

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма



А. И. Парфенов

А. И. Парфенов, д.м.н., проф., зав. отделом патологии кишечника
Е. А. Сабельникова, д.м.н., зам. дир. по научной работе
С. В. Быкова, к.м.н., зав. отделением невоспалительной патологии кишечника
О. В. Ахмадуллина, м.н.с. отделения невоспалительной патологии кишечника
С. Р. Дбар, м.н.с. отделения невоспалительной патологии кишечника
М. Ю. Звяглова, н.с. отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника
Н. И. Белостоцкий, д.м.н., с.н.с. лаборатории доклинических методов исследования
С. Г. Хомерики, д.м.н., проф., зав. отделом патоморфологии

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Enteropathy with impaired membrane digestion as nosological form

A. I. Parfeonov, E. A. Sabelnikova, S. V. Bykova, O. V. Akhmadullina, S. R. Dbar, M. Yu. Zvyaglova, N. I. Belostotsky, S. G. Khomeriki
 Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

В статье приведены сведения о физиологии и патологии мембранного пищеварения. Описаны этиология, патогенез, клиническая картина и диагностика энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения. Основу ее лечения составляет цитопротектор ребамипид, повышающий активность мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, дисахаридазная недостаточность, диагностика, лечение, ребамипид.

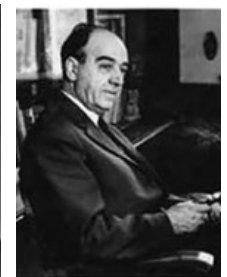
Summary

The article provides information about the physiology and pathology of membrane digestion. Described etiology, pathogenesis, clinical picture and diagnosis of enteropathy with impaired membrane digestion are described in it. The treatment is based on cytoprotector rebamipide that increases the activity of membrane enzymes of duodenal mucosa.

Key words: membrane digestion, enteropathy with impaired membrane digestion, disaccharidases, disaccharidase deficiency, diagnosis, treatment, rebamipide.

Исследование ферментной активности тонкой кишки имеет давнюю историю. Особенно заметный вклад в развитие учения об интестинальной энзимологии внесли академик А. М. Уголев, открывший в 1958 году мембранное пищеварение [1], и известный отечественный клиницист профессор А. В. Фролькис. В монографиях «Интестинальные энзимопатии» (1982) [2], «Энтеральная недостаточность» (1989) [3] и многочисленных статьях Абрам Вениаминович воплотил воедино теоретические (фундаментальные) знания с клиническими представлениями о патофизиологии заболеваний тонкой кишки.

Для обозначения нарушений функций тонкой кишки А. В. Фролькис предложил термин «энтеральная недостаточность». Она охватывает весь комплекс интестинальных и экстраинтестинальных расстройств. В зависимости от причин он различал первичную и вторичную энтеральную недостаточность, имея в виду наследственные (врожденные) и приобретенные дефекты пищеварения и всасывания. С этих же позиций А. В. Фролькис характеризовал и ферментативную недостаточность тонкой кишки.

А. М. Уголев
(1926–1991)А. В. Фролькис
(1920–1998)Т. Ташев
(1909–1997)

Проблема врожденных и приобретенных энзимопатий подробно изучалась в 70–80 годах прошлого века в Болгарии академиком Ташо Ташевым и его учениками. В многочисленных трудах и, в частности, переведенной на русский язык монографии «Врожденные и приобретенные энзимопатии» (1980), Т. Ташевым исследованы проблемы клинической энзимологии, энзимной диагностики при заболеваниях различных органов и систем, в том числе и тонкой кишки [4].

Список сокращений

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.
 ОКИ — острые кишечные инфекции.
 СИБР — синдром избыточного бактериального роста.
 СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки.

СРК — синдром раздраженного кишечника.
 ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.
 ЭНМП — энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения.

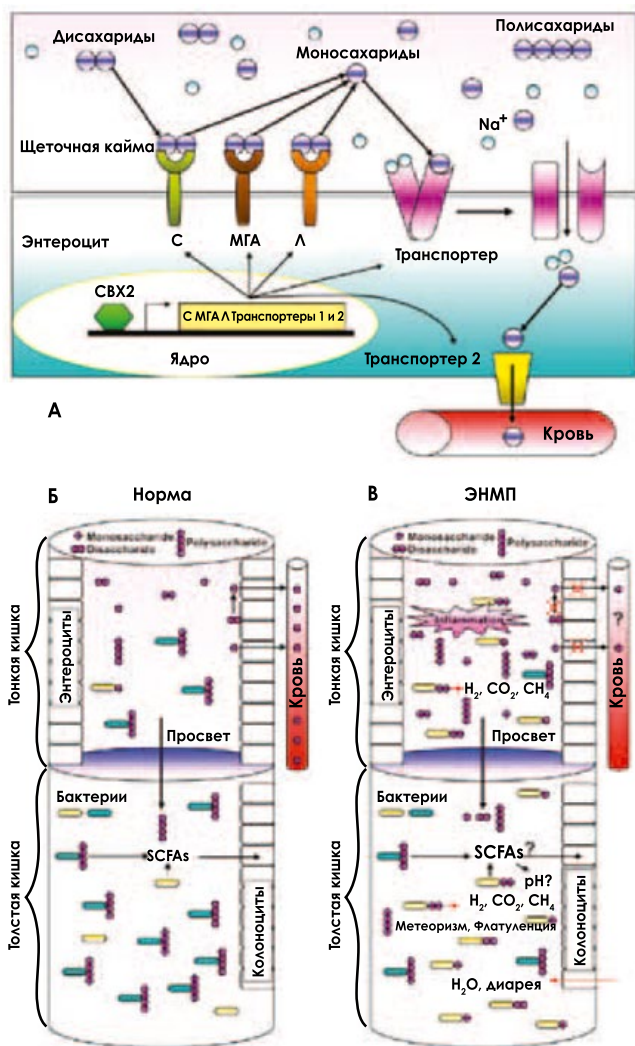


Рисунок 1. Схема переваривания дисахаридов и всасывания моносахаридов в тонкой кишке [5]. А). Схема переваривания дисахаридов и всасывания моносахаридов в тонкой кишке. Дисахаразы (сахараза, мальтаза, глюкоамилаза и лактаза) на границе щеточной каймы энтероцитов разрушают дисахариды на их составные моносахариды глюкозу и галактозу. Моносахариды переносятся из просвета тонкой кишки в энтероциты с помощью натрийзависимого транспортера-1. На базолатеральной мембране энтероцитов транспортер-2 переносит глюкозу, галактозу и фруктозу из энтероцитов в кровяное русло. Уровни экспрессии дисахараз и транспортеров гексоз могут частично контролироваться транскрипционным фактором CDX2. Б). В нормальной тонкой кишке активность дисахараз и транспортеров высокая и дисахариды эффективно гидролизуются, а моносахариды абсорбируются из просвета. В). При сниженной активности дисахараз и транспортеров моно- и дисахариды накапливаются в просвете тонкой и толстой кишок, что приводит к дисбактериозу, диарее, вздутию живота и метеоризму.

Различают врожденные (первичные) и приобретенные (вторичные) ферментопатии, связанные со снижением активности ферментов, обеспечивающих пищеварение и всасывание нутриентов. Врожденные (первичные) ферментопатии являются генетически моногенными, то есть обусловленными мутацией одного гена. Полигенные варианты встречаются очень редко. Причиной приобретенных энзимопатий тонкой кишки могут быть инфекции, паразиты, резекции тонкой кишки, желудка, болезни печени и желчных путей, эндокринные болезни, а также медикаменты (антибиотики, цитостатики и др.), лучевые поражения. К моногенным энзимопатиям относятся нару-

шения обмена аминокислот (фенилкетонурия), углеводов (галактоземия, фруктоземия), липидов (гиперлипопroteinемия), соединительной ткани (мукополисахаридозы).

Таким образом, причиной ферментопатии является снижение активности ферментов, находящихся в щеточной кайме энтероцита, обеспечивающих мембранное пищеварение.

Мембранный гидролиз нутриентов

На долю углеводов приходится примерно половина калорий суточного рациона взрослого человека. Они поступают в организм в составе крахмала, гликогена, сахарозы, лактозы, фруктозы и глюкозы. Кроме того, в продуктах питания содержатся балластные вещества, состоящие из практически неперевариваемых полисахаридов — целлюлозы и других пищевых волокон. На рис. 1 показана схема переваривания и всасывания дисахаридов.

Гидролиз крахмала и гликогена начинается уже в полости рта под действием α -амилазы слюны и продолжается в полости тонкой кишки под действием α -амилазы поджелудочной железы. Обе амилазы относятся к эндогидролазам и действуют на α -1,4-глюкозидные связи в молекулах полисахаридов. В результате образуются олигосахариды: α -декстрины, мальтотриоза, мальтоза, изомальтоза и небольшое количество глюкозы. Часть панкреатической амилазы адсорбируется на мембране щеточной каймы и участвует в дальнейшем гидролизе крахмала.

Перечисленные выше олигосахариды, а также поступающие с пищей дисахариды сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза и др. расщепляются до мономеров собственно кишечными карбогидразами: мальтазой, γ -амилазой, изомальтазой, сахаразой, лактазой и трегалазой. Эти ферменты синтезируются в энтероцитах, после чего встраиваются в апикальную мембрану. Все они являются экзогидролазами и отщепляют остатки глюкозы, фруктозы или галактозы с конца молекулы соответствующего олигосахарида. Некоторые карбоангидразы обладают перекрестной специфичностью, и их выделяют в виде макромолекулярных комплексов: мальтаза- γ -амилаза, мальтаза-сахараза, мальтаза-изомальтаза.

Гидролиз белков пищи начинается в желудке, где происходит денатурация белка хлористоводородной кислотой и последующая обработка пепсином. В желудке гидролизуются около 10% всех пептидных связей. В полости тонкой кишки белки перевариваются с помощью трипсина, химотрипсина А, В и С, эластазы, карбоксипептидаз А и В. Протеолитические ферменты выделяются в виде неактивных предшественников, активация их происходит под действием трипсина. Этот фермент в поджелудочной железе также находится в виде неактивного трипсиногена и активируется под влиянием энтерокиназы. Трипсин, химотрипсин и эластаза относятся к эндопептидазам, карбоксипептидазы А и В — к экзопептидазам.

Панкреатические протеазы действуют как в полости кишки, так и на ее поверхности в зоне гликокаликса. Они расщепляют белки до олигопептидов, состоящих из 2–3 аминокислотных остатков.

Заклывительный гидролиз олигопептидов осуществляется собственно кишечными ферментами — аминоксипептидазами М, А и другими дипептидилазами, находящи-

мися на мембране щеточной каймы. Аминопептидаза М отщепляет аминокислоты от пептидов. Аминопептидаза А — специфичная к соединениям, содержащим остатки аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Дипептидилпептидаза IV проявляет специфичность к производным аланилаланила и глицилпролина. К мембранным ферментам относятся также и другие экзогенные дипептидазы, специфичные к определенным дипептидам, а также эндогенные — энтерокиназа и эндопептидаза. Первая отщепляет N-концевые пептиды от трипсиногена, преобразуя тем самым его в трипсин, а эндопептидаза имеет широкую специфичность по отношению к пептидным связям гидрофобных остатков и деградирует многие биологически активные пептиды, в том числе инсулин. К собственным кишечным пептидазам относится также гамма-глутамилтранспептидаза, которая участвует в транспорте пептидов.

Отсутствие в щеточной кайме пептидаз, субстратная специфичность которых не дублируется другими пептидазами, приводит к нарушению мембранного пищеварения. Многочисленные пептидазы, осуществляющие переваривание белков, играют важную роль в обеспечении барьерной функции тонкой кишки по отношению к многочисленным антигенам и аллергенам пищевого происхождения.

Большая часть пищевых жиров состоит из триглицеридов с длинными цепями жирных кислот (нейтральные жиры), фосфолипидов (лецитина) и эфиров холестерина. На усвоение жиров оказывают существенное влияние их физические свойства. Тугоплавкие жиры, отличающиеся более длинными цепями жирных кислот, перевариваются и всасываются хуже, чем легкоплавкие. Легкоплавкие триглицериды имеют менее длинные цепи жирных кислот и легче всасываются. К ним относится, например, молочный жир. Он содержит до 9 % короткоцепочечных жирных кислот (КЖК).

Независимо от количества и особенностей, жир всасывается почти полностью: с калом теряется не более 5 %. В организме все биохимические превращения осуществляются в водной среде. Поэтому нерастворимые в воде жиры прежде чем всосаться во внутреннюю среду организма, то есть в кровь, должны подвергнуться в тонкой кишке определенным биохимическим превращениям. Сразу же после перехода жира в тонкую кишку начинается активное переваривание его панкреатической липазой.

Процесс переваривания жира заключается в его эмульгировании, так как липаза эффективно действует только на эмульгированные длинноцепочечные триглицериды, последующем гидролизе и мицеллообразовании. Функцию эмульгирования выполняет желчь. Благодаря желчным солям, маятникообразным движениям и пропульсивной перистальтике тонкой кишки жир эмульгируется и становится легкодоступным воздействию фермента. В результате липолитического гидролиза длинноцепочечные триглицериды расщепляются на свободные жирные кислоты, моноглицериды и свободный глицерин. Среднецепочечные триглицериды расщепляются панкреатической липазой до свободных жирных кислот. Значительная часть моноглицеридов подвергается дальнейшему гидролизу на мембране щеточной каймы под действием кишечной моноглицеридлипазы.

Клинические симптомы недостаточности мембранного пищеварения и основные дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ были нами описаны на основании перфузионных исследований, выполненных у больных хроническими заболеваниями кишечника и другими болезнями органов пищеварения. Недостаточность мембранного пищеварения клинически проявляется нарушениями стула, метеоризмом и дискомфортом в животе, сопряженными с употреблением в пищу продуктов, содержащих олигомеры, переваривание которых нарушено [6]. Мы исследовали активность карбогидраз у 102 больных с клиническими симптомами функциональных заболеваний кишечника, соответствующих IV Римскому консенсусу (2016). Активность глюкоамилазы (А), мальтазы (М), сахаразы (С) и лактазы (Л) исследовали в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК), полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки во время эзофагогастродуоденоскопии. Применяли методику Далквиста в модификации Триндера. У 89,2 % из них активность дисахаридаз была снижена. Это явилось основанием установить у больных не синдромный, а нозологический диагноз [7].

Исходя из изложенных выше механизмов кишечного пищеварения, следует признать, что дисахаридазная недостаточность, ферментопатия, интестинальная энзимопатия не отражают связи пищеварительного процесса с конкретным *locus morbi*, то есть с мембраной щеточной каймы энтероцитов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), ферменты которой являются непосредственными «виновниками» болезни. Более точно суть патологии тонкой кишки, ассоциированной с ее ферментативной недостаточностью, отражает энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения [8].

Определение

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) — болезнь, которая характеризуется недостаточным синтезом ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК).

Этиология и патогенез ЭНМП

ЭНМП может быть врожденной, но чаще — приобретенной. Особенно часто встречается гиполактазия. Причиной служит адаптационная энзимопатия, связанная с ограничением молока в рационе [9]. У взрослых здоровых людей частота гиполактазии достигает 15,3 %, а при гастроэнтерологических заболеваниях — 20,4 % [10]. По данным Т. Ташева, дисахаридазная недостаточность часто возникает у больных, перенесших резекцию желудка. У 45 % из них развивается дефицит лактазы, у 31 % — мальтазы, у 24 % — сахаразы [4]. Дипептидазная недостаточность изучена меньше. Известно, что пептидазы составляют 10–20 % кишечных гидролаз, находящихся в щеточной кайме энтероцитов. Еще меньше исследованы кишечные липазы.

Недостаточность мембранных ферментов может быть врожденной (наследственной), то есть первичной, и приобретенной или вторичной. ЭНМП в большинстве случаев

Таблица 1
Этиологические факторы ЭНМП

Этиологические факторы	Автор
Острые кишечные инфекции	[2]
Целиакия	[11]
Неспецифический язвенный колит	[12]
Стресс	Цит. по [7]
Медикаменты (НПВП, антибиотики, цитостатики)	[2]
Соли тяжелых металлов	Цит. по [1]
Ионизирующая радиация	Цит. по [1]

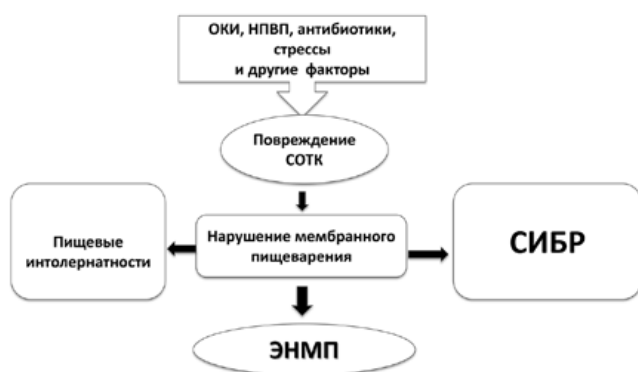


Рисунок 2. Патогенез ЭНМП.

удается связать с факторами, повреждающими тонкую кишку. К ним относятся острые кишечные инфекции (ОКИ), целиакия и другие болезни тонкой кишки, медикаментозные препараты, например, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), цитостатики и др. Некоторые из этиологических факторов показаны в табл. 1.

Вследствие повреждения апикальной мембраны СОТК повреждаются и ферментно-транспортные комплексы, обеспечивающие заключительные стадии кишечного пищеварения. Снижение синтеза мембранных ферментов влечет за собой появление дисахаридазной, пептидазной и липазной недостаточности. Продукты неполного гидролиза углеводов, белков и жиров накапливаются в полости кишки и становятся предрасполагающим фактором для размножения микрофлоры, так как представляют для нее питательную среду. Формируется синдром избыточного бактериального роста (СИБР) с типичными для ЭНМП симптомами (вздутие живота, нарушения стула и дискомфорт), связанными в той или иной степени с употреблением в пищу плохо переносимых продуктов. Схема патогенеза ЭНМП показана на рис. 2.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется симптомами, свойственными заболеваниям кишечника. Больных беспокоят боли и дискомфорт в животе, нарушения стула, чаще диарея, вздутия живота, повышенное образование газов, громкое урчание в животе, сопряженные с плохой переносимостью определенных пищевых продуктов. Чаще всего пациенты замечают связь с употреблением

молока и молочных продуктов, фруктов, кондитерских изделий, варений и соков, содержащих рафинированные углеводы. Менее отчетливо прослеживается связь симптомов с употреблением жиров и белков. Переход на так называемые элиминационные диеты не приносит выздоровления, но вынуждает пациентов строго придерживаться ее. В результате питание становится неполноценным, малокалорийным и больные худеют. Тем не менее неполноценность питания ограничивается только количественными характеристиками дефицита массы тела. Качественные нарушения трофики, свойственные мальабсорбции, обычно отсутствуют или не выражены. Это объясняется сохраненной функцией транспортных систем, ответственных за всасывание мономеров, ионов и воды. Появление избыточного бактериального роста в тонкой кишке усугубляет клиническую симптоматику. Применение кишечных антисептиков обычно уменьшает интенсивность клинических симптомов, но прекращение лечения неминуемо вызывает их возобновление. Применение регуляторов моторики, панкреатических ферментов, пробиотиков и других препаратов из большого арсенала лекарственных средств, используемых в лечении болезней кишечника, неэффективно. Все они в лучшем случае оказывают лишь симптоматический эффект, не влияя на патогенез болезни.

Длительное (годами) персистирование симптомов в виде неустойчивого преимущественно жидкого стула, метеоризма и дискомфорта в животе, существенное сужение пищевого рациона значительно ухудшает качество жизни пациентов. Неудовлетворенность результатами лечения вынуждает их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, выполнять большое количество лабораторных и инструментальных исследований. На этом фоне появляются вторичные психопатологические нарушения от астенических до более сложных невротоподобных состояний.

В литературе в последние годы появились сообщения о непосредственной связи психо-эмоциональных отклонений с патологией кишечника и, в частности, с нарушением его барьерной функции. Нарушение межэпителиальных контактов СОТК чревато появлением бактериальной транслокации, продуцированием воспалительных цитокинов макрофагами и другими иммунными клетками (например, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов - 1β и -6). Кроме того, липополисахариды микробного происхождения активируют NO-синтазу, NADPH-оксидазу и активируют микроглию, что приводит к активации факторов, формирующих стресс в нервной системе и повреждение гематоэнцефалического барьера. Эти патофизиологические события развиваются не только при воспалительных заболеваниях кишечника, но и при функциональных нарушениях (СРК и др.).

Здоровая микробиота производит несколько нейроактивных медиаторов, включая серотонин (5-HT) и ScFAs, такие как бутират, которые могут помочь в поддержании неповрежденного кишечного барьера [13].

Ухудшение психического состояния больного, усугубляющее его соматическое состояние, заметно снижает толерантность к стрессу. При этом отмечается так называ-

емая послестрессовая психосоматическая беззащитность, приводящая к повышению чувствительности к любым раздражителям внешней среды после перенесенного стресса. Неврозоподобные расстройства у этих больных характеризуются малой динамичностью, склонностью к полиморфизму, срастанию с личностью. Однородная клиническая картина наблюдается лишь у больных с соматогенной астенией, выраженность которой, как правило, коррелирует со степенью тяжести и давности основного заболевания.

Психопатологические расстройства в большинстве случаев характеризуются неглубоким уровнем поражения (неврозы и невротические реакции). Вместе с тем у отдельных пациентов могут быть выявлены и эндогенные заболевания. В отношении соматического состояния как в первой, так и во второй группе могут наблюдаться различные варианты. Однако следует отметить, что нередко отмечается сложная полиморфная картина неврозоподобного состояния (так называемый малый полиморфизм). В клинической картине при этом обычно преобладают астенические и ипохондрические расстройства, которые сочетаются с депрессивными, обсессивно-фобическими или истерическими компонентами. Перечисленные психопатологические проявления в большинстве случаев характеризуются нерезкой выраженностью, стертой клинической картины. Ипохондрические расстройства обычно представлены относительно легким полюсом в виде сенестоипохондрии, тревожно-ипохондрических опасений, реже отмечается сверхценная ипохондрия. Депрессия в структуре неврозоподобного состояния не имеет меланхолического аффекта, тревога характеризуется стертыми проявлениями. Фобические расстройства (канцерофобия, страх перед кишечными кризами и др.) носят, как правило, незавершенный характер [13].

У больных нередко отмечается невротическая симптоматика: раздражительность, повышенная возбудимость, чрезмерная утомляемость, нарушения сна и другие признаки неврастенического синдрома. Значительно реже на первый план выступают пониженное настроение, чувство безразличия, неверие в выздоровление, уход в болезнь, то есть депрессивно-ипохондрические симптомы, нередко с канцерофобией. Имеющиеся аффективные нарушения осложняют течение болезни кишечника. Назначение психотропных средств, уменьшающих выраженность невротического симптомокомплекса, улучшающих настроение, нормализующих сон, оказывающих седативное действие, патогенетически оправданно, но, в отличие от больных с воспалительными заболеваниями кишечника, как правило, неэффективно, поскольку не оказывает влияния на динамику ЭНМП. Таким образом, пациенты с ЭНМП не находят помощи, многие из них жалуются на врачей и кочуют из одного лечебного учреждения в другое.

Методы диагностики

Решающую роль в диагностике болезней, сопровождающихся нарушениями ассимиляции пищевых веществ, играют рентгенологические, эндоскопические, гистологические и иммунологические методики. С их

помощью могут быть выявлены характерные признаки конкретных нозологических форм патологии кишечника. Рентгенологический и эндоскопический (включая лапароскопию) методы играют основную роль в распознавании воспалительных болезней (болезнь Крона, туберкулез и др.), болезней мышечного аппарата (дивертикулез, мегаколон и др.), аномалий и пороков развития, опухолей.

Гистологическое исследование имеет решающее значение для диагностики болезней нарушенного всасывания. Всем больным с предполагаемой патологией тонкой кишки обязательно следует провести гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Оно чрезвычайно важно для распознавания целиакии, болезни Уиппла, амилоидоза, лимфангиэктазии, общего переменного иммунодефицита. Для диагностики этих болезней достаточно данных дуоденобиопсии. При использовании гистохимических и биохимических методик можно обнаружить дефицит мембранных ферментов. Иммунологические методы важны в диагностике общей переменной гипогаммаглобулинемии и других иммунодефицитов, болезни тяжелых α -цепей, а также целиакии. Генетические методы применяют для диагностики муковисцидоза и целиакии. Таким образом, правильно собранный анамнез и комплексное обследование больного дают возможность установить нозологическую форму заболевания, с которым связано нарушение ассимиляции пищевых веществ.

Лабораторная диагностика

Для исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы применяют тест с эластазой. Снижение концентрации Е1 в пределах 100–200 мкг/г кала характерно для умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. При тяжелой степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы концентрация Е1 менее 100 мкг/г кала.

У больных с нарушением переваривания жиров наблюдается стеаторея, в основном за счет общего жира. При нарушениях всасывания стеаторея представлена преимущественно жирными кислотами.

Гистологические, гистохимические и биохимические исследования СОТК дают возможность выявлять нарушения структуры, свойственные нарушению всасывания, дефицит мембранных ферментов, характерный для патологии мембранного пищеварения, и признаки лимфостаза, наблюдающиеся при патологии лимфатического аппарата кишки.

Для исследования мембранного пищеварения применяют пробы с нагрузкой дисахаридами, определение активности мембранных ферментов биохимическим методом и непосредственно в СОТК. Указанные способы дают возможность качественно и количественно характеризовать эту функцию тонкой кишки.

Активность карбогидраз, расщепляющих лактозу, крахмал и солод, определяют по методу А. Далквиста [14]. Исследование проводят в два этапа, на первом этапе осуществляют гидролиз субстрата. Освободившуюся глюкозу определяют по методу Триндера с помощью спектрофотометра [15]. Об активности дисахаридаз судят по интенсив-

Таблица 2
Активность карбогидраз в СОТК в норме

Контрольная группа, n = 20	Активность карбогидраз, глюкоза нг/мг ткани в мин.			
	Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
M ± m	618,5 ± 315,7	852,3 ± 248,5	176,1 ± 77,1	57,6 ± 27,64
Диапазон значений активности	100–1571	558–1323	91–348	17–148



Рисунок 3. Алгоритм диагностики ЭНМП.

Таблица 3
Заболевания, требующие дифференциальной диагностики с ЭНМП

Целиакия
Болезнь Крона
СРК
Хронический панкреатит и другие болезни с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы
Пищевая аллергия
Лимфома и другие лимфопролиферативные заболевания тонкой кишки
Энтерозендокринные опухоли
Болезни желчевыводящих путей с холегенной диареей
Хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью
Амилоидоз тонкой кишки
Туберкулез кишечника



Рисунок 4. Принципы комплексной терапии ЭНМП.

ности окраски, которую измеряют на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (глюкоза нг/мг ткани в мин.). В табл. 2 показана активность карбогидраз в СОТК в норме [7, 8].

Дыхательный водородно-метановый тест

Феномен повышения уровня водорода и метана в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой и другими дисахаридами, требующими мембранного гидролиза, применяется в клинической практике для диагностики гиполактазии, других типов дисахаридазной недостаточности и ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Алгоритм диагностики ЭНМП показан на рис. 3.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика основана на применении рентгенологических, эндоскопических, гистологических и иммунологических методов, каждый из которых имеет предпочтительное значение в распознавании отдельных нозологических форм.

В табл. 3 перечислены заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз.

Больному с предполагаемой ЭНМП выполняют гистологическое и биохимическое исследование СОТК, полученной при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Диагноз устанавливают на основании сниженных показателей активности ферментов в биоптате. *Примерная формулировка диагноза:* энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения; синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Лечение

На рис. 4 показаны принципы комплексной терапии ЭНМП. Она включает диету, кишечные антисептики, регуляторы моторики, пробиотики и цитопротекторы.

Диета

Традиционно основу терапии ферментопатий составляет элиминационная диета, предусматривающая исключение из нее плохо переносимых пищевых продуктов. При дисахаридазной недостаточности применяют диету с низким содержанием углеводов FODMAP (the low Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols diet) [16]. В рационе ограничивают олигосахариды — углеводы, состоящие из двух (дисахариды) и более (до 10) остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. Подобная диета оказалась эффективной и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Положительное влияние связывают с тем, что

у больных с повышенной висцеральной чувствительностью отсутствие в рационе большого количества углеводов приводит к уменьшению бродильных процессов и газообразования [17]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных симптомов, заметим, что причиной положительного клинического эффекта FODMAP-диеты, как показало наше исследование [8], может быть уменьшение нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу «пищеварительно-транспортного конвейера» (по А. М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз. Поэтому в лечении наших больных мы применяем диету с низким содержанием углеводов по типу FODMAP.

Пробиотики

Перспективным направлением в лечении болезней кишечника является применение биологических препаратов, способных восстанавливать нарушенную микробную флору кишечника. К ним относятся фармакологически значимые дозы нормальных представителей кишечной флоры (*пробиотики*), продукты, способствующие их размножению в кишечнике, или же продукты метаболизма нормальной флоры, обеспечивающие морфокинетическую функцию и колонизационную резистентность (*пребиотики*). Пробиотики можно доставлять в организм в составе *синбиотиков*, включающих живые пробиотические бактерии и комплексные добавки, используемые микробиотой в качестве источника энергии и роста. Наконец, можно применять пробиотики-derivаты (постбиотики) — селективные компоненты метаболизма бактерий — бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), а также нежизнеспособные бактериальные клетки, компоненты их клеточных стенок и ДНК [18]. Вырабатываемые симбионтной микрофлорой КЖК оказывают разностороннее действие на клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз эпителиоцитов кишечника, индукцию продукции антимикробных пептидов, нейротрансмиттеров, гормонов, подвижность кишечника, иммунитет, межклеточные взаимоотношения и т.д. [19]. Поэтому пробиотики (бифидоформ, пробиформ и др.), пребиотики (инулин, лактулоза, лизоцим и др.) или их комбинации (бактистатин) можно с успехом включать в состав комплексной терапии ЭРМП.

Хороший терапевтический эффект пробиотиков объясняется положительным влиянием симбионтной кишечной микрофлоры на активность лактазы в СОТК человека, что было показано Н. А. Фадеевой и соавт. [20].

Регуляторы моторики

Восстановлению нормальной физиологической активности мускулатуры кишечника способствуют дюспаталин, дицетел, метеоспазмил, тримебутин. Они регулируют перистальтику на разных регуляторных уровнях и оказывают стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое при гиперкинетических. Дюспаталин, метеоспазмил, дицетел рекомендуется применять «по требованию» в случае появления болей, а тримебутин — длительными курсами продолжительностью от 4 до 12 недель.

Кишечные антисептики

Кишечные антисептики применяют для подавления избыточного роста бактерий в тонкой кишке, появление которого связано с нарушением кишечного пищеварения. Применяются препараты из группы хинолонов (нитроксолин, 5-нок), фторхинолонов (таривид, цифран и др.), сульфаниламидные препараты (бисептол), производные нитрофурана (эрссефурил, фурадонин, фуразолидон) и антисептики (интетрикс).

Интетрикс содержит в капсуле 0,05 г тилихинола, 0,05 г тилихинола Н-додецила сульфата, 0,2 г тилброхинола. Препарат эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных патогенных кишечных бактерий, грибов рода *Candida* и *Entamoeba histolytica*. При острой инфекционной и паразитарной диарее интетрикс назначают по 4–6 капсулы в сутки, курс лечения — 5–6 дней. При кишечном амебиазе назначают четыре капсулы в сутки, курс лечения — 10 дней.

Эрссефурил содержит в капсуле 0,2 г нифуроксазида. Препарат назначают при острой диарее по одной капсуле четыре раза в сутки. Курс лечения не должен превышать 7 дней.

Рифаксимин (альфа нормикс) — антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Он связывает бета-субъединицу фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий. В результате связывания с ферментом рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Широкий антибактериальный спектр рифаксимицина способствует: а) снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, б) уменьшает образование бактериями аммиака и других токсических соединений, в) уменьшает и пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике.

Препарат назначают по 400 мг (две таблетки) два раза в день в течение 6–7 дней.

В результате лечения диетой, кишечными антисептиками, регуляторами моторики и пробиотиками у больных уменьшаются клинические симптомы, связанные с употреблением углеводов. Тем не менее выздоровления не наступает, при попытке расширять элиминационную диету кишечные симптомы возобновляются.

Ребамипид

В настоящее время все более широкое применение в лечении болезней желудка и кишечника находит ребамипид — препарат, обладающий протективным влиянием на слизистую оболочку.

Ребамипид был разработан в Японии в 1989 году. Основные механизмы его действия постепенно раскрыты с помощью значительного объема исследований [21, 22]. Многочисленными исследованиями доказано, что ребамипид обладает гастропротективными свойствами и способствует заживлению язвенных поражений желудка и тонкой



Рисунок 5. Механизмы цитопротективного эффекта ребамипида.

кишки [23, 24]. Механизмы защитного действия ребамипида показаны на рис. 5 и объясняются стимуляцией синтеза простагландинов E2 и I2, подавлением свободно-радикального окисления тканей, подавлением накопления нейтрофилов, стимуляцией экспрессии факторов роста. Ребамипид обладает двумя механизмами действия: через активацию в эпителии генов ростовых факторов и в результате прямого действия на эндотелий микрососудов. Стимуляция ребамипидом таких факторов, как TGF β , EGF, HFG, FGF, IGF1, IL-2, способствует улучшению пролиферации эпителия под их воздействием [25]. Следовательно, можно предположить, что повышение дисахаридазной активности при длительном применении ребамипида связано с восстановлением ультраструктуры энтероцитов СОТК

С разрешения ученого совета и ЛЭК МКНЦ имени А. С. Логинова мы оценили эффективность энтеропротектора ребамипида на активность кишечных дисахаридаз у больных ЭНМП. В проведенном пилотном исследовании 13 больным ЭНМП с их согласия назначали ребамипид (Ребагит) в дозе 100 мг (одна таблетка) три раза в день в течение 12 недель [26]. Активность всех дисахаридаз была снижена у 1, у остальных — 3 из 4 ферментов. Исходная активность мальтазы (М) составила 417 ± 221 , глюкоамилазы (ГА) — 83 ± 78 , сахаразы (С) — 32 ± 17 , лактазы (Л) — 11 ± 9 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту.

Всем больным, включенным в исследование, назначали низкоуглеводную диету FODMAP, препарат Ребагит (фирма PRO.MED.CS Praha a.s.) внутрь в таблетках в дозе 100 мг (1 таб.) три раза в день до еды, 12 недель, а при необходимости — дюспаталин или другие регуляторы моторики.

Переносимость пищевых продуктов улучшилась у девяти больных, у двух не изменилась. Метеоризм прекратился у трех, у семи уменьшился и у трех остался прежним. Боли и дискомфорт в животе прекратились у трех, уменьшились у восьми и остались прежними у двух. Нарушения стула прекратились у четырех, уменьшились у шести и остались без изменений у трех больных.

Через три месяца лечения активность М составила 864 ± 472 , ГА — 149 ± 82 , С — 63 ± 35 и Л — 10 ± 8 . Таким образом, активность М возросла на 64% ($p = 0,0019$), ГА — на 82% ($p = 0,016$), С — на 97% ($p = 0,0041$), активность Л не изменилась по сравнению с активностью ферментов до применения Ребагита. Достоверность наблюдаемых изменений оценивали с использованием парного теста Вилкоксона.

Для ГА положительная динамика отмечена у 11 больных, отрицательная — у двух. Для М положительная динамика наблюдалась у 10 больных, у двух — отрицательная, у одного — отсутствие разницы. Для С отрицательная динамика наблюдалась в двух случаях. Для Л характерны менее выраженные изменения активности фермента: у четырех больных — повышение, у четырех — снижение и у остальных — отсутствие ответа на лечение.

При гистологическом исследовании СОТК у больных с дисахаридазной недостаточностью выявлялись существенные структурные изменения в виде деформации, дезэпителизации и даже деструкции кишечных ворсин на некоторых участках поверхности с формированием поверхностных эрозий.

После курса лечения Ребагитом наблюдалось восстановление структурных элементов СОТК. Снижалась выраженность воспаления в собственной пластинке, увеличивалась высота кишечных ворсин, хотя некоторые из них оставались деформированными. В эпителиальной выстилке ворсин присутствовали полностью дифференцированные столбчатые энтероциты с четко контурированной щеточной каймой. Между ними часто встречались бокаловидные клетки. У некоторых энтероцитов сохранялись участки субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы.

Первый опыт применения ребамипида показывает его способность повышать активность дисахаридаз в СОТК. По данным повторных исследований дисахаридаз в СОТК больных, обнаружено повышение их активности под влиянием ребамипида на 60–80%.

В заключение приводим одно из клинических наблюдений.

Больная Я., 25 лет, обратилась 6 февраля 2017 года с жалобами на обильное образование газов, вздутие живота, дискомфорт вокруг пупка, тяжесть и жжение в желудке после еды, кашицеобразный жирный на вид стул, ярко желтый один раз в день утром, жжение в заднем проходе после стула, ложные позывы в течение дня, снижение веса тела на 4–5 кг за 3–4 месяца, связь симптомов с употреблением жирной пищи. Заболевание связывает с антибиотикотерапией, назначенной гинекологом в 2011 году. Постоянно обследуется и безуспешно лечится амбулаторно по поводу СРК. Больная повышенного питания, живот немного вздут, при пальпации болезненный в проекции ободочной кишки. Эластаза кала выше 500 нг/г. Водородный тест с лактозой через 1 час — 24 ppm (на фоне предшествующего применения антибактериальных препаратов). ЭГДС с биопсией СОТК: признаки поверхностного гастрита. Активность ферментов: ГА — 14, М — 298, С — 32, Л — 2 (все снижены). Установлен диагноз: ЭНМП, СИБР.

Назначено следующее лечение. 1. Диета с низким содержанием углеводов. 2. Бифиформ по одной капсуле три раза в день до еды 4 недели. 3. Метеоспазмил до трех раз в день при болях и вздутиях живота (при необходимости). 4. Ребамипид (Ребагит) 100 мг (1 таблетка) три раза в день 12 недель.

Контрольный осмотр 14.04.17. Прекратились вздутия живота, боли беспокоят меньше, стул оформленный. Рекомендовано продолжить прием Ребагита.

РЕБАГИТ

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}

СПОСОБСТВУЕТ
ВОССТАНОВЛЕНИЮ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА 3-Х
СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ,
а именно:

- ① СЛОЙ СЛИЗИ⁴
- ② ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ
СЛОЙ^{5,6,7}
- ③ ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ,
обеспечивающий
кровоснабжение
слизистой оболочки⁸



ДЕЙСТВУЕТ
НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ⁹



РУ ЛП-001831

Реклама

PRO.MED.CS
Praha a.s.

1. Jaarlar M et al., «Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta Analysis», Digestive Diseases and Sciences (2018) 63: 1250-1260.
2. Terano A et al., «Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial», J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8): 690-3.
3. Zhang S et al., «Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis», Dig Dis Sci. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.
4. K. Iijima et al., «Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test», Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54(7): 1500-1507.

5. Kleine A. et al., «Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats» Dig Dis Sci. 1993; 38: 1441-1449.
6. Suzuki T. et al., Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution, J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3): 469-77.
7. Hayashi S. et al., «Effect of Rebamipide, a Novel Antiulcer Agent, on Helicobacter pylori Adhesion to Gastric Epithelial Cells» Antimicrob. Agents Chemother. August 1998 vol. 42 no. 8 1895-1899.
8. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2): 202-9.
9. Matysiak-Budnik T. et al. «Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier», Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl. 1): 55-62.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, Москва, 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15 | info@promedcs.ru | www.promedcs.ru

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Таблица 4
Активность ферментов СОТК у больной Я. до и после лечения ребамипидом

Дата исследования	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
06.02.17	32	298	14	2
20.07.17	64	590	132	7

При осмотре 20.07.17 жалоб нет. ЭГДС без особенностей, активность ферментов увеличилась в два и более раза (табл. 4, рис. 6). Через 3 месяца по телефону сообщила о продолжающейся ремиссии.

Таким образом, у больной, длительно и безуспешно лечившейся по поводу предполагаемого СРК, установлена ЭНМП с выраженным снижением активности дисахаридаз и избыточным ростом микрофлоры в тонкой кишке. В результате длительного применения ребамипида наступило выздоровление.

Заключение

Таким образом, нами описана ЭНМП, основным клиническим проявлением которой является нарушение мембранного пищеварения (снижение активности карбогидраз). При длительном лечении ребамипидом (Ребагит) обнаружено неизвестное ранее явление: уменьшение или прекращение симптомов непереносимости углеводов и повышение активности дисахаридаз СОТК.

Причиной развития ЭНМП могут быть ОКИ, лекарственные препараты (НПВП, антибиотики и др.) и другие агенты внутренней и внешней среды, вызывающие повреждение ультраструктуры СОТК.

Основу патогенетической терапии ЭНМП должна составлять малоуглеводная диета, энтеропротекторы (ребамипид), пробиотики и кишечные антисептики [26, 27].

Список литературы

1. Уголев А. М. Мембранное пищеварение. Л.— Наука. 1972. 358 с
2. Фролькис А. В., Горанская С. В. Интестинальные энзимопатии. Кишинев. Штиница. 1982.
3. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность. Л.— Наука. 1989. 370 с.
4. Ташев Т. Врожденные и приобретенные энзимопатии. М.: Медицина, 1980.
5. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, et al. (2011) Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. PLoS ONE 6 (9): e24585. doi:10.1371/journal.pone.0024585.
6. Парфенов А. И. Энтерология. Изд 2-е. М.: МИА. 2009.
7. Парфенов А. И., Ахмадулина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И., Кирова М. В., Хомерики С. Г., Быкова С. В. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 4. — С. 45–52.
8. Парфенов А. И., Белостоцкий Н. И., Дбар С. Р., Хомерики, С. Г., Ахмадулина О. В., Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018; 16: 20–27.
9. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология, М.: Наука, 1981. 271 с.
10. Валенкевич Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии. Л. Медицина 1987. 240 с.
11. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарис, 2007. — 376 с., ил.
12. Богомолов П. О., Еремина Е. Ю., Тимофеева Н. М., Леонова С. И., Егорова В. В. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. РЖГК 1996; 5 (3): 87–88.

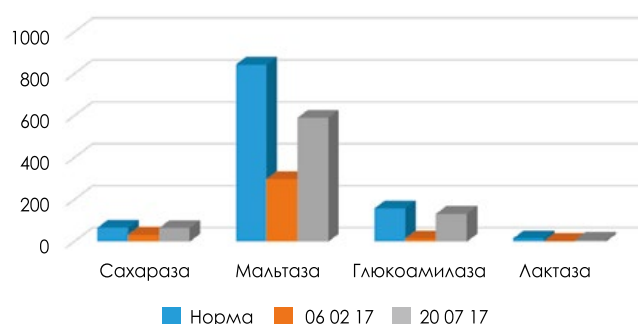


Рисунок 6. Активность ферментов СОТК у больной Я. до и после лечения ребамипидом.

13. Slyepchenko A., Maes M et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities Psychosom 2017; 86: 31–46. DOI: 10.1159/000448957.
14. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. Journal of Clinical Investigation 1962; 41: 3–8.
15. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. J. Ann. Clin. Biochem. 1969; 6: 24–27.
16. Frits E, Hammer J, Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. Gastroenterology. 2003; 124 (4): A434 /doi.org/10.1016/s0016-5085(03)82194.
17. Shepherd S. J., Lomer M. C., Gibson P. R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. The American Journal of Gastroenterology. 2013; 108: 707–717. doi.org/10.1038/ajg.2013.96.
18. Ардатская М. Д., Логинов В. А., Минушкин О. Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. Consilium medicum. 2013; 2 (Гастроэнтерология): 51–58.
19. Шендеров Б. А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013; 1–2: 21–50.
20. Фадеева Н. А., Ручкина И. Н., Парфенов А. И. и др. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. Тер арх 2013; 2: 21–26.
21. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. Dig Dis Sci. 1998; 43: 5S–13S. PubMed Google Scholar.
22. Симаненков В. И., Тихонов С. В. Ребамипид — новые возможности гастроэнтеропротекции. Терапевтический архив 2015; 87 (12): 134–137.
23. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. Journal of human nutrition and dietetics. 2011; 24: 487–495. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.
24. Mercer J., Eagles M. E., and Talbot I. C. Brush border enzymes in coeliac disease: histochemical evaluation. J. Clin. Pathol. 1990 April; 43 (4): 307–312.
25. Яковенко Э. П., Арафонова Н. А., Иванов А. Н., Яковенко А. В., Алдиярова М. А., Волошейникова Т. В., Григорьева Ю. В., Солуянова И. П. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Тер. архив. 2016; 88 (4): 88–92 doi: 10.17116/terarkh201688488–92.
26. Парфенов А. И., Белостоцкий Н. И., Хомерики, С. Г., Ахмадулина О. В., Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Дбар С. Р. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. Терапевтический архив 2019; 91 (2): 25–31.
27. Парфенов А. И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медпрогресс, 2019. — с.: 208 ил.

Для цитирования. Парфенов А. И., Сабельникова Е. А., Быкова С. В., Ахмадулина О. В., Дбар С. Р., Звяглова М. Ю., Белостоцкий Н. И., Хомерики С. Г. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 1. — 6 (381). — С. 37–46.