

**Я. М. Вахрушев, Н.В. Баканова\***

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ГИПОЛАКТАЗИИ

**Резюме**

Обследовано 150 больных с гиполактазией, из них первичная гиполактазия выявлена в 28,0% случаев, вторичная — в 72,0% случаев. Последовательное применение нагрузочных проб с моно-, ди- и полисахаридами позволяет выявить особенности нарушения в пищеварительно-резорбтивном процессе при первичной и вторичной гиполактазии. В обеих группах больных отмечены нарушения моторной функции и изменение биоценоза кишечника.

**Ключевые слова:** первичная гиполактазия, вторичная гиполактазия, тонкая кишка, толстая кишка.

**Abstract**

Among patients with enteral lactase insufficiency primary one was revealed in 28,0% of cases, secondary one — in 72,0% of cases. Consecutive application of loading tests with glucose, sucrose and starch allows to reveal features of infringement in digestive and resorbitive processes at primary and secondary lactase insufficiency. At all patients has been revealed qualitative and quantitative disturbance of intestinal microflora. In both groups patients with accelerated passage of barium on small gut and insufficiency of ileocecal valve prevailed.

**Key words:** primary lactase insufficiency, secondary lactase insufficiency, a small gut, a large gut.

ЛН — лактазная недостаточность.

Эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что ЛН является самой частой причиной синдрома нарушенного энтерального всасывания. Распространенность селективной мальабсорбции лактозы среди различных этнических групп населения неодинакова и составляет от 10 до 90% [3,4,5,14,20,21,22]. По литературным данным [3,4,20], в Европе около 50% взрослого населения не переносят молоко. Распространенность первичной ЛН в целом по России составляет 16%. В последние годы определенное внимание обращается на возможность развития вторичной гиполактазии, которая может возникнуть не только при заболеваниях кишечника, но и при поражениях других органов пищеварения [1,5,7,11, 17].

Несмотря на очевидную важность проблемы, многие теоретические и практические вопросы остаются недостаточно изученными. Так, невыясненной остается степень участия других органов пищеварительной системы в развитии вторичной ЛН. Не описаны особенности нарушений пищеварительной и всасывательной функций тонкой кишки при первичной и вторичной гиполактазии.

Целью нашей работы явилось изучение функционального состояния тонкой и толстой кишки при первичной и вторичной ЛН.

## Материалы и методы

Проведено углубленное обследование 150 больных с гиполактазией в возрасте от 17 до 65 лет. Среди обследованных женщин было 63 (42,0%), мужчин — 87 (58,0%). Средний возраст мужчин составил  $38,2 \pm 1,7$  лет, женщин —  $49,2 \pm 1,8$  лет.

В верификации ЛН использовались клинические данные и показатели нагрузочной пробы с лактозой. Показателем ЛН считается плоская кривая после приема внутрь 50 г лактозы, когда гликемия в крови увеличивается менее чем на 1,1 ммоль/л [6]. При этом клиническими симптомами интолерантности к лактозе являются тошнота, диарея, метеоризм, урчание в животе и боли в мезогастрии [4].

При первичной ЛН происходит нарушение гидролиза лактозы на мембране энтероцитов при неповрежденной слизистой и сохраненной всасы-

\*Контакты. E-mail: hupo78@bk.ru. Телефон: (912)759-95-19

вательной функции кишечника [12,13]. Поэтому для дифференциации первичной (врожденной) ЛН от вторичной (приобретенной) проводят тест с Д-ксилозой по методике, предложенной Roe и Rice. Выделение с мочой менее 1,2 г/л Д-ксилозы после приема 5 г ее внутрь, свидетельствует о вторичной ЛН, а выделение ее более 1,2 г/л — о первичной ЛН [2]. В оценке состояния резорбции, пристеночного и полостного пищеварения в кишечнике использовались пероральные нагрузочные пробы с глюкозой, сахарозой, крахмалом соответственно. Концентрацию глюкозы в крови натощак и прирост ее после приема внутрь 50 г углеводов определяли через 30, 60, 90 и 120 минут согласно рекомендуемому в клинической практике [16,19].

Двигательную функцию тонкой кишки оценивали рентгенологически по скорости пассажа бариевой взвеси. Состояние микробиоценоза кишки определяли по содержанию в кале кишечных палочек, в том числе гемолитических и лактозонегативных, бифидо- и лактобактерий, энтеро- и стрептококков, золотистого стафилококка, клостридий, дрожжеподобных грибов, протей, клебсиелл, синегнойной палочки и прочих условно-патогенных микроорганизмов. Количество микроорганизмов в посевах 1 г кала подсчитывали по формуле:  $K = E / k \times v \times n$  (где **K** — количество бактерий; **E** — сумма колоний данного вида во всех используемых разведениях; **k** — количество чашек данного разведения; **v** — объем суспензии, нанесенной на чашку; **n** — степень разведения).

Для определения характера сопутствующей патологии со стороны органов пищеварения использовались данные эзофагогастродуоденоскопии, фиброколоноскопии, ультрасонографии. Функциональное состояние желчного пузыря и желчевыводящих путей оценивались при помощи многофракционного дуоденального зондирования с последующим посевом и микроскопией желчи. Для оценки кислотообразующей функции желудка применялся метод интрагастральной рН-метрии. Результаты проведенных лабораторно-инструментальных исследований

у больных сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили 40 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 50 лет.

После сбора и группировки материала была проведена его статистическая обработка. Математический аппарат включал традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних (М) величин с определением их ошибок ( $\pm m$ ), оценку достоверности различий показателей и средних по критерию Стьюдента (t), выявление связи между признаками с определением критерия согласия ( $\chi^2$ ), коэффициента парной корреляции Пирсона (r) рангового коэффициента корреляции Спирмена (p). При оценке достоверности различия показателей в группах больных с первичной, вторичной гиполактазией и группой контроля использовался критерий Данета.

## Результаты и обсуждение

Среди обследованных первичная ЛН установлена у 42 больных (28,0%), вторичная — у 108 человек (72,0%).

Как показано в таблице 1, среди сопутствующих заболеваний у больных с вторичной ЛН преобладал хронический панкреатит, с первичной ЛН — хронический бескаменный холецистит и билиарные дисфункции.

Среди возможных сопутствующих факторов развития гиполактазии более 50,0% пациентов отметили длительный прием лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на слизистую оболочку тонкой кишки. Так, нестероидные противовоспалительные препараты принимали 48,0% больных, ингибиторы протонной помпы — 30,0%, антибиотики — 26,0%. У 50,7% больных отмечен наследственный фактор. У всех пациентов (100%) выявлена непереносимость цельного молока, у 10,0% — кефира, 10,0% — сыра, у 20,0% — сметаны, у 20,0% — сливочного масла и у 14,0% — творога.

**Таблица 1.** Частота сопутствующих заболеваний у больных с гиполактазией (на 100 обследованных)

Сопутствующие заболевания	Первичная гиполактазия	Вторичная гиполактазия
Язвенная болезнь желудка	2,6±2,5	6,1±2,3
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	23,7±6,6	19,2±3,8
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	0±8,7	4,0±1,9
Хронический бескаменный холецистит, билиарные дисфункции	44,7±7,7	25,3±4,2*
Желчнокаменная болезнь	2,6±2,5	3,0±1,6
Хронический панкреатит	18,4±6,0	39,4±4,7*
Синдром раздраженной толстой кишки	5,4±3,5	3,0±1,6
Дивертикулез толстой кишки	2,6±2,5	3,0±1,6

Примечание: \* — достоверность изменения у больных со вторичной гиполактазией по отношению к группе больных с первичной гиполактазией,  $p < 0,05$ .

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что прирост гликемии после нагрузки сахарозой у больных с первичной и вторичной ЛН был достоверно ниже, чем в группе контроля. При этом в большей степени снижение мембранного пищеварения отмечено у больных с вторичной гиполактазией. Это может быть связано не только с подавлением собственно кишечного пищеварения, но и с нарушением адсорбции ферментов (главным образом панкреатических), принимающих участие в мембранном пищеварении. Деятельность этих двух систем тесно связана [4].

У больных выявлено нарушение полостного пищеварения (табл. 2), более выраженное у больных с вторичной ЛН. Известно, что полостное пищеварение находится в зависимости от функционирования поджелудочной железы, желчеотделения, расщепления пищи в желудке и кишечнике. Нарушение полостного пищеварения в большей степени сопряжено с изменениями гидролиза пищевых веществ в кишечнике и нарушением двигательной функции желудочно-кишечного тракта [8].

Как показано в таблице 3, в приросте гликемии через 30 минут после нагрузки глюкозой у больных первичной и вторичной гиполактазией достоверных отличий не отмечено.

При исследовании моторики кишечника преобладали больные с ускоренным пассажем бария по тонкой кишке (60,0%) и недостаточностью илеоцекального запирающего аппарата (33,0%). Толстая кишка у большинства пациентов (60,0% по данным ирригоскопии, 34,0% при фиброколоноскопии) находилась в нормотонусе, однако у 40,0% обследованных при эндоскопическом исследовании отмечена неравномерность гаустрации.

Уровень свободной соляной кислоты в желудке натощак у больных с первичной и вторичной ЛН достоверно не отличался и составил  $53,55 \pm 14,60$  и  $51,11 \pm 9,20$  титрационных единиц соответственно. Среди обследованных преобладали лица с повышенной кислотопродуцирующей функцией желудка (50,0%).

Таблица 2. Оценка мембранного и полостного пищеварения у больных с гиполактазией

Группы обследованных	Уровень гликемии натощак и после углеводной нагрузки (ммоль/л)									
	лактозой			сахарозой			крахмалом			
	натощак	Через 0,5 часа после нагрузки	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки	натощак	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки	натощак	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки
Больные с первичной гиполактазией (n=11)	$3,55 \pm 0,13$ $\rho_2 > 0,05$	$3,72 \pm 0,15$ $\rho_1 > 0,05$ $\rho_2 < 0,05$	$3,95 \pm 0,14$ $\rho_1 < 0,05$ $\rho_2 < 0,001$	$3,56 \pm 0,13$ $\rho_2 > 0,05$	$3,93 \pm 0,22$ $\rho_2 > 0,05$	$5,17 \pm 0,43$ $\rho_1 < 0,05$ $\rho_2 < 0,05$	$3,71 \pm 0,36$ $\rho_2 < 0,01$	$3,36 \pm 0,17$ $\rho_2 > 0,05$	$4,20 \pm 0,25$ $\rho_1 < 0,05$ $\rho_2 < 0,05$	$3,71 \pm 0,14$ $\rho_2 < 0,05$
Больные с вторичной гиполактазией (n=15)	$3,47 \pm 0,12$ $\rho_2 > 0,05$	$3,65 \pm 0,14$ $\rho_1 > 0,05$ $\rho_2 < 0,01$	$3,91 \pm 0,15$ $\rho_1 < 0,05$ $\rho_2 < 0,001$	$3,36 \pm 0,15$ $\rho_2 > 0,05$	$3,85 \pm 0,20$ $\rho_2 > 0,05$	$4,60 \pm 0,29$ $\rho_1 < 0,05$ $\rho_2 < 0,01$	$3,31 \pm 0,22$ $\rho_2 < 0,001$	$3,45 \pm 0,22$ $\rho_2 > 0,05$	$3,73 \pm 0,24$ $\rho_2 < 0,01$	$3,42 \pm 0,16$ $\rho_2 < 0,01$
Контрольная группа (n=20)	$3,82 \pm 0,21$	$4,50 \pm 0,23$ $\rho_1 < 0,05$	$5,06 \pm 0,25$ $\rho_1 < 0,01$	$3,45 \pm 0,22$	$4,30 \pm 0,26$	$7,00 \pm 0,68$ $\rho_1 < 0,001$	$4,35 \pm 0,43$	$4,15 \pm 0,36$	$5,80 \pm 0,53$ $\rho_1 < 0,05$	$4,30 \pm 0,36$

Примечание:  $\rho_1$  — достоверность по отношению к исходному показателю,  $\rho_2$  — достоверность по отношению к исходному показателю, n — число наблюдений.

Таблица 3. Уровень гликемии натощак и после нагрузки глюкозой (ммоль/л)

Группа обследованных	Уровень гликемии			
	натощак	Через 0,5 часа после нагрузки	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки
Больные с первичной гиполактазией (n=16)	$3,71 \pm 0,13$ $\rho_2 > 0,05$	$5,61 \pm 0,39$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,05$	$5,76 \pm 0,37$ $\rho_2 < 0,05$	$4,41 \pm 0,21$ $\rho_2 > 0,05$
Больные с вторичной гиполактазией (n=29)	$3,79 \pm 0,15$ $\rho_2 > 0,05$	$5,55 \pm 0,39$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,05$	$5,72 \pm 0,35$ $\rho_2 < 0,05$	$4,33 \pm 0,24$ $\rho_2 > 0,05$
Контрольная группа (n=20)	$4,24 \pm 0,36$	$7,00 \pm 0,51$ $\rho_1 < 0,001$	$7,11 \pm 0,53$	$4,42 \pm 0,33$

Примечание:  $\rho_1$  — достоверность по отношению к исходному показателю,  $\rho_2$  — достоверность по отношению к исходному показателю, n — число наблюдений.

У 100% больных с гиполактазией был выявлен дисбиоз кишечника, причем у большинства больных (92,7%) отмечены различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. Дисбиоз 1 и 3 степени выявлен в 27,5% случаев, 2 степени (по И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо) в 45,0% случаев. Достоверных отличий в распределении больных с первичной и вторичной ЛН по степени дисбиоза нами не выявлено. Однако при детальном исследовании обнаружена достоверная разница в количестве больных, у которых было снижено число лактобактерий в кале (при первичной ЛН в 40,0% случаев, при вторичной ЛН — 96,0% случаев).

Важно отметить, что нами выявлена умеренная отрицательная связь между степенью дисбиоза и приростом гликемии после нагрузки сахарозой и крахмалом, умеренная положительная связь между степенью дисбиоза и уровнем Д-ксилозы мочи. Таким образом, чем более выражено нарушение микробиотоза кишки, тем сильнее нарушается пристеночное и полостное пищеварение, что согласуется с данными ряда исследований [15].

При исследовании корреляционных взаимоотношений выявлена умеренная положительная связь между степенью дисбиоза и скоростью пассажа бария по толстой кишке ( $p=0,66$ ,  $p<0,05$ ) и выраженная положительная связь между степенью нарушения эубиоза и такими дискинетическими явлениями, как атония, спазмы, неравномерная гаустрация ( $p=0,80$ ,  $p<0,05$ ). Нами показано, чем выраженнее дисбиоз, тем больше нарушается моторика толстой кишки и функция Баугиниевой заслонки, а эти изменения в свою очередь усугубляют явления дисбиоза.

## Заключение

При комплексном исследовании больных с ЛН первичная гиполактазия выявлена в 28,8% случаев, вторичная — в 72,0% случаев. Последовательное применение нагрузочных проб с моно-, ди- и полисахаридами позволяет оценить особенности нарушения функционального состояния тонкой кишки при первичной и вторичной гиполактазии. Нарушение пищеварительной и всасывательной функции тонкой кишки способствует развитию дисбиоза и расстройству моторики тонкой и толстой кишки.

Ⓐ

## Список литературы

- Белюсова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференциальный подход к лечению // Фарматека. — 2003. — №10. - С.65-71.
- Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург, 1994.-284 с.
- Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., Шубина М.Э. Молоко и синдром гиполактазии. Петрозаводск, 1998.-120с.
- Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., Шубина М.Э. Современные взгляды на проблему гиполактазии // Русский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2000. — Т. 10. — №4. — С.24-28.
- Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Распространенность дефицита лактазы среди населения северо-западного региона России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — №1.- С.97-100.
- Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология, СПб.: Гиппократ, 2001. — 288с.
- Вахрушева Н.В., Вахрушев Я.М. Сравнительная оценка терапевтической эффективности лактазы при первичной и вторичной гиполактазии тонкого кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — №5.- С. 59-62.
- Вахрушев Я.М., Иванов Л.А. Постгастрорезекционные синдромы. Ижевск: Экспертиза, 1998.- 140с.
- Виноградова Т.В. Обоснование и оценка клинической эффективности сочетанного применения мезим-форте и рибоксина у больных хроническим энтеритом: дис. канд. мед. Наук, Ижевск, 2002.
- Златкина А.Р. Терапевтическая стратегия при хронических энтеропатиях // Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики). — 2002. — Том 4. — №1. — С.4-6.
- Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. — М.: Медицина. 1998. — 287 с.
- Каретерс Д.М. Мальабсорбция // В кн.: Патофизиология органов пищеварения (под ред. Хендерсона Д.М.).- СПб., 1997.- С. 121-164.
- Крумс Л.М. Хроническая диарея: патогенез и лечение // Consilium medicum (приложение). — 2004.- вып. 1. — с. 21-64.
- Лембер М., Тамм А., Пийсо А., Суурмаа К., Кермес К., Кермес Р. Распространенность селективной мальабсорбции лактозы среди хантов // Клиническая медицина.-1996.-№1.-С.25-26.
- Лоранская И.Д., Козлова Ю.А. Поиски новых возможностей лечения синдрома раздраженного кишечника с рефрактерным течением. // Фарматека. — 2013. — № 2. — С.73-78.
- Марданов Д.Н. Характеристика функционального состояния тонкой кишки у больных язвенной болезнью в ранние и отдаленные сроки после резекции желудка: дис. канд. мед. наук. Ижевск 2004.
- Парфенов А.И., Полева Н.И. Креон в лечении больных с нарушениями кишечного пищеварения // Российский гастроэнтерологический журнал.- 1998.-№2.-С. 40-42.
- Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза // Рос. гастроэнтерол. журнал.-1999. — №4.-С. 49-55.
- Фролькис А.В. Функциональная диагностика заболеваний кишечника. — М., 1973.-256 с.
- Фадеева Н.А. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности: дис. канд. мед. Наук. Москва 2014.
- Suarez F., Saviniano D., Levitt M. Review article: the treatment of lactose intolerance // Aliment. Pharmacol. Ther.-1995.-Vol.9 — №6.- P. 589-597.
- Vega Franco L., Secondary lactase defitients in children its epidemiologie implications // Rev. iverst. Clin.-1996.-Vol.48, suppl.-P.33-43.

*Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*