

Дифференциальный диагноз при синдроме раздраженной толстой кишки: в фокусе — лактазная недостаточность

Е. А. Лялюкова

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой распространенное функциональное расстройство кишечника, частота которого в популяциях составляет 10–15% [1]. Типичные проявления синдрома — рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, связана с изменением частоты стула и/или формы стула. Симптомы отмечаются у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев [1]. Несмотря на наличие четких диагностических критериев, высока вероятность для врача пропустить органическое заболевание, которое протекает под «маской» СРК. Дифференциальную диагностику СРК проводят с широким спектром заболеваний [3]:

- целиакия (глютеновая энтеропатия);
- дисахаридазная недостаточность;
- внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы;
- эндокринологические расстройства (гипертиреоз, гормонпродуцирующие опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ));
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), при которых возможно наличие ректального кровотечения, длительной постоянной диареи, инфильтрата в брюшной полости, необъяснимой потери массы тела, анемии, а также перианальных поражений (свищи, трещины). При подозрении на указанные патологии больной должен быть направлен на илеоколоноскопию;
- лимфоцитарный или коллагенозный колит (микроскопические колиты), как правило, протекающий без боли и являющийся причиной 23–30% случаев хронической диареи у лиц старшего возраста. Для подтверждения диагноза необходимо проведение колоноскопии с биопсией слизистой оболочки ободочной кишки;
- радиационный (постлучевой) колит;
- колит, ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных средств;
- ишемическая болезнь органов пищеварения;
- рак толстой кишки;
- острая инфекционная диарея, антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит;
- паразитарные инвазии;
- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, для которого характерны диарея, вздутие живота и мальабсорбция;
- дивертикулит, при котором может отмечаться лихорадка, определяться инфильтрат в виде пальпируемого мягкого образования в левой подвздошной области, а боль носит локализованный характер (как правило, в левой подвздошной области);
- эндометриоз, сопровождающийся циклической болью в нижних отделах живота, увеличением яичников или наличием ретроцервикальных узлов;
- воспалительные заболевания органов малого таза, для которых характерно наличие неострых болей в нижних отделах живота, необъяснимой лихорадки, давящей боли с иррадиацией вверх при влагиальном исследовании придатков, а также набухание придатков;
- рак яичника, являющийся обязательным для исключения диагнозом у женщин старше 40 лет.

К более редким причинам СРК-подобных симптомов относят болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника, вирусные поражения толстой кишки.

Диагноз СРК всегда следует рассматривать как диагноз исключения. При первом контакте необходимо исключить у больного наличие «тревожных признаков», свидетельствующих в пользу органического заболевания. Приведенные ниже симптомы должны служить показанием к углубленному обследованию пациента. Жалобы и анамнез: потеря массы тела; пожилой возраст; ночная симптоматика; рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников; постоянные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ; прогрессирующее течение заболевания.

Непосредственное обследование: лихорадка; изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.). Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать в себя осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки.

Лабораторные показатели: снижение уровня гемоглобина; лейкоцитоз; повышение СОЭ; наличие скрытой крови в кале; изменения в биохимическом анализе крови; стеаторея и полифекалия.

Диагностический минимум при наличии симптоматики, соответствующей СРК, включает общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, тест на скрытую кровь.

При отсутствии изменений на первом этапе, диагностический алгоритм расширяется за счет выполнения следующих обязательных исследований: клинический и биохимический анализ крови; исследование антител к тканевой трансглутаминазе (АТ к tTG) IgA или IgG у пациентов с диарейным и смешанным вариантом заболевания; исследование уровня гормонов щитовидной железы; анализ кала для выявления скрытой крови; выполнение водородного дыхательного теста с глюкозой или лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с диарейным и смешанным вариантом заболевания; анализ кала для выявления бактерий кишечной группы (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. и др), токсинов А и В, *C. difficile*, определение уровня кальпротектина в кале, суточной потери жира (по показаниям) у пациентов с диарейным и смешанным вариантом заболевания; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзогастродуоденоскопию с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии (биопсия выполняется при выявлении АТ к tTG в диагностическом титре или при наличии родственников первой линии, больных целиакией); колоноскопия с биопсией. Проведение инструментальных методов исследований, таких как ультразвуковое исследование органов брюшной полости и проведение колоноскопии при наличии СРК-подобных симптомов, является обязательными, так как многие органические (в том числе онкологические) заболевания длительное время протекают без каких-либо «тревожных признаков», а их появление свидетельствует нередко о той стадии, когда при оценке прогноза, как говорится, «поезд уже ушел». Особое внимание уделяется дифференциальной диагностике с колоректальным раком и раком яичника. Частота выявления колоректального рака в течение первого года после постановки диагноза СРК в 16 раз превышает таковую у лиц, не имеющих указанных клинических симптомов. Это свидетельствует о том, что у целого ряда больных начальные симптомы колоректального рака были ошибочно расценены как проявления СРК. У 50% женщин с начальными стадиями рака яичника первые клинические симптомы неотличимы от таковых при СРК [2].

Одним из заболеваний, протекающих под «маской» СРК, является дисахаридазная недостаточность, развивающаяся вследствие недостаточности ферментов гидролиза дисахаридов.

Вероятность наличия дисахаридазной недостаточности у пациента с СРК-подобными симптомами достаточно высока и достигает 22–26% [3, 4].

Непереносимость дисахаридов развивается на фоне врожденной или приобретенной недостаточности галактозидаз.

Галактозидазы — ферменты, относящиеся к классу гидролаз, подклассу гликозидаз; отщепляют галактозу от различных субстратов — олигосахаридов, полисахаридов и гликоконъюгатов.

Галактозидазы разделяются на альфа (КФ 3.2.1.22) и бета (КФ 3.2.1.22). Галактозидазы находятся в различных субклеточных структурах — митохондриях, лизосомах, гиалоплазме и субклеточных мембранах [5].

Альфа-галактозидаза — фермент, расщепляющий так называемые олигосахариды (сложные сахара) до более простых форм, которые легко усваиваются. Бобовые, овощи, цельные злаки отличаются высоким содержанием олигосахаридов, которые у большинства людей плохо усваиваются. Попадая в неизменном виде в толстый кишечник, олигосахариды сбраживаются бактериями с высвобождением избыточного количества газов, что приводит к вздутию, урчанию и боли в животе. Альфа-галактозидаза обеспечивает отсутствующую в организме человека ферментную активность, предотвращая поступление олигосахаридов в толстый кишечник в нерасщепленном виде.

Альфа-галактозидаза участвует в метаболизме сложных углеводов, содержащихся в хлебе и хлебобулочных изделиях, зерновых, картофеле, овощах и фруктах.

Бета-галактозидаза — фермент, который часто называют лактазой, катализирует реакцию гидролитического отщепления нередуцирующих остатков бета-D-галактозы в молочном сахаре-дисахариде лактозы. Нарушение или снижение синтеза бета-галактозидазы является причиной непереносимости молока и молочных продуктов.

Фермент находится на апикальной поверхности щеточной каемки энтероцита и обращен в просвет кишки. Высокую активность фермента обеспечивают зрелые энтероциты на вершине ворсин. Это расположение и объясняет более частое возникновение лактазной недостаточности (по сравнению с дефицитом других ферментов) при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки.

Большое значение для уровня активности лактазы имеют инсулин, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, состояние вегетативной нервной системы. Появление клинических симптомов лактазной недостаточности зависит также от состава диеты; так, употребление лактозы вместе с жирами способствует уменьшению проявлений интолерантности.

При дефиците дисахаридаз нерасщепленные углеводы накапливаются в просвете тонкой кишки, вызывая повышение осмотического давления, которое приводит к избыточному поступлению воды в просвет кишечника. Дисахариды утилизируются микрофлорой, образуя большое количество органических кислот и углекислого газа, что еще больше увеличивает поступление воды в просвет кишки; рН кала снижается (меньше 5,5), формируется

водянистый пенистый стул с кислым запахом бродильного характера. Дисахариды выделяются и в нерасщепленном виде, как с фекалиями, так и с мочой (лактозурия, сахарозурия). Развитие синдрома мальабсорбции при дисахаридной недостаточности обусловлено осмотическим эффектом и бактериальным воздействием. Образование избытка ионов водорода приводит к повышению их концентрации в выдыхаемом воздухе.

Значительное количество нерасщепленной лактозы в просвете тонкой кишки при избыточном бактериальном росте в кишечнике сопровождается избыточным образованием органических кислот, что вызывает выраженное закисление внутренней среды кишки и усиление ее моторики.

Клиническая классификация непереносимости лактозы [6]

Важно различать термины «дефицит лактазы», «мальабсорбция лактозы» и «непереносимость лактозы», которые часто используются взаимозаменяемо. «Дефицит лактазы» описывает состояние сниженной экспрессии лактазы у недоношенных по сравнению с доношенными детьми. «Мальабсорбция лактозы» указывает на то, что не вся проглоченная лактоза была поглощена и что некоторые из них достигли толстого кишечника. «Непереносимость лактозы» клинически определяется как нарушение всасывания лактозы с сопутствующими желудочно-кишечными симптомами.

Врожденная лактазная недостаточность (алактазия) — редкое и тяжелое аутосомно-рецессивное расстройство, проявляющееся у новорожденных с тяжелой осмотической диареей в начале грудного вскармливания. Сообщения о случаях заболевания в основном поступают из Финляндии и западной части России. Активность лактазы в тонком кишечнике полностью отсутствует. Слизистая оболочка тонкой кишки в остальном нормальная.

Непереносимость лактозы (гиполактазия). Физиологическое постепенное снижение активности лактазы происходит у 70% населения с возрастом. Пик заболеваемости приходится на подростков и молодых людей.

Вторичная непереносимость лактозы может возникнуть в результате повреждения тонкого кишечника из-за таких состояний, как вирусный гастроэнтерит, лямблиоз, целиакия или болезнь Крона. Протекают с тяжелой мальабсорбцией в раннем младенчестве.

Клиническая картина непереносимости лактозы

Во взрослом возрасте клинические симптомы нередко протекают под «маской» СРК. Прослеживается связь симптомов с приемом молочных продуктов. В связи с этим пациенту, впервые обратившемуся с симптомами СРК, рекомендуется ведение пищевого дневника. Плохая переносимость молока проявляется уже через 1–1,5 часа после употребления молочных продуктов. Появляются урчание, боли в животе, жидкий стул, вздутие живота.

Выраженность клинических проявлений дефицита лактазы часто не коррелирует со степенью снижения активности фермента. Непереносимость молочного сахара связана не только с уровнем и активностью фермента, но и с количеством ферментирующих лактозу бактерий. Лактазная недостаточность сочетается с проявлениями избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что оказывает влияние на клинические симптомы и их длительность. Диагностика осуществляется путем проведения дыхательного водородного теста для подтверждения избыточной колонизации тонкой кишки.

Диагностика лактазной недостаточности

Заподозрить наличие дисахаридной недостаточности позволяют жалобы и анамнестические данные. Диагноз у пациента устанавливается на основании:

- генеалогических сведений;
- плоской гликемической кривой (т. е. прирост гликемии менее 1,1 ммоль/л после нагрузки лактозой в дозе 2 г/кг массы);
- лактозурии (в норме лактоза может обнаруживаться в минимальных количествах в моче у кормящих женщин в период лактации, у новорожденных первых 10 дней жизни, недоношенных и исчезает с повышением активности лактазы);
- данных копрологии (увеличение крахмала, клетчатки, снижение pH кала менее 5,5);
- определения уровня углеводов в кале;
- пробы Бенедикта (в норме показатель не должен превышать 0,25% у детей в возрасте до 12 месяцев и быть отрицательным после 1 года);
- дыхательного водородного теста с нагрузкой лактозой или фруктозой;
- определения активности дисахаридаз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, получаемых при эндоскопических исследованиях.

Именно определение активности дисахаридаз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки является «золотым стандартом» диагностики дисахаридной недостаточности и позволяет точно идентифицировать дефектный

энзим и выявить степень снижения его уровня [7].

Следует дифференцировать непереносимость лактозы и аллергию на молочный белок, последняя возникает при выработке специфических антител к белкам, содержащимся в молоке, по вине которых и возникает аллергическая реакция с симптомами со стороны ЖКТ, развитием кожных проявлений в виде крапивницы, дерматита. С возрастом кожные симптомы аллергии сменяются респираторными. Нередко лактазная недостаточность сочетается с непереносимостью белков коровьего молока.

Генетическое тестирование позволяет прогнозировать гиполактазию еще до появления симптомов. Анализ основан на выявлении полиморфизма С > Т > 13910. Однако клиническая польза этого теста спорна, так как она может привести к ненужному ограничению лактозы у лиц без клинических симптомов.

Подходы к терапии. Элиминационная диета

Диетотерапия при лактазной недостаточности заключается прежде всего в снижении потребления продуктов, содержащих лактозу (молоко). Используются также назначение ферментных препаратов, расщепляющих лактозу, пищевых волокон (особенно пектина), повышающих активность лактазы, введение средств, нормализующих кальциевый обмен, восстановление биоценоза кишечника. Допускается использование кисломолочных продуктов со сниженным количеством лактозы (йогуртов, простокваши), творога, масла, твердых сыров, а также безлактозных продуктов на основе коровьего молока.

Следует учитывать возможное снижение уровня кальция на безмолочной диете, которое необходимо компенсировать медикаментозными препаратами. Рекомендованы препараты кальция, витамин D. При тяжелых проявлениях синдрома мальабсорбции целесообразны парентеральные способы введения витаминов А, Е, К, В₁, В₆, В₁₂. При выявлении железодефицитной анемии можно использовать препараты железа. При клинических и лабораторных проявлениях дефицита цинка применяются комплексные витаминные препараты с микроэлементами, сульфат цинка, а также обогащенные цинком смеси лечебного питания.

Подходы к терапии. Рекомендации по питанию

При врожденном дефиците лактозы ограничение лактозы должно быть продолжено на всю жизнь. Однако более старшие дети и взрослые могут допустить небольшое количество диетической лактозы, в зависимости от тяжести заболевания.

Подростки и взрослые с гиполактазией неплохо переносят до 12–24 г лактозы ежедневно, если принимать ее в разделенных количествах. Потребление молока именно с едой и в разделенных дозах улучшает общую толерантность, так как замедляет выделение лактозы в тонком кишечнике. Содержание в йогурте лактозы ниже, чем в молоке, из-за расщепления лактозы бактериями, ферментирующими лактозу. Поскольку лактоза в основном содержится в водянистой части молока, твердый сыр содержит ее лишь небольшое количество (0,1–0,9 г лактозы на 30 г твердого сыра), содержание лактозы в сливочном масле также незначительно [8, 9].

Ферменты

При недостаточной эффективности элиминационной диеты возможно назначение галактозидазы.

Про- и пребиотики

Учитывая, что непереносимость молочного сахара связана не только с уровнем и активностью фермента, но и с количеством ферментирующих лактозу бактерий, применение пробиотиков является важным компонентом лечения лактазной недостаточности.

Цитопротективное действие на эпителий кишечника, модуляция цитокинового профиля, развитие толерантности к пищевым антигенам и многие другие эффекты (табл.) обуславливают целесообразность применения про- и пребиотиков при лактазной недостаточности [10].

Эффекты пре- и пробиотиков при заболеваниях кишечника	
Пробиотики	
Иммунологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитам и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно • Модулируют цитокиновый профиль • Вызывают толерантность к пищевым антигенам
Неиммунологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами • Изменяют местный pH для создания неблагоприятной для патогенов местной окружающей среды • Вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов • Уничтожают супероксидные радикалы • Стимулируют эпителиальную продукцию муцина • Усиливают кишечную барьерную функцию • Конкурируют с патогенами за адгезию • Модифицируют исходящие из патогенов токсины
Пребиотики	
<ul style="list-style-type: none"> • Метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg) • Повышение иммунитета хозяина (продукция IgA, модуляция цитокинов и т. д.) 	

Комплексная терапия

Поликомпонентные препараты доказали свою большую эффективность в различных областях медицины как в связи с высокой приверженностью пациентов к лечению, так и с более высоким суммарным терапевтическим эффектом такой терапии.

Биологически активная добавка к пище Lactoflorene® Плоский Живот — комплексное средство, в состав которой включены пробиотики, ферменты пищеварения и растительные экстракты, которые помогают решить проблемы, связанные с патологией кишечника.

В состав препарата входят бифидобактерии (*Bifidobacterium lactis*), ацидофильные лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*), альфа- и бета-галактозидазы, экстракт листьев Melissa лекарственной, экстракт цветков ромашки лекарственной, мальтодекстрин, ферментированный из риса, экстракт корневищ имбиря лекарственного.

Растительные компоненты (мелисса, пассифлора, ромашка, имбирь), входящие в состав препарата, стимулируют процессы пищеварения, способствуя восстановлению регулярной моторики желудочно-кишечного тракта, уменьшают газообразование, устраняют абдоминальный болевой синдром, напряжение и вздутие живота, оказывают выраженное седативное, спазмолитическое действие, дают антистрессовый эффект и способствуют расслаблению. Ромашка и имбирь дополнительно оказывают противовоспалительный эффект.

Бифидобактерии *Bifidobacterium lactis* HN019TM, входящие в состав препарата, обладают высокой способностью адгезироваться к эпителиальным клеткам кишечника, что обеспечивает колонизационную резистентность и препятствует адгезии и инвазии патогенов. Имеют статус GRAS (Generally Regarded as Safe), что означает международное признание безопасности бифидобактерий *Bifidobacterium lactis* HN019TM, в т. ч. для детей с первых дней жизни, отсутствие ограничений в использовании в пищевой и фармацевтической промышленности.

Лактобактерии *Lactobacillus acidophilus* NCFM имеют хорошую переносимость, значительно улучшают время кишечного транзита, уменьшают симптомы функциональных расстройств ЖКТ: запор, нерегулярный стул, вздутие живота, диарею, способствуют значительному уменьшению симптомов метеоризма.

Lactoflorene® Плоский Живот выпускается в двухкамерных пакетиках DUOCAM®. Каждый пакетик разделен на две части (камеры) А и В, в камере А находятся ферменты и растительные экстракты, в камере В — бифидо- и лактобактерии, это позволяет содержащимся внутри компонентам не взаимодействовать друг с другом до использования продукта и обеспечивает оптимальное сохранение их свойств.

Альфа-галактозидаза — фермент, который помогает переваривать сложные углеводы с высоким газообразующим потенциалом (бобовые, зерновые, масличные, корнеплоды), способные вызвать вздутие живота.

Бета-галактозидаза (лактаза) — фермент, который катализирует расщепление лактозы.

Средство показано как источник пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий), флавоноидов (веществ антиоксидантного действия и веществ, влияющих на энергетический обмен).

Рекомендации по применению: взрослым по 1 пакетик DUOCAM в день перед основным приемом пищи: содержимое пакета (двух камер) развести в стакане прохладной воды или воды комнатной температуры. Продолжительность приема 10–30 дней. При необходимости прием можно повторить.

Таким образом, Lactoflorene® Плоский Живот имеет широкий спектр показаний для лечения функциональных нарушений кишечника, ассоциированных с нарушением кишечного пищеварения, микробиоценоза кишечника, плохой переносимостью углеводов, включая проявления лактазной недостаточности, и сопровождающихся симптомами метеоризма, диареи, боли в животе.

Литература

1. Drossman Douglas A., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016; 150: 1257–1261.
2. Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника // РЖГГК. Онлайн — www.gastro-j.ru.
3. Осипенко М. Ф., Холин С. И., Рыжичкина А. Н. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника // Лечащий Врач. 2011. № 2. С. 30–34.
4. Shah E. D., Basseri R. J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2010. Vol. 55. P. 2441–2449.
5. Мухина Ю. Г., Шумилов П. В., Дубровская М. И., Корнева Т. И., Кургашева Е. К. Дисахаридазная недостаточность у детей // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3, № 3, с. 56–62.
6. Ralf G. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited // World Allergy Organ J. 2017; 10 (1): 41.
7. Клинические рекомендации. Колопроктология. Синдром раздраженного кишечника / Под ред. Ю. А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 430–448.
8. Levitt M., Wilt T., Shaikat A. Клинические последствия мальабсорбции лактозы в сравнении с непереносимостью лактозы // J Clin Гастроэнтерол. 2013; 47: 471–480.
9. Montalto M., Gallo A., Santoro L., D'Onofrio F., Curigliano V., Covino M., Cammarota G., Grieco A., Gasbarrini A., Gasbarrini G. Низкая доза лактозы в препаратах не увеличивает выделение водорода дыханием и не вызывает желудочно-кишечных симптомов // Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28: 1003–1012.
10. Floch M. H., Walker W. A., Sanders M. E., Nieuwdorp M., Kim A. S., Brenner D. A. et al. Рекомендации по использованию пробиотиков — обновление 2015 года: протоколы и согласованное мнение // J Clin Gastroenterol. 2015; 49 Suppl 1: S69–73.

Е. А. Лялюкова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Контактная информация: lyalykova@rambler.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.48.13.014

Дифференциальный диагноз при синдроме раздраженной толстой кишки: в фокусе ? лактазная недостаточность/
Е. А. Лялюкова

Для цитирования: Лечащий врач № 6/2019; Номера страниц в выпуске: 62-67

Теги: боль в животе, расстройство кишечника, дисахаридазная недостаточность
