

УДК 616-056.3:612.396.13:616.345-008.6

Непереносимость фруктозы у больных с синдромом раздраженной кишки

*А.К. Сизенко**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев***Ключевые слова:** Непереносимость фруктозы – Синдром раздраженной кишки – Водородный дыхательный тест.

Актуальность проблемы

Синдром раздраженной кишки (СРК) является общемировой проблемой, затрагивающей все расы и возрасты, а также оба пола людей (женщины болеют примерно в 2,5 раз чаще). Точная распространенность СРК не известна, однако считается, что в западных странах его средняя распространенность – около 15-20% всей популяции населения [1]. СРК – это наиболее частая причина кишечных расстройств в обществе, наиболее общая причина, заставляющая пациентов обращаться к семейным врачам по поводу кишечных жалоб и один из наиболее частых диагнозов, который ставят гастроэнтерологи в западных странах. Так, в США больные СРК в течение года делают 2,4-3,5 миллионов визитов к врачам и получают около 2,2 миллионов назначений. Следует отметить, что если к семейным врачам обращаются около 20-28% пациентов с СРК, то к специалистам-гастроэнтерологам – только 1-2%. Около 70-80% пациентов с СРК за врачебными консультациями не обращаются вообще и выпадают из поля зрения специалистов [1]. Пик заболеваемости СРК приходится на трудоспособный возраст 40-60 лет. Таким образом, своевременная диагностика и соответствующее лечение СРК имеет огромное медико-социальное значение.

СРК относится к группе клинически очерченных состояний, которые известны как функциональные гастроинтестинальные расстройства. Они традиционно определяются как «функциональные» потому, что имеющиеся клинические проявления нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями. Классический СРК характеризуется как хроническое состояние с многообразными симптомами, главными из которых являются абдоминальная боль или дискомфорт, сопровождающиеся запором или диареей. Считается, что в инициации СРК большую роль играет предшествующая острая кишечная инфекция, индивидуальная непереносимость отдельных пищевых продуктов или пищевая аллергия [2]. Хотя кишка функционирует с нарушениями, существующие технологии не могут точно измерить эти отклонения, в связи с чем, не существует одного какого-либо теста, позволяющего врачу сразу поставить диагноз СРК.

Клинические проявления у пациентов с СРК отличаются значительно вариабельностью. Одной из наиболее значимых клинических черт СРК является взаимосвязь развития симптомов и употребления пищи. Около двух третей пациентов с СРК связывают появление симптомов с приемом пищи, что особенно характерно для пациенток с сопутствующими тревожными состояниями [3]. Несмотря на такую частую ассоциацию, роли определенных пищевых продуктов в развитии симптомов СРК уделяется на удивление мало внимания. Пациенты с СРК часто склонны считать свои симптомы проявлениями множественной пищевой «аллергии». Тем не менее, только у незначительной части таких лиц определяется истинная пищевая аллергия, подтвержденная повышением уровня сывороточного иммуноглобулина Е [4]. С другой стороны, распространенность гораздо менее изученной пищевой гиперчувствительности и непереносимости остается неизвестной, но, безусловно, значительно более высокой по сравнению с истинной пищевой аллергией [5,6]. Потенциальная роль пищи в развитии симптомов СРК подчеркивается в исследованиях, в которых отмечался эффект от элиминационной диеты [7,8].

У многих пациентов с СРК определяется повышение частоты и выраженности симптомов после употребления пищи с высоким содержанием липидов или плохо абсорбируемых углеводов [9]. Доказано, что жирная пища влияет на моторику кишечника и изменяет время кишечного транзита. Например, продукты с высоким содержанием жиров замедляют опорожнение желудка и могут усиливать гастроколитический рефлекс у некоторых пациентов с СРК. Более того, было выявлено, что введение липидной взвеси в двенадцатиперстную кишку приводило к развитию гиперчувствительности кишечника в ответ на раздувание баллоном и нарушению висцеро-соматического ответа. [2] Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что жирная пища оказывает воздействие на моторную функцию кишечника и висцеральную чувствительность. Считается, что такие же изменения могут лежать в основе развития симптомов у части пациентов с СРК.

Большое значение в патогенезе СРК также имеют нарушение всасывания различных углеводов, хотя полученные результаты пока остаются неоднозначными.

Ранние работы в основном сфокусированы на роли мальабсорбции лактозы в формировании симптомов у пациентов с СРК. Согласно проведенным исследованиям, в группе лиц с СРК непереносимость лактозы более распространена, чем в популяции, хотя это и продолжает оставаться предметом дискуссии [10]. Представляется рациональным предположить, что любые обстоятельства, которые приводят увеличению нагрузки неабсорбируемым ферментируемым субстратом в тонком кишечнике, могут усиливать проявления СРК - состояния с доказанным нарушением моторики и висцеральной чувствительности. Данные, поддерживающие эту гипотезу, были получены из недавних исследований, в которых было выявлено врожденное отличие кишечной микрофлоры и, таким образом, ферментативных процессов у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [11]. К сожалению, степень улучшения симптомов после ограничения лактозы в диете была не существенной, и варьировала от 29% до 44% [12].

Кроме лактозы внимания заслуживают ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы, которые являются продуктами с высокой степенью ферментации и плохой абсорбцией. Данные продукты провоцируют осмотические эффекты в кишечнике, благодаря которым существенно повышается жидкостный компонент стула, а вследствие бактериальной ферментации увеличивается газопродукция в тонком и толстом кишечнике [13,14]. Интересно, что употребление этих продуктов может также приводить к развитию внекишечных симптомов, сходных с таковыми при СРК. Например, непереносимость лактозы и фруктозы может быть ассоциирована с депрессией, возможно связанной с нарушением всасывания триптофана, а элиминация фруктозы из диеты достоверно улучшает симптомы депрессии у некоторых пациентов [15].

Ключевым из перечисленных выше продуктов является фруктоза, которая может существовать в трех формах (моно-, дисахарида и олигосахаридов - фруктанов). В человеческом кишечнике отсутствует специальный фермент для расщепления или переваривания фруктозы, абсорбция углевода основана на облегченной диффузии при помощи белка-переносчика из транспортной системы глюкозы. Так что способность к всасыванию фруктозы ограничена даже у здоровых людей.

Физиологические последствия мальабсорбции фруктозы включают повышение осмотической нагрузки, наличие субстрата для бактериальной ферментации, ускорение моторики кишечника и стимуляцию кишечной биоопленки. Краткое рассмотрение каждого из этих эффектов позволяет понять механизмы развития симптоматики при мальабсорбции фруктозы и ее возможную взаимосвязь с СРК [16].

Будучи небольшой молекулой, фруктоза имеет выраженный осмотический эффект и ответственна за поступление большого количества воды в дистальную часть тонкого кишечника и толстую кишку [17]. Увеличение жидкостного компонента кишечного содержимого может влиять на двигательную функцию кишечника, в частности, ускоряя транзит. В толстом кишечнике неабсорбированная фруктоза ферментируется бактериями с высвобождением короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и газов (водорода, метана и оксида углерода) [18]. Поскольку субстрат полностью ферментируется в проксимальном отделе толстой кишки и, возможно, дистальном отделе тонкой, быстрое образование газа в результате ферментации может приводить к локальному растяжению просвета кишки и возникновению симптомов СРК (пока не произойдет его последующая абсорбция или метаболизация). КЖК изменяют pH кишечного содержимого, обеспечивают энергетический субстрат для кишечного эпителия, нарушают натриевый и водный обмен и стимулируют моторику кишечника. Кроме того, введение смеси КЖК в просвет толстой кишки приводит к ускорению толстокишечного транзита [19]. Это влияние продуктов ферментации на моторную функцию кишечника может быть полезными для понимания нарушения привычной модели опорожнения кишки у пациентов с СРК.

Некоторые бактерии также утилизируют фруктозу для синтеза фруктанов в качестве факторов бактериальной адгезии. Это основной механизм, при помощи которого кариесогенные бактерии прикрепляются к гладкой зубной эмали [20]. Насколько это применимо к бактериям тонкого или толстого кишечника, до сих пор не установлено, но употребление фруктанов в пищу значительно увеличивает количество бактерий, находящихся на слизистой толстой кишки, что рассматривается в качестве положительного пребиотического эффекта фруктанов [21,22]. В экспериментальных животных моделях добавление фруктанов

в рацион крыс ассоциировалось с усилением пролиферации эпителия и избыточной продукции слизи, что свидетельствует о поражении и раздражении эпителия, и увеличением восприимчивости животных к экспериментальному сальмонеллезному колиту [23]. Относительно эффектов фруктанов у людей данных недостаточно, однако известно, что их употребление также усиливает образование слизи [24]. Мальабсорбция фруктозы и применение фруктанов в пищу могут приводить к распространению слизистой биопленки в дистальный отдел тонкой кишки, что потенциально имеет пагубные последствия, как ввиду развития процессов внутрипросветного брожения и последующего растяжения кишки, так и повреждения слизистой, сходного с наблюдаемым в толстой кишке. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют, что избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, ответственный за большое количество симптомов у части пациентов с СРК, также может быть связан с мальабсорбцией фруктозы [16].

Тем не менее, вопрос о роли фруктозы в развитии симптомов СРК остается до конца не выясненным. По данным неконтролируемых исследований, частота неполной абсорбции фруктозы была выше у пациентов с функциональными расстройствами кишечника и составляет 36-75% по сравнению с частотой 0-50%, зафиксированной у здоровых лиц [25-28]. По мнению других авторов, распространенность мальабсорбции фруктозы у пациентов с СРК и здоровых волонтеров одинакова. Существует также предположение, что фруктоза вызывает дозозависимые гастроинтестинальные симптомы, подобные таковым при СРК не только у значительной части пациентов с функциональными заболеваниями кишечника, но также и у здоровых людей, однако с менее выраженными и более редкими проявлениями. Поэтому вопрос о том, является ли это состояние более частым у пациентов с СРК, остается спорным, поскольку большинство исследований имеют существенные ограничения вследствие гетерогенности используемых методик и количества участвующих здоровых пациентов. Тем не менее, по данным исследований, изучавших влияние элиминационной диеты, сделаны выводы, что ограничение потребления фруктозы может приводить к значительному улучшению симптоматики у пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Механизмы абсорбции фруктанов отличаются от таковых для свободной фруктозы. Фруктаны с длинной цепью и высокой степенью полимеризации могут расщепляться и переходить в формы с низкой степенью полимеризации при совместном воздействии сил, которое потенциально возникает в процессе жевания и движений кишечника [29]. Ввиду того, что в тонком кишечнике отсутствуют гидралазы для расщепления фруктозо-фруктозных соединений, фруктаны не могут переходить в форму моносахаридов. Таким образом, они не могут транспортироваться через эпителий и мальабсорбируются. Во многих провокационных исследованиях при добавлении фруктанов в пищу было подтверждено, что их употребление ассоциируется с дозозависимыми гастроинтестинальными симптомами. Однако вкладу пищевых фруктанов в развитие симптоматики у пациентов с СРК до сих пор уделялось недостаточно внимания [30].

В связи с вышеизложенным, цель исследования определена как изучение распространенности непереносимости фруктозы среди пациентов с синдромом раздраженной кишки.

Материал и методы

В исследовании участвовали 28 пациентов с установленным, согласно Римскими критериями III, диагнозом СРК (Ж/М= 18/10, возраст 24-52 года), а также 14 здоровых добровольцев (Ж/М= 15/13, возраст 22-45 лет) без гастроинтестинальных симптомов. В исследование не включались больные целиакией, воспалительными и другими серьезными заболеваниями кишечника, синдромом избыточного бактериального роста или медикаментозно-индуцированными энтеропатиями.

Были сформированы 3 группы пациентов. Первую группу составили больные СРК с диареей (n=14), вторую – больные СРК с запором (n=14), третью - здоровые лица без симптомов (n=14). Все пациенты с СРК ранее отмечали появление умеренных, выраженных или очень выраженных симптомов после употребления фруктов.

Наличие непереносимости фруктозы определялось при помощи водородного дыхательного теста с использованием в качестве диагностического субстрата 25 г фруктозы в 250 мл воды. За 4 недели до проведения теста исключался прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, слабительных препаратов и средств, увеличивающих объем стула. За день до исследования из рациона питания пациентов исключались продукты с высоким содержанием клетчатки. Последний прием пищи разрешался не позже 12 часов до исследования. Во время исследования пациентам было запрещено принимать пищу и воду, курить, использовать жевательные резинки, а также рекомендовалось избегать физических нагрузок [31]. Для определения водорода в выдыхаемом воздухе использовался микро-Н₂-метр фирмы Micromedical. Пробы воздуха собирались на исходном уровне и каждые 30 минут в течение 3 часов. Симптомы, которые возникали в течение теста, фиксировались и оценивались при помощи цифровой рейтинговой шкалы. Диагностическими критериями непереносимости углевода считалось повышение уровня водорода >20 ppm над исходным и появление гастроинтестинальных симптомов (абдоминальная боль, отрыжка, метеоризм, вздутие, избыточное отхождение газов, диарея).

Полученные результаты

Положительные результаты водородного дыхательного теста определялись у 11 (78,5%) пациентов I группы (max пик $H_2 = 72$ ppm) и 8 (57,14%) пациентов II группы (max пик $H_2 = 54$ ppm), тогда как в контрольной группе положительные результаты отмечались только у 4 пациентов (28,6%) (max пик $H_2 = 37$ ppm). Таким образом, различия между двумя группами больных СРК, а также между больными СРК и контролем были достоверными ($p < 0,01$). У большинства пациентов СРК на протяжении теста возникали симптомы. В группе пациентов с диареей абдоминальная боль легкой и умеренной степени выраженности выявлялась у 9, умеренной и тяжелой - у 3, вздутие живота легкой и умеренной степени - у 10, умеренной и тяжелой - у 5, тошнота - у 7, диарея - у 8 пациентов. В группе больных СРК с запором распределение симптомов было следующим: абдоминальная боль легкой и умеренной степеней выраженности определялась у 5, умеренной и тяжелой - у 2, вздутие живота легкой и умеренной степени - у 6, умеренной и тяжелой - у 2, тошнота - у 4, диарея - у 2 пациентов. У пациентов контрольной группы с положительным результатом в одном случае отмечался легкий абдоминальный дискомфорт.

Выводы

Таким образом, выявленная распространенность непереносимости фруктозы была достоверно выше среди пациентов с СРК, как с диареей, так и с запором, по сравнению с таковой у здоровых лиц. Частота непереносимости фруктозы у больных СРК с диареей достоверно выше, чем у больных СРК с запором. Выраженность симптомов, определяемых во время теста, в группах больных с СРК также была более существенной, чем в контроле. Несмотря на отсутствие единого мнения, касательно роли непереносимости фруктозы в развитии гастроинтестинальных симптомов, полученные данные позволяют сделать вывод, что, по крайней мере, у части пациентов, особенно у больных СРК с диареей, мальабсорбция углевода вовлечена в формирование патологического процесса. Исходя из того, что СРК страдает большое количество населения, качество их жизни снижено, а эффективное лечение возможно только у небольшой части больных, потенциальная значимость мальабсорбции фруктозы не может быть переоценена. Поэтому, для определения места этой патологии в клинической практике необходимо проведение расширенных научных исследований в данной области.

Литература:

1. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120: 652-668
1. 2. Rangnekar A.S., Chey WD. The Fodmap Diet for Irritable Bowel Syndrome: Food Fad or Roadmap to a New Treatment Paradigm? *Gastroenterology* 2009; 137: 383-386
1. 3. Simren M., Mansson A., Langkilde AM et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63:108-115
1. 4. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome- etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 667-672
1. 5. el Rafiei A, et al: Diagnostic value of IgG4 measurements in patients with food allergy. *Annals of AUergy*, 62, 94-. 99.
1. 6. Sameer Zar, Benson M.J. and Devinder Kumar Food-Specific Serum IgG4 and IgE Titers to Common Food Antigens in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1550 –1557
1. 7. Drisko J. Bischoff B.,Hall M.,McCallum R. Treating Irritable Bowel Syndrome with a Food Elimination Diet Followed by Food Challenge and Probiotics *J Am Coll Nutr* 2006. 25: 514-522.
1. 8. Atkinson W; Sheldon TA; Shaath N; Wharwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome; a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53:1459-1464.
1. 9. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001;63:108–115
1. 10. Brandt, L.J, Chey, WD, Foxe-Orenstein, AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1:S1.
1. 11. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 264-269
1. 12. Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 219-225
1. 13. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 819-828
1. 14. Roberfroid M. B., Van Loo J.A.E., Gibson G. R. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J. Nutr.* 1998;128:11-19
1. 15. Ledochowski M., Widner B., Murr C., Sperner-Unterwiesing B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:367 –371.
1. 16. Gibson P.R., Newnham E., Barrett J.S., Shepherd S.J., Muir J.G. Fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15;25(4):349-63.
1. 17. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 819–28.
1. 18. Stone-Dorsow T, Levitt MD. Gaseous response to ingestion of poorly absorbed fructo-oligosaccharides sweetener. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 61–5.
1. 19. Fukumoto S, Tateyaki M, Yamada T, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1269–76.
1. 20. Røgen R, Bachrach G, Bronsbeyn M, Gedalia I, Steinberg D. The role of fructans on dental biofilm formation by *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii* and *Actinomyces viscosus*. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 195: 205–10.
1. 21. Klees B, Hartmann L, Blaut M. Fructans in the diet cause alterations of intestinal mucosal architecture, released mucins and mucosa associated bifidobacteria in gnotobiotic rats. *Br J Nutr* 2003; 89: 597–606.
1. 22. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut* 2004; 53: 1610–6.
1. 23. Bovee-Oudenhoven IMJ, ten Bruggencate SJM, Lettinga-Wissink MLG, et al. Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibit intestinal colonization

but stimulate translocation in rats. *Gut* 2003; 52: 1572–8.

1. 24. Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Katan MB, van der Meer R. Dietary fructooligosaccharides affect intestinal barrier function in healthy men. *J Nutr* 2006; 136: 70–4.
1. 25. Choi YK, Joblin FC Jr, Summers RW, et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1348–53.
1. 26. Fernandez-Ban˜ares F, Esteve-Pardo M, Humbert P, et al. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:1453–4.
1. 27. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983;84:26–9.
1. 28. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1424–30.
1. 29. Molis C, Flourie B, Ouarne F, et al. Digestion, excretion and energy value of fructooligosaccharides in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 324–8.
1. 30. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1631–9.
1. 31. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A, Usai-Satta P, Vernia P, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, Bonazzi P, Capurso G, Certo M, Colecchia A, Cuomo L, Di Sario A, Festi D, Lauritano C, Miceli E, Nardone G, Perri F, Portincasa P, Riscato R, Sorge M, Tursi A; 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 30;29 Suppl 1:1–49.

Fructose intolerance in patients with IBS

A.K. Sizenko

Breath hydrogen tests with fructose load were performed in 28 patients with IBS as defined by Rome III criteria: 14 with diarrhea predominant type and 14 with constipation predominant type, and 14 healthy subjects without symptoms. Test results were positive when breath hydrogen was 20 ppm greater than baseline and was accompanied by gastrointestinal symptoms.

The prevalence of fructose malabsorption was significantly higher in patients with IBS either with diarrhea predominant type or with constipation predominant type. Frequency and intensity of symptoms also was higher in patients with IBS in comparison with healthy subjects.

Key Words: Fructose intolerance— Irritable bowel syndrome —Hydrogen breath test.

Непереносимість фруктози у хворих на синдром подразненої кишки

A.K. Сизенко

Водневий дихальний тест на виявлення непереносимості фруктози проводився 28 пацієнтам з СПК, встановленим згідно Римським критеріям III перегляду: 14 з переважанням діареї, 14 з переважанням запору, і 14 здоровим особам з відсутніми скаргами. Тест вважався позитивним при підвищенні рівня водню у повітрі, що видихається на 20 ppm над пороговим і при наявності гастроінтестинальних симптомів. Було виявлено, що розповсюдженість мальабсорбції фруктози була значно вище у в групах пацієнтів з СПК, як з переважанням діареї, так і з переважанням запору. Частота і вираженість симптомів протягом тесту також була вищою у пацієнтів з СПК в порівнянні з здоровими особами.

Ключові слова: непереносимість фруктози, синдром подразненої кишки водневий дихальний тест.