4]. Наиболее частые клинические проявления СРК — боль в животе разной степени интенсивности и сопряженные с ней нарушения стула. Клиническое многообразие СРК связано с дискинезией ЖКТ, воспалением, висцеральной гиперчувствительностью и изменениями кишечной микробиоты [5].

В материалах Римского консенсуса IV (2016) подтверждено положение, что ФЗК возникают в результате сложных влияний ЦНС, измененной кишечной микрофлоры и иммунной системы на висцеральную чувствительность и двигательную функцию кишечника [6].

В последние годы стали появляться сведения о связи СРК с мальабсорбцией углеводов [7]. D.H. Alpers показал, что у 45% пациентов с СРК имеется непереносимость лактозы [8]. По данным S.A. Hackenmueller и соавт., у 45% мужчин снижена активность дисахаридаз [9]. Недавно установлено, что под маской СРК часто скрываются энтеропатии с дисахаридазной недостаточностью [10].

Дефицит дисахаридаз может быть врожденным или приобретенным. На их активность влияют многие лекарственные препараты, применяемые в клинике внутренних болезней [11].

Недостаточность лактазы является наиболее распространенным дефицитом дисахаридаз во всем мире. Врожденная недостаточность лактазы клинически проявляется уже в раннем возрасте [12]. Механизм, который приводит к возникновению дефицита лактазы у взрослых, до сих пор остается неясным. Это может быть приобретенное состояние после перенесенных воспалительных заболеваний или врожденное, обусловленное полиморфизмом гена [13]. Высокая частота дефицита лактазы также может ассоциироваться с этническими особенностями, например дефицит лактазы встречается у четверти афроамериканцев. В недавнем систематическом обзоре частота встречаемости непереносимости лактозы в Восточной Европе, России и бывших советских республиках составила 47% [13].

В литературе нередко упоминается о врожденном дефиците сахаразы-изомальтазы, который возникает на фоне 26 различных мутаций и выявляется с помощью генетического тестирования [13]. Дефицит сахаразы-изомальтазы встречается у 1 из 5000 человек европейского происхождения, однако в коренных популяциях Гренландии, Аляски и Канады он считается гораздо более распространенным — примерно 1 из 20 человек [13].

В начале 1960 гг. член-корреспондент АН СССР А.М. Уголев (Институт физиологии имени И.П. Павлова АН СССР) впервые обнаружил, что заключительная стадия расщепления углеводов происходит под влиянием фиксированных ферментов, находящихся на апикальной поверхности клеток тонкой кишки (ТК) [14]. Расположение ферментов на мембране энтероцитов обеспечивает поэтапное переваривание и всасывание нутриентов, подобно конвейеру. Открытие мембранного пищеварения (МП) стало одним из крупных достижений в мировой физиологии и гастроэнтерологии [15]. А.М. Уголев первым обратил внимание на то, что нарушение МП необходимо учитывать при диагностике и лечении заболеваний пищеварительной системы [14].

ФИЗИОЛОГИЯ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Углеводы поступают в организм человека вместе с пищей в виде моносахаридов, дисахаридов, олигосахаридов или полисахаридов. Во время транзита углеводов через верхние отделы ЖКТ они подвергаются полостному пищеварению и расщеплению до олигомеров. Известно, что слизистая оболочка ТК (СОТК), где происходит всасывание веществ, непроницаема для дисахаридов, поэтому им необходим предварительный ферментативный гидролиз [9], который осуществляется благодаря активным энзимным центрам, расположенным в плазмолемме щеточной каймы апикальной части энтероцитов.

МП объединяет процессы полостного пищеварения и всасывания, что облегчает проникновение расщепленных продуктов в гуморальную среду. Оно происходит в области микроворсинок, которые расположены на апикальной части эпителиальных клеток СОТК и представляют собой многочисленные мельчайшие выросты цитоплазматической мембраны — щеточную кайму.

В ТК ферменты щеточной каймы гидролизуют углеводы до моносахаридов, которые абсорбируются различными системами переносчиков [16]. Часть олигомеров адсорбируются из полости ТК и связываются с гликокаликсом микроворсинок [17]. Другие закрепляются на плазмолемме микроворсинок [18]. Основными ферментами, участвующими в мембранном гидролизе углеводов, являются D-глюкозидазы (мальтаза, трегалаза и др.), β-галактаза (лактаза), глюкоамилаза (γ-изоамилаза), сахарараза [10, 19].

Сахарараза отвечает за расщепление сахарозы до глюкозы и фруктозы и играет важную роль в расщеплении крахмального олигомера до глюкозы. Большое количество сахарозы содержится в различных продуктах, включая свежие фрукты (персики, бананы), десерты (печенье, шоколад и т. д.), а также во многих напитках. Изомальтаза расщепляет α-1,6-связи в разветвленных поли- и олигосахаридах (мальтоза и изомальтоза). Глюкоамилаза обеспечивает гидролиз олигосахаридов в глюкозу. Мальтаза расщепляет дисахарид мальтозу до глюкозы и синтезируется собственно энтероцитами. Мальтоза содержится в карамелизованных продуктах. Дефицит любого из этих ферментов может привести к непереносимости продуктов питания, которые входят в ежедневный рацион, что вызывает диспепсию, вздутие живота и боли в животе, которые могут имитировать симптомы функциональных желудочно-кишечных расстройств [20].

В норме активность ферментов МП различается в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках [21]. Этот феномен объясняется разным количеством микроворсинок на апикальной поверхности энтероцитов. Так, например, лактаза обладает максимальной активностью на расстоянии 50–200 см от связки Трейца.

Активность сахаразы постоянна на протяжении всех отделов ТК. В дистальном отделе подвздошной кишки мальтаза в 2 раза активнее, чем в проксимальном отделе тощей кишки [22].

На активность дисахаридаз оказывает влияние pH внутри просвета ТК. Все дисахаридазы демонстрируют оптимальную активность при pH = 6 [23].

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Нарушение гидролиза углеводов на щеточной каемке ТК приводит к скоплению в этой области недорасщепленных продуктов, которые провоцируют развитие избыточного бактериального роста и прогрессирование энтеральной

недостаточности. Ниже перечислены основные причины нарушения МП [24].

1. Нарушение структуры и ультраструктуры ворсинок и микроворсинок, уменьшение их количества на единицу поверхности. Это характерный признак хронических заболеваний, при которых морфологическим субстратом являются воспалительные, дистрофические и склеротические изменения СОТК.

2. Изменение ферментативного слоя поверхности кишечника в результате генетического или приобретенного дефицита ферментов, участвующих в МП. Первичная недостаточность МП, как правило, развивается у детей в раннем возрасте при расширении рациона с включением новых продуктов, содержащих тот или иной непереносимый углевод. Приобретенная недостаточность чаще всего становится следствием воспалительных заболеваний ТК, вызываемых бактериальной и вирусной инфекцией.

3. Двигательные нарушения кишечника, приводящие к уменьшению времени контакта химуса с всасывающей поверхностью ТК.

4. Недостаточность полостного пищеварения, вызываемая заболеваниями желудка и поджелудочной железы.

Необходимо помнить также о 40 полиморфизмах гена сахаразы-изомальтазы, кодирующих дефектную или пониженную ферментативную активность, способствующую нарушению МП [25]. Врожденный или приобретенный дефицит ферментов щеточной каймы приводит к избытку углеводного субстрата в просвете ТК, вследствие чего увеличиваются осмотическое давление и приток воды.

Избыточное количество ферментируемого субстрата также усиливает бактериальный рост и образование газов в ТК. Возникающее в результате этого растяжение органа приводит к ощущению раннего насыщения и вздутию живота, дискомфорту и болезненным ощущениям в животе у пациентов с ФЗК и висцеральной гиперчувствительностью [20].

Факторы, вызывающие нарушение МП, могут иметь экзогенное и эндогенное происхождение. К экзогенным факторам относят нарушения циркадного ритма и ритма приема пищи, несбалансированное употребление углеводов. Нарушение баланса питания способствует уменьшению скорости регенерации эпителиоцитов, гипотрофии ворсинок и снижению митотического индекса энтероцитов. Исключение углеводов из рациона приводит к дефициту кишечных дисахаридаз [9].

К эндогенным факторам относят болезни ТК, прием антибиотиков, НПВП и других лекарственных препаратов [26].

Доказано, что возраст оказывает существенное влияние на активность лактазы. Известна прямая зависимость активности лактазы от возраста человека. Описаны случаи развития дефицита лактазы в возрасте 3 лет у представителей негроидной расы, причем в отсутствие воспаления СОТК [26].

Многие пациенты с низкой активностью дисахаридаз указывали, что симптомы, связанные с нарушением МП, у них появились после перенесенных инфекционных заболеваний ЖКТ или после терапии антибиотиками [23].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАРУШЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Снижение или отсутствие активности одного или нескольких дисахаридаз, приводящее к нарушению пристеночного гидролиза углеводов, обычно характеризуется абдоминальными симптомами, свойственными пищевой непереносимостью (дискомфортом, болью), метеоризмом и диарей [10, 27].

Клинические симптомы обычно появляются после приема пищи, содержащей плохо усваиваемые углеводы [28, 29]. Желудочно-кишечные симптомы при нарушении МП обусловлены повышенной осмотической нагрузкой сахара с увеличением внутрипросветного объема воды и, как следствие, гиперкинезией кишки и ускоренной эвакуацией химуса. К тому же неабсорбированный сахар выступает в качестве субстрата для пролиферации микрофлоры в ТК и его бактериальной ферментации, что приводит к повышенному газообразованию и диарее. Это в очередной раз подтверждает, что ФЗК прямо или косвенно связаны с нарушением активности кишечных дисахаридаз [23].

По мнению М. Ledochowski и соавт., нет симптомов, строго характерных для дефицита конкретного мембранного фермента, обеспечивающего тот или иной фрагмент МП [30]. Наблюдения L. Viswanathan и соавт. показали, что пациенты с дефицитом одной дисахаридазы и дефицитом нескольких ферментов имели аналогичную симптоматику [31].

Результаты исследования M.V. Puertolas и A.C. Fifi демонстрируют, что боль в животе является наиболее частым симптомом у пациентов с дефицитом дисахаридаз (94%), за которыми следуют диарея (46%) и тошнота/диспепсия (40%) [20].

Большинство пациентов указывают на наличие стойкой диареи (кал — жидкий, обильный и пенистый) [32].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Измерение активности мембранных ферментов в СОТК считается «золотым стандартом» диагностики дисахаридазной недостаточности. Последнюю можно обнаружить прямыми и косвенными способами. Более широко в клинической практике используются косвенные методы диагностики: измерение уровня глюкозы в крови после приема лактозы и дыхательные тесты. Определение уровня глюкозы в крови после приема лактозы в диагностике гиполактазии часто применялось в прошлом веке, но из-за низкой чувствительности и специфичности в настоящее время практически не используется.

Наиболее популярный метод диагностики мальабсорбции углеводов в современной практике врача — дыхательный водородный тест (ДВТ) [33]. Проведение ДВТ для диагностики нарушения мальабсорбции до сих пор остается дискуссионным. Разные специалисты демонстрируют различную информативность этого теста.

По данным норвежских исследователей, специфичность ДВТ для диагностики непереносимости лактозы достигает 96,7%, а чувствительность — 100% [34]. Американские ученые отметили меньшую информативность этого теста: чувствительность — 78,3%, специфичность — 72% [33]. U.C. Ghoshal обнаружил еще меньшую его эффективность по отношению к лактозе: чувствительность не превышала 31%, а специфичность — 86% [35].

Преимуществом ДВТ является его неинвазивность. Однако он может давать ложноположительные результаты у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста [36].

Большое влияние на качество диагностики дисахаридазной недостаточности оказали работы А. Далквиста [37]. Аналитический метод, разработанный А. Далквистом в 1964 г., до сих пор считается «золотым стандартом» диагностики нарушения всасывания углеводов. Большинство современных лабораторий используют оригинальную методику определения активности дисахаридаз по методу Далквиста: образцы биопсии гомогенизируют в физиологическом растворе или растворе хлорида калия, инкубируют

при 37°C в течение фиксированного интервала времени и выражают в единицах активности на грамм белка [37].

Референсные значения активности дисахарида щеточной каймы были впервые описаны Хоффманом [9]. На сегодняшний день большинство авторов нормальными показателями активности дисахаридаз считают следующие: лактаза < 15 ед/г белка; мальтаза < 100 ед/г белка; изомальтаза < 5 ед/г белка; сахараза < 25 ед/г белка) [9].

Недостатки определения активности ферментов МП по методу Далквиста — инвазивность исследования, большие значения стандартного отклонения и отсутствие четких, определенных эталонных интервалов. Широкий диапазон активности мембранных ферментов может быть связан с методикой расчета активности дисахаридаз относительно к общему количеству белка, содержащегося в биоптате. Поэтому для более точных расчетов исследователи из Ганновера рекомендуют брать препарат только щеточной каймы ТК человека [23].

Большинство результатов исследования МП базируется на анализе активности дисахаридаз проксимального отдела ТК, т. е. в дуоденальной слизи оболочке. Тем не менее доказано, что активность дисахаридаз в тощей кишке выше на 50%, чем в двенадцатиперстной [20].

Информации об активности дисахаридаз в дистальных отделах ТК мы не нашли.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

S.A. Mohamed и соавт. обнаружили, что активность МП у млекопитающих сохраняется при повышении температуры до 40–50°C (что возможно при физической нагрузке) и при смещении pH в просвете ТК в щелочную сторону до 7 [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты популяционного исследования, основанного на изучении активности дисахаридаз в СОТК у 14 827 пациентов, проведенного с ноября 2009 г. по май 2013 г., показали, что у 35% участников присутствовал дефицит лактазы, у 11% — мальтазы, у 13% — изомальтазы и у 13% — сахаразы. У 61% дефицит активности ферментов МП не обнаружен. Средний возраст пациентов в анализируемой группе составил 13 лет (от менее 1 года до 88 лет), 45% из них — мужчины [9].

K. El-Chammas и соавт. определяли активность дисахаридаз в биоптатах ТК у 203 пациентов, предъявлявших жалобы на боль в животе. Выявлено, что почти у каждого второго из них имелся дефицит одного из ферментов, обеспечивающих МП. Кроме того, у 36,5% больных была снижена активность лактазы, а у 21% — сахаразы [39].

L. Viswanathan и соавт. провели анализ результатов обследования 120 пациентов, у которых хронические абдоминальные симптомы присутствовали более одного года. Оказалось, что при отсутствии визуальных эндоскопических признаков патологических изменений СОТК у 56 (46,7%) из них имелся дефицит активности мембранных ферментов в биопсийном материале [31]. M. Furnari и соавт. сравнили активность дисахаридаз по Далквисту с результатами ДВТ у 55 пациентов. Результаты исследования показали, что оба теста обладают одинаковой и достаточно высокой чувствительностью — 83%. Однако определение уровня активности мембранных ферментов в биопсийном материале было более точным [40].

S.A. Cohen и H. Oloyede в период с 2010 по 2014 г. изучали активность дисахаридаз у 963 детей (4,6–6,1 года) с болью в животе, запорами, метеоризмом и недостаточным набором

веса. Из них 7,6% имели дефицит сахаразы, 3,5% — сахаразы-изомальтазы [41].

M. Henström и соавт. обследовали 1887 пациентов, средний возраст которых составлял 40,3 года, с СРК. У них чаще, чем в группе контроля, наблюдались мутации гена сахаразы-изомальтазы, кодирующие пониженную ферментативную активность [42].

K. Garcia-Etxebarria и соавт. провели исследование в группе из 2207 пациентов, данные о возрасте которых не представлены, с различными формами СРК. Мутации в гене сахаразы-изомальтазы были более распространены у пациентов с вариантом преобладания диареи и смешанной формой, что вызывало клинические симптомы СРК [43].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лечение заболеваний, сопровождающихся нарушением МП, как правило, комплексное и затрагивает несколько патогенетических аспектов. К методам терапии относятся низкоуглеводная диета, восстановление нарушений моторики кишечника, устранение избыточного бактериального роста в ТК с помощью кишечных антисептиков и пробиотиков, применение энтеропротекторов (цитопротекторов), а также лечение основного заболевания и симптоматическая терапия (ферментативные, желчегонные препараты и др.).

Большинство авторов считают, что основным звеном патогенетической терапии заболеваний, связанных с нарушением МП, является коррекция питания пациента и назначение низкоуглеводной диеты [44]. В первую очередь, пациентам рекомендуют придерживаться общих правил: соблюдение регулярного режима питания и ограничение употребления потенциальных пищевых триггеров, таких как алкоголь, кофеин, острая и жирная пища.

Диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) значительно облегчает симптоматику ФЗК.

Часто диета назначается без учета особенностей нарушений МП. Этим можно объяснить сохранение диареи, метеоризма и болей в животе у некоторых больных [44, 45].

Эффективность антибиотиков при лечении СРК давно подтверждена применением производных рифаксимины, проявляющих свою антимикробную активность в просвете кишки. Препараты этой группы могут временно уменьшить основные проявления СРК [46].

Назначение пробиотиков до сих пор вызывает дискуссии у специалистов. Метаанализ с участием 1793 пациентов с СРК показал, что интенсивность болей в животе через 8 недель употребления пробиотиков снижалась в 2 раза по сравнению с таковой в группе плацебо [10]. Метеоризм и дискомфорт в животе у пациентов, получавших пробиотики, уменьшились через 4 недели [47].

Особого внимания заслуживает использование энтеропротекторов (ребамипида) в коррекции нарушений МП [10]. Доказано, что ребамипид обладает гастропротективными свойствами, подавляет свободнорадикальное окисление тканей, стимулирует факторы роста, усиливает пролиферацию эпителиоцитов, тем самым способствует увеличению активности дисахаридаз на 60–80% [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение мембранного пищеварения (МП) является серьезной и малоизученной проблемой современной гастроэнтерологии. Из-за отсутствия строго специфических

симптомов энтеропатии, патогенез которых обусловлен снижением активности мембранных ферментов, часто остаются нераспознанными, что влечет за собой назначение неверного лечения.

Разнообразная клиническая картина заболеваний, связанных с нарушением активности кишечных дисахаридаз, вызывает затруднения в диагностике. До сих пор нет диагностического теста, отличающегося достаточно высокими специфичностью и чувствительностью. Нехватка биомаркеров для диагностики нарушений МП заставляет пересмотреть подходы к стандартизации места получения, глубины и способа анализа биопсийного материала слизистой оболочки тонкой кишки (ТК). Актуальным является и дальнейшее усовершенствование метода Далквиста, например селективное определение активности десорбированных и гомогенизированных фракций мембранных ферментов.

Новые научные факты могут быть открыты при изучении активности мембранных ферментов в проксимальных и дистальных отделах ТК в разные периоды течения болезни. Поэтому определение активности дисахаридаз в различных участках ТК может служить диагностическим маркером энте-

ропатии с нарушением МП и открывает новые перспективы в лечении пациентов.


Наконец, целенаправленное применение цитопротекторов и пробиотиков у больных энтеропатией с нарушением МП будет способствовать разработке этиотропного и патогенетического подхода к терапии, целью которой является полное восстановление утраченных функций ТК и, следовательно, кардинальное повышение качества жизни пациентов.

Ряд научных работ свидетельствуют также о том, что дисахаридазная недостаточность встречается у детей чаще, чем считалось ранее. Поэтому при обследовании в педиатрической практике пациентов с функциональными заболеваниями кишечника стоит включать данную патологию в круг дифференциально-диагностического поиска. В будущем возможно более широкое использование генетических тестов для обнаружения мутаций, ответственных за недостаточность дисахаридаз.

Разработка протоколов обследования как детей, так и взрослых с функциональными расстройствами позволит определять группы больных, у которых необходимо провести биопсию ТК и определить уровень активности дисахаридаз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16014. DOI: 10.1038/nrdp.2016.14
- Boeckstaens G.E., Drug V., Dumitrascu D. et al. Phenotyping of subjects for large scale studies on patients with IBS. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(8): 1134–47. DOI: 10.1111/nmo.12886
- Kim Y.S., Kim N. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 24(4): 544–58. DOI: 10.5056/jnm18082
- Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6759–73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759
- Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2456–69. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Goebel-Stengel M., Stengel A., Schmidtman M. et al. Unclear abdominal discomfort: the crucial role of carbohydrate malabsorption. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 20(2): 228–35. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.2.228
- Alpers D.H. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006; 22: 136–9. DOI: 10.1097/O1.mog.0000208462.92136.02
- Hackenmueller S.A., Grenache D.G. Reference intervals for intestinal disaccharidase activities determined from a non-reference population. *J. Appl. Lab. Med.* 2016; 1(2): 172–80. DOI: 10.1373/jalm.2016.020388
- Парфёнов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид. *Consilium Medicum.* 2019; 21(8): 49–57. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A. et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide. *Consilium Medicum.* 2019; 21(8): 49–57. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504
- Евтеева М.С., Павельева Н.И. Гистоэнзиматическая активность слизистой оболочки тощей кишки как показатель нормального жизнеобеспечения. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2013; 52: 26–31. [Evtseyeva M.S., Pavelyeva N.I. Histoenzymatic activity of jejunal mucosa normal life as an indicator. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye.* 2013; 52: 26–31. (in Russian)]
- Nichols B.L., Baker S.S., Quezada-Calvillo R. Metabolic impacts of maltase deficiencies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66(3): 24–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001955
- Storhaug C.L., Fosse S.K., Fadnes L.T. County, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2(10): 738–46. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1
- Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л.: Наука; 1967. 232 с. [Ugolev A.M. physiology and pathology of parietal (contact) digestion. L.: Nauka; 1967. 232 p. (in Russian)]
- Хорошилов И.Е. Значение открытий А.М. Уголева для развития энтерального и парентерального питания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; 2(126): 14–17. [Khoroshilov I.E. Importance of A.M. Ugolev's discoveries for the enteral and parenteral nutrition development. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2016; 2(126): 14–17. (in Russian)]
- Drozdzowski L.A., Thomson A.B. Intestinal sugar transport. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(11): 1657–70. DOI: 10.3748/wjg.v12.i11.1657
- Цикуниб А.Д., Дьяченко Ю.А. Современные представления о сахарозо-изомальтазном комплексе тонкого кишечника млекопитающих. *Наука: комплексные проблемы.* 2014; 1(2): 51–60. [Tsikunib A.D., Dyachenko Yu.A. Modern concepts of complex sucrose-izomaltase small bowel mammals. *Science: Complex Problems.* 2014; 1(2): 51–60. (in Russian)]
- Ганусенкова М.И. А.М. Уголев, вклад в мировую науку. *Образование и наука в России и за рубежом.* 2018; 7(42): 116–19. [Ganusenkova M.I. A.M. Ugolev, contribution to world science. *Education and Science in Russia and Abroad.* 2018; 7(42): 116–19. (in Russian)]
- Морозов И.А. Везикулярный внутриклеточный транспорт в органах пищеварения. Мембранная везикула — универсальный механизм функционального транспорта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014; 2(102): 3–15. [Morozov I.A. Vesicular intracellular transport in the digestive organs. Membrane vesicle — the universal mechanism of the functional transport. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2014; 2(102): 3–15. (in Russian)]
- Puertolas M.V., Fifi A.C. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders — a narrative review. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1835. DOI: 10.3390/nu10121835
- Jönsson K.A., Bodemar G., Tagesson C. et al. Variation of disaccharidase activities in duodenal biopsy specimens. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21(1): 51–4. DOI: 10.3109/00365528609034621
- Suligoj T., Ciclitira P.J., Bozic B. Diagnostic and research aspects of small intestinal disaccharidases in coeliac disease. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 1042606. DOI: 10.1155/2017/1042606

23. Amiri M., Naim H.Y. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine. *Nutrients*. 2017; 9(10): 1106. DOI: 10.3390/nu9101106
24. Цветкова Н.А., Джулай Г.С., Миллер Д.А. К 90-летию юбилею академика Александра Михайловича Уголева. *Тверской медицинский журнал*. 2016; 1: 89–96. [Tsvetkova N.A., Dzhulay G.S., Miller D.A. On the 90-th anniversary of academician Alexander M. Ugolev. *Tver` Medical Journal*. 2016; 1: 89–96. (in Russian)]
25. Opekun A.R. Jr, Chumpitazi B.P., Abdulsada M.M. et al. Routine disaccharidase testing: are we there yet? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2020; 36(2): 101–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000614
26. Kolho K.L., Savilahti E. Ethnic differences in intestinal disaccharidase values in children in Finland. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30(3): 283–7. DOI: 10.1097/00005176-200003000-0001
27. Robayo-Torres C.C., Quezada-Calvillo R., Nichols B.L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(3): 276–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023
28. Сизенко А.К. Непереносимость фруктозы у больных с синдромом раздраженной кишки. *Крымский терапевтический журнал*. 2010; 2(2): 112–16. [Sizenko A.K. Fructose intolerance in patients with IBS. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2010; 2(2): 112–16. (in Russian)]
29. Di Rienzo T., D'Angelo G., D'Aversa F. et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(suppl.2): S18–25.
30. Ledochowski M., Widner B., Bair H. et al. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35(10): 1048–52. DOI: 10.1080/003655200451162
31. Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K. et al. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 26(3): 384–90. DOI: 10.5056/jnm19167
32. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея у взрослых. *Клинические рекомендации. Проект. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 6(178): 4–41. [Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diarrhea in adults. *Clinical guidelines. Project. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2020; 6(178): 4–41. (in Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41
33. Siddiqui I., Ahmed S., Abid S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016; 7(3): 256–65. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i3.256
34. Hovde O., Farup P.G. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption — which one is the best? *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 82. DOI: 10.1186/1471-230X-9-82
35. Ghoshal U.C. How to interpret hydrogen breath tests. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 17(3): 312–7. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.312
36. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(5): 775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
37. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1984; 44(2): 169–72. DOI: 10.3109/00365518409161400
38. Mohamed S.A., Fahmy A.S., Salah H.A. Disaccharidase activities in camel small intestine: biochemical investigations of maltase-glucoamylase activity. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2007; 146(1): 124–30. DOI: 10.1016/j.cbpb.2006.10.001
39. El-Chammas K., Williams S.E., Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017; 41(3): 463–9. DOI: 10.1177/0148607115594675
40. Furnari M., Bonfanti D., Parodi A. et al. A comparison between lactose breath test and quick test on duodenal biopsies for diagnosing lactase deficiency in patients with self-reported lactose intolerance. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47(2): 148–52. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824e9132
41. Cohen S.A., Oloyede H. Variable use of disaccharidase assays when evaluating abdominal pain. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2018; 14(1): 26–32.
42. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F. et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associated with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018; 67(2): 263–70. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312456
43. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F. et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(10): 1673–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.047
44. Cozma-Petruș A., Loghin F., Miere D. et al. Diet in irritable bowel syndrome: what to recommend, not what to forbid to patients! *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(21): 3771–83. DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3771
45. Dugum M., Barco K., Garg S. Managing irritable bowel syndrome: the low-FODMAP diet. *Cleve Clin. J. Med.* 2016; 83(9): 655–62. DOI: 10.3949/ccjm.83a.14159
46. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(1): 28–35; quiz 36. DOI: 10.1038/ajg.2011.355
47. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S. et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(10): 3072–84. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3072 

Поступила / Received: 16.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2021