

Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование

А.И. Парфенов, Н.И. Белостоцкий, С.Г. Хомерики, О.В. Ахмадуллина, С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, С.Р. Дбар

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность гастроэнтеропротектора ребамипида в лечении больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП).

Материалы и методы. Обследованы 102 больных (41 мужчина и 61 женщина) в возрасте от 18 до 50 лет с клиническими симптомами синдрома раздраженного кишечника ($n=65$), функциональной диареи ($n=33$) и функционального запора ($n=4$), соответствующими Римскому консенсусу IV (2016). Активность глюкоамилазы (ГА), мальтазы, сахаразы и лактазы исследовали в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК), полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки во время эзофагогастроэнтероуденоскопии. Применяли методику Далквиста в модификации Триндера. За норму приняты показатели активности карбогидраз у 20 практически здоровых людей в возрасте 23–47 лет. Активность лактазы у них в среднем составила 42 ± 13 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту, активность ГА – 509 ± 176 , мальтазы – 1735 ± 446 , сахаразы – 136 ± 35 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту.

Результаты и обсуждение. У 89,2% из 102 больных активность дисахаридаз снижена, и у них установлен не синдромный, а нозологический диагноз – ЭНМП. У 13 больных со сниженной активностью дисахаридаз проведено лечение низкоуглеводной диетой FODMAP и гастроэнтеропротектором ребамипидом. Препарат назначали по 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день на протяжении 12 нед. Активность ГА у этих больных до лечения составляла в среднем 83 ± 78 , мальтазы – 417 ± 221 , сахаразы – 32 ± 17 , лактазы – 11 ± 9 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту. Через 3 мес метеоризм, боли в животе, нарушения стула прекратились или уменьшились у 11, остались прежними – у двух человек. Активность ГА в СОТК повысилась в среднем до 149 ± 82 , мальтазы – до 864 ± 472 , сахаразы – до 63 ± 35 , а лактазы – осталась на уровне 10 ± 8 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту. Таким образом, активность ГА возросла на 78%, мальтазы – на 131%, сахаразы – на 95%. Активность лактазы не изменилась.

Заключение. Обнаружено неизвестное ранее явление – повышение активности дисахаридаз в СОТК и улучшение переносимости углеводов у больных ЭНМП под влиянием приема ребамипида в дозе 300 мг/сут в течение 12 нед.

Ключевые слова: дисахаридазы, глюкоамилаза, мальтаза, сахараза, лактаза, ребамипид, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения.

Для цитирования: Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 25–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study

A.I. Parfenov, N.I. Belostotsky, S.G. Khomeriki, O.V. Akhmadullina, S.V. Bykova, E.A. Sabelnikova, S.R. Dbar

A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of enteroprotector Rebamipide in the treatment of enteropathy with impaired membrane digestion (EIMD). **Materials and methods.** We examined 102 patients aged 18 to 50 years (41 men and 61 women) with clinical signs of irritable bowel syndrome ($n=65$), functional diarrhea ($n=33$), and functional constipation ($n=4$) according to Rome IV criteria (2016). The activities of glucoamylase (GA), maltase, sucrase and lactase were determined by Dahlquist–Trinder method in duodenal biopsies obtained during esophagogastroduodenoscopy. The control group consisted of 20 healthy people aged 23–47. They showed following average enzyme activity: lactase – 42 ± 13 ng glucose on 1 mg of tissue per minute, GA – 509 ± 176 , maltase – 1735 ± 446 , sucrase – 136 ± 35 ng glucose on 1 mg of tissue per minute. These numbers were taken as the norm.

Results and discussion. The activity of the disaccharidases was reduced in 89.2% out of 102 patients, and they were diagnosed with EIMD. Thirteen patients with EIMD were recommended to maintain the FODMAP diet and take enteroprotector Rebamipide 100 mg 3 times a day for 12 weeks. After 3 months 11 patients reported decreased or no flatulence, abdominal pain, stool disorder; 2 patients reported no change. The activity of GA increased to an average of 149 ± 82 (by 78%, $p=0.016$), maltase – to 864 ± 472 (by 131%, $p=0.0019$), sucrase – 63 ± 35 (by 95%, $p=0.0041$) and lactase – 10 ± 8 ng glucose on 1 mg of tissue per minute. The activity of lactase did not change.

Conclusion. We discovered a previously unknown phenomenon of the disaccharidases activity increase in duodenal mucosa and improved carbohydrates tolerance in the patients with EIMD taking Rebamipide in the dose 300 mg/day for 12 weeks.

Keywords: disaccharidases, glucoamylase, maltase, sucrase, lactase, duodenal mucosa, Rebamipide, Enteropathy with impaired membrane digestion (EIMD).

For citation: Parfenov A.I., Belostotsky N.I., Khomeriki S.G., et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 25–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000123

ГА – глюкоамилаза
СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
ФЗК – функциональные заболевания кишечника

ЭГДС – эзофагогастроэнтероуденоскопия
ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

Энтеропатия с нарушением мембранного (кишечного) пищеварения – заболевание, характеризующееся плохой переносимостью пищевых продуктов вследствие недостаточного синтеза ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК). Симптомы, связанные с непереносимостью тех или иных пищевых продуктов (метеоризм, боли или дискомфорт в животе и нарушения стула), чрезвычайно распространены. Их следует отличать от пищевой аллергии.

Современная теория пищеварения создана выдающимся отечественным физиологом А.М. Уголевым в 60–80-х годах прошлого века. Суть ее заключается в том, что усвоение пищевых веществ реализуется не в два этапа (полостное пищеварение и всасывание), как принималось классической теорией, а в три: **полостное пищеварение → мембранное пищеварение → всасывание**. Мембранное пищеварение, открытое А.М. Уголевым в 1958 г., принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным (а не хаотичным) расположением активных энзимных центров в апикальной мембране щеточной каймы энтероцитов. В отличие от внутриклеточного, мембранный гидролиз имеет неоспоримые преимущества, так как скорость его не лимитирована фаго- и пиноцитозом и сопряжена с транспортными системами мембраны. Трехэтапная последовательная триада: полостное пищеварение → мембранное пищеварение → всасывание – утвердилась в качестве основы современной теории пищеварения, сформулированной академиком А.М. Уголевым.

Нарушение пищеварения может происходить на уровне полостного и мембранного гидролиза пищевых веществ. Причинами недостаточности полостного пищеварения являются болезни желудка (гастрогенная мальдигестия), поджелудочной железы (панкреатогенная мальдигестия) и гепатобилиарной системы (хологенная мальдигестия).

Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях тонкой кишки. Вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки снижается синтез собственно кишечных ферментов и уменьшается способность мембраны энтероцитов адсорбировать полостные ферменты. В **табл. 1** показаны ферменты, участвующие в кишечном пищеварении [1].

Для диагностики нарушений мембранного пищеварения применяют нагрузки дисахаридами с последующим исследованием глюкозы в крови [2], методику А.М. Уголева, Ц.Г. Масевича и Э.А. Забелинского, основанную на определении амилазы в смывах и гомогенате СОТК [3], и еюноперфузию раствором крахмала или иными полисубстратными растворами [4]. С помощью этих методик нами установлены и предложены в клиническую практику дифференциально-диагностические признаки нарушений полостного, мембранного пищеварения и всасывания [5] (**табл. 2**).

Несмотря на сходство клинических симптомов мальдигестии и мальабсорбции, имеются и некоторые отличия.

Сведения об авторах:

Белостоцкий Николай Игоревич – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-клинических исследований

Ахмадуллина Ольга Валентиновна – м.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Дбар Сариа Романовна – м.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. директора по научной работе

Хомерики Сергей Германович – д.м.н., проф., зав. лаб. патоморфологии

Таблица 1. Ферменты тонкой кишки, участвующие в мембранном пищеварении [1]

Фермент	Место действия	Этап пищеварения
γ-Амилаза		
Изомальтаза		
Мальтаза		
Сахараза	Апикальная мембрана энтероцита	Мембранный
Лактаза		
Трегалаза		
Щелочная фосфатаза		
Аминопептидаза М		
Дипептидазы	Апикальная мембрана энтероцита, цитозоль	Мембранный
		Внутриклеточный
Моноглицеридлипаза	Апикальная мембрана энтероцита	Мембранный

Так, диарея и качественные нарушения трофики чаще наблюдаются при патологии всасывания. Пищевая непереносимость наиболее характерна для недостаточности мембранного пищеварения. Помогают дифференциальной диагностике гистохимические исследования, с помощью которых можно выявлять дефицит тех или иных мембранных ферментов в СОТК [6]. Однако с помощью этих методик можно получить только качественную оценку результатов. Количественную оценку можно получить путем биохимического определения концентрации ферментов в гомогенате СОТК, предложенную А. Dahlqvist [7].

Распространенность нарушений мембранного пищеварения неизвестна, но хорошо известна «привередливость в еде» больных с патологией кишечника. Большинство из них плохо переносят молоко, овощи и фрукты, варенья, джемы и другие продукты питания, содержащие легко усваиваемые углеводы.

Диета с ограничением рафинированных углеводов в лечении заболеваний кишечника имеет давнюю историю и применяется в системе лечения больных с патологией кишечника на основе лечебных столов Певзнера № 4а–4в. В последнее время это направление получило новый виток развития: предложена диета с низким содержанием олиго- и дисахаридов FODMAP (the low Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols diet) [8]. В рационе ограничивают олигосахариды – углеводы, состоящие из двух (дисахариды) и более (до 10) остатков связанных между собой моносахаридов. Подобная диета оказалась эффективной и у больных функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК). 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 [9]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных симптомов, заметим, что причиной положительного клинического эффекта FODMAP диеты, как показало наше исследование, может быть уменьшение нагрузки на

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ [5]

Клинические и лабораторно-инструментальные показатели	Характеристика показателей		
	полостное пищеварение	мембранное пищеварение	всасывание
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевой непереносимостью	Систематическая, обильная, чаще водянистая
Полифекалия	+++	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++
Пищевая непереносимость	-	+++	-
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++
Остеопороз, боль в костях	-	-	+++
Снижение концентрации железа в сыворотке крови	-	-	++
Снижение концентрации фолиевой кислоты	-	-	++
Снижение витамина В ₁₂	-	-	++
Гипохолестеринемия	-	-	+++
Тест с эластазой	+++	-	-
Тест с D-ксилозой	Норма	Норма	Снижен
Водородный тест с лактозой	Норма	Положительный при гиполактазии	Положительный
Гистологическая картина СОТК	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия
Гистохимические исследования ферментов тонкой кишки	Норма	Снижение ферментов	Снижение уровней ферментов

ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу «пищеварительно-транспортного конвейера» (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз.

Также перспективным представляется поиск агентов, улучшающих пищеварение и всасывание в тонкой кишке. Одним из таких направлений может быть исследование возможностей современных гастро- и энтеропротекторов, например ребамипида. Ребамипид МНН относится к производным хинолинов. Химическое наименование – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин. Брутто-формула ребамипида – C₁₉H₁₅ClN₂O₄. Этот агент индуцирует синтез эндогенных простагландинов E₂ и G₁₂ и улучшает тем самым кровоток в слизистой оболочке желудка и кишечника. По данным метаанализа ряда рандомизированных исследований, ребамипид при длительном применении (≥6 мес) оказался высокоэффективным в профилактике рака желудка [10], а также при лечении поврежденный желудка и тонкой кишки, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами [11]. Поэтому имеются основания для исследования его влияния на пищеварительную функцию СОТК.

Цель исследования – оценить эффективность гастроэнтеропротектора ребамипида на активность кишечных дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения.

Материалы и методы

Обследовали 102 больных (41 мужчина и 61 женщина) в возрасте от 18 до 50 лет с клиническими симптомами синдрома раздраженного кишечника ($n=65$), функциональной диареи ($n=33$) и функционального запора ($n=4$), соответствующими Римскому консенсусу IV (2016). Всем больным проводили обследование в соответствии с принятыми стандартами. Особое внимание уделяли «пищевому анамнезу». Выясняли переносимость основных пищевых продуктов, влияние их на формирование желудочно-кишечных симптомов, а также возможную их связь с гене-

тически детерминированными (врожденными) нарушениями всасывания.

Инструментальные исследования включали рентгенологические, эндоскопические и ультразвуковые методы, при которых не выявлено патологических изменений кишечника и других органов пищеварения, что соответствует критериям ФЗК.

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) дополняли биопсией СОТК, полученной из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Один из фрагментов СОТК использовали для гистологического исследования, а второй – для биохимического исследования активности кишечных (мембранных) карбогидраз.

Активность глюкоамилазы (ГА), мальтазы, сахаразы и лактазы, расщепляющих соответственно крахмал, солод, сахарозу и лактозу, определяли в биоптатах, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, по методу A. Dahlqvist [7]. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе осуществлялся гидролиз субстрата. Освободившуюся глюкозу определяли по методу Триндера с помощью спектрофотометра [12]. Биоптаты помещали в физиологический раствор, гомогенизировали и выполняли три последовательные ферментативные реакции. Первая из них заключалась в гидролизе поли- и дисахаридов, вторая – в окислении образующейся глюкозы при участии глюкозооксидазы до образования глюконовой кислоты и перекиси водорода. В третьей реакции атомарный кислород, высвобождающийся из перекиси водорода под действием пероксидазы, реагирует с фенолом и 4-аминоантипирином с образованием хинонимина (реакция Триндера) с окрашиванием растворов в красный цвет. Об активности дисахаридаз судили по интенсивности окраски, которую измеряли на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражали в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей в возрасте 23–47 лет, изъявивших желание обследоваться в порядке углубленной диспансеризации.

Таблица 3. Динамика клинических симптомов до и после лечения ребамипидом

До лечения	Частота симптомов			
	пищевые интолерантности (n=11)	метеоризм (n=13)	боли в животе (n=13)	нарушения стула (n=13)
Уменьшились после лечения	7	7	8	6
Исчезли	2	3	3	4
Остались те же	2	3	2	3

Таблица 4. Активность дисахаридаз до и после лечения ребамипидом

Группы больных	Активность дисахаридаз, нг глюкозы/мг ткани × мин.			
	ГА	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
1. Контрольная (n=20)	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,6
2. Исследуемая (n=13)	82,9±78,0	17,1±221,4	32,4±16,7	10,7±9,1
а) до лечения				
р 1/2а	p=0,00002	p=0,0014	p=0,0004	p=0,005
б) после лечения				
р 1/2б	p=0,00018	p=0,1	p=0,026	p=0,0032
р 2а/2б	p=0,016	p=0,0019	p=0,0041	p=0,93

Условием включения в эту группу являлось отсутствие у них симптомов непереносимости пищевых продуктов и заболеваний органов пищеварения. У лиц контрольной группы активность лактазы в среднем составила 57,6±27,7 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту и изменялась в пределах от 17 до 148, активность ГА в среднем составила 618,5±315,7 и изменялась в пределах от 100 до 1571, мальтазы – от 558 до 1323, в среднем 852,3±248,5, сахаразы – от 91 до 348, в среднем 176,2±77,1 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту. Эти показатели приняты нами за норму.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. При оценке данных, не отвечающих нормальному распределению, использовали непараметрические методы с применением критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и χ^2 .

Результаты

Активность всех исследованных ферментов оказалась сниженной у 33 (32,3%) пациентов. У 58 (56,9 %) пациентов выявлены селективные снижения уровня карбогидраз. Нормальная активность ферментов установлена у 11 (10,8%) больных.

На основании полученных данных у 89,2% из 102 больных с ФЗК установлен не синдромный, а нозологический диагноз – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП).

В настоящее исследование включены 13 больных (11 женщин, два мужчины) с ЭНМП, согласившихся лечиться ребамипидом в течение 12 нед. Исследование разрешено ученым советом и ЛЭК МКНЦ им. А.С. Логинова.

Клиническая картина заболевания у 13 больных, включенных в исследование, характеризовалась сочетанием болевого синдрома, дискомфорта и метеоризма, сопряженных с нарушениями стула. Клинические симптомы плохой переносимости пищевых продуктов (метеоризм, нарушения стула, дискомфорт или боли в животе) в той или иной

мере наблюдались у всех 13 больных. У 11 больных отмечалась связь кишечных симптомов с употреблением продуктов, имеющих в своем составе молоко (n=10), рафинированные углеводы, в том числе содержащиеся в фруктах (n=8), картофельный крахмал (n=1). Продолжительность заболевания у двух больных составила от 6 мес до 1 года, у 9 – от 1 года до 5 лет и у двоих – от 5 до 10 лет.

У одного пациента оказалась сниженной активностью всех дисахаридаз, у остальных больных – трех из четырех ферментов. Исходная активность мальтазы составила 417±221, ГА – 83±78, сахаразы – 32±17, лактазы – 11±9 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту.

Всем больным, включенным в исследование, назначали низкоуглеводную диету FODMAP, препарат ребамипид (Ребагит®; «PRO.MED.CS Praha a.s.») внутрь в таблетках, в дозе 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день, до еды, 12 нед, и при необходимости – дюспаталин или другие регуляторы моторики.

В табл. 3 показана динамика основных клинических симптомов под влиянием лечения. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у 9 больных, не изменилась – у 2. Метеоризм прекратился у 3, уменьшился у 7 и остался прежним у 3. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3, уменьшились у 8 и остались прежними у 2. Нарушения стула прекратились у 4, уменьшились у 6 и остались без изменений у 3.

В табл. 4 и на рис. 1 показано влияние ребамипида на активность дисахаридаз.

На рис. 1 приведены индивидуальные показатели активности кишечных карбогидраз у каждого из больных. Для ГА положительная динамика отмечена у 11 больных, отрицательная – у 2. Для мальтазы положительная динамика наблюдалась у 10 больных, отрицательная – у 2, отсутствие разницы – у 1. Для сахаразы отрицательная динамика наблюдалась в 2 случаях. Для лактазы характерны менее выраженные изменения активности фермента: у 4 больных – повышение, у 4 – 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

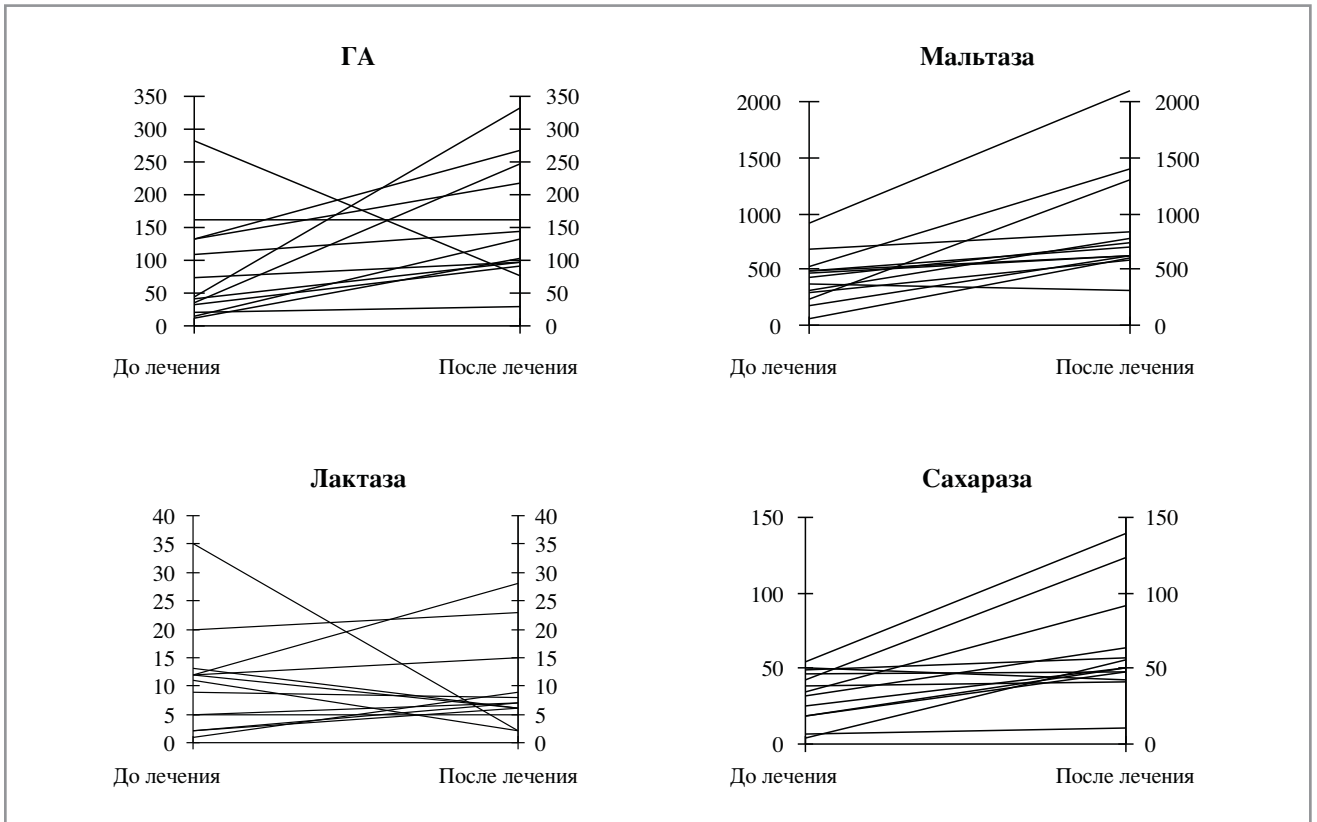


Рис. 1. Активность дисахаридаз у больных до и после лечения ребамипидом.

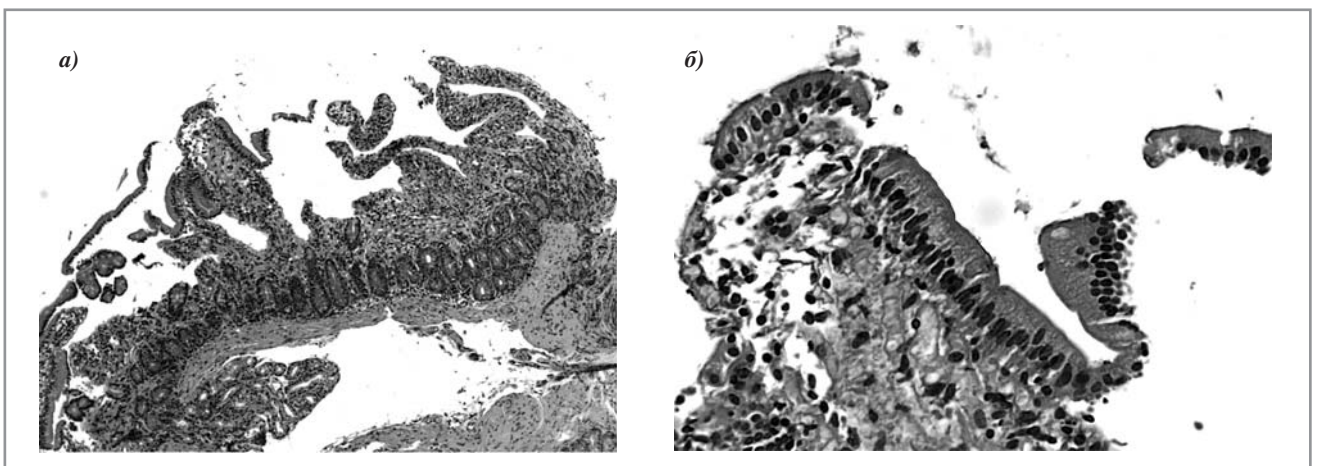


Рис. 2. СОТК больного с дисахаридазной недостаточностью.

Эрозивный дуоденит. Кишечные ворсины деформированы. Обширные участки деэпителизации ворсин (а). Дистрофия и десквамация клеток эпителия кишечных ворсин (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. (а) 120, (б) 500.

некоторых участках поверхности с формированием поверхностных эрозий (рис. 2).

После курса лечения ребамипидом 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 (рис. 3).

Обсуждение

Кишечная симптоматика часто связана с нарушением усвоения углеводов. Это может зависеть от снижения функции отдельных дисахаридаз или с системным снижением их активности. Основными карбогидразами, осуществляющими мембранный гидролиз тонкой кишки, являются комплексы мальтаза – ГА и сахараза – изомальтаза [13, 14]. Дисахарид лактоза расщепляется лактазой [15]. Сахаразно-изомальтазный комплекс может расщеплять как линейные, так и разветвленные сахара, тогда как мальтазно-глюкоамилазный комплекс в основном

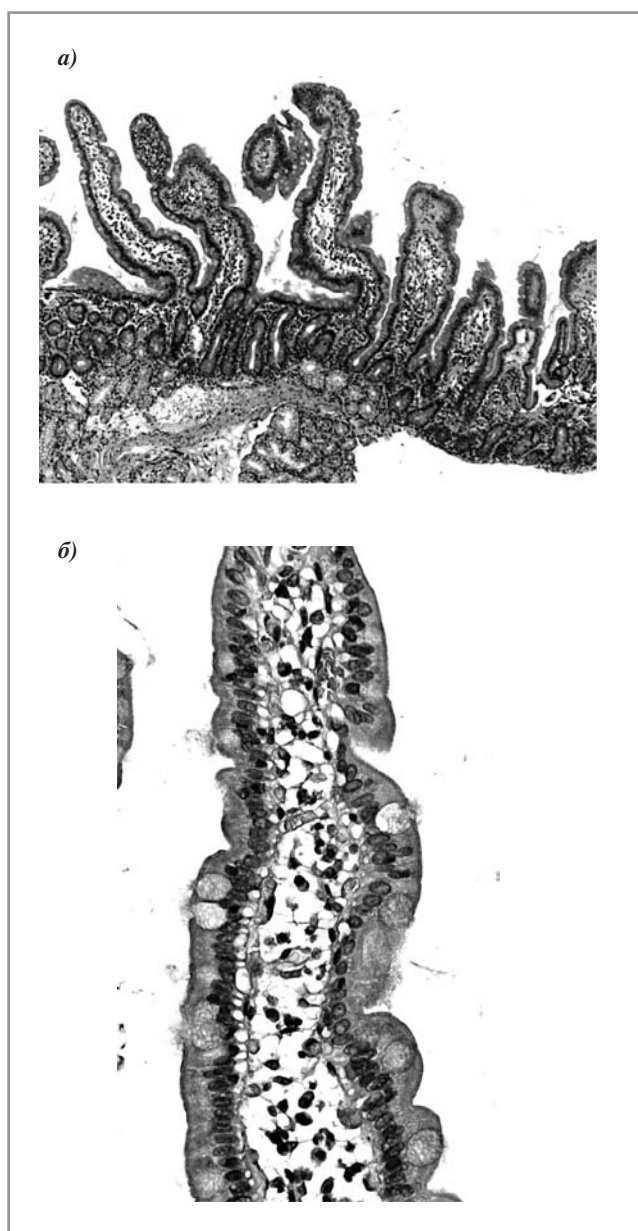


Рис. 3. СОТК больного с дисахаридазной недостаточностью после курса лечения ребамипидом. Снижение выраженности воспаления. Кишечные ворсинки деформированы, однако высота их восстанавливается (а). Восстановление эпителиальной выстилки кишечных ворсин (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. (а) 120, (б) 500.

расщепляет линейные сахара. Эти ферменты являются интегральными образованиями и включены в состав клеточных мембран [16]. Недавно нами установлено сниже-

ние активности дисахаридаз СОТК у больных с симптомами ФЗК [17]. Отсутствие патогистологических изменений СОТК при обычном микроскопическом исследовании еще не исключает их наличия. Ультраструктурное изучение СОТК на полутонких срезах позволило выявить при ФЗК отек цитоплазмы эпителиоцитов, деструкцию митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети, отсутствие базальной мембраны. Все это свидетельствовало об умеренно или незначительно выраженной деструктивно-дистрофическом процессе в стенке тонкой кишки [18]. Позже о связи снижения активности сахарозо-изомальтазного комплекса и лактазы с ультрамикроструктурными изменениями мембран энтероцитов сообщили G. Wetzel и соавт. [19].

Определение активности дисахаридаз можно использовать для дифференциальной диагностики заболеваний кишечника, первичной и вторичной недостаточности дисахаридаз. Следовательно, активность дисахаридаз является маркером нарушений мембранных структур тонкой кишки, даже в отсутствие выраженных морфологических повреждений [20].

Исходя из вышеизложенного, мы применили для восстановления нарушенного мембранного пищеварения гастроэнтеропротектор ребамипид, обладающий свойством подавлять воспалительную реакцию СОТК на агрессивные факторы внешней и внутренней среды [21]. Кроме того, препарат обладает защитными свойствами и при воздействии на другие ткани. Он используется в лечении стоматитов, болезней печени и почек [22]. Механизмы защитного действия ребамипида продолжают изучать, но уже известна их связь с синтезом простагландинов, подавлением свободно-радикального окисления тканей, накоплением нейтрофилов, стимуляцией и экспрессией факторов роста [23]. Ребамипид обладает двумя механизмами действия: через активацию в эпителии генов ростовых факторов и путем 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 [23]. Поэтому восстановление ультраструктурных нарушений может лежать в основе улучшения дисахаридазной активности эпителия СОТК под влиянием ребамипида.

Заключение

Нами обнаружено неизвестное ранее явление – повышение активности дисахаридаз СОТК у больных с нарушенным мембранным пищеварением и уменьшение или исчезновение симптомов непереносимости углеводов в ответ на длительное применение ребамипида.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на динамическое наблюдение за пациентами с целью выяснения длительности сохранения стимулирующего эффекта ребамипида и необходимости поддерживающей терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука; 1985. 358 с. [Ugolev AM. *Membranoe pishchevarenie* [Membrane digestion]. Leningrad: Nauka; 1985. 358 p. (In Russ.).]
2. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Коррекция нарушений функционального состояния тонкой кишки как новое направление лечения больных с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):43-9 [Vakhrushev IaM, Lapina MV. Correction of small bowel function as a new direction for treating patients with metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):43-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017898 43-49
3. Масевич Ц.Г., Уголев А.М., Забелинский Э.К. Методика изучения пристеночного пищеварения в клинической практике. *Терапевти-*

- ческий архив. 1978;50(8):52-6 [Masjevich TsG, Ugolev AM, Zabelinskii EK. Methodology of the study parietal digestion in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 1978;50(8):52-6 (In Russ.)].
4. Парфенов А.И. Значение еионоперфузии в диагностике нарушен- ний кишечного пищеварения и всасывания. *Военно-медицинский журнал*. 1987;(10):26-30 [Parfenov AI. The significance of eiorper- phouse in the diagnosis of disorders intestinal digestion and absorp- tion. *Voенno-Meditsinskii Zhurnal*. 1987;(10):26-30 (In Russ.)].
 5. Парфенов А.И. К 50-летию создания А.М. Уголевым современной теории пищеварения (передовая статья). *Терапевтический архив*. 2010;82(2):5-10 [Parfenov AI. On the occasion of the 50th anniversary of A.M. Ugolev's current theory of digestion. *Therapeutic Archive*. 2010;82(2):5-10 (In Russ.)].
 6. Lojda Z, Gossrau R, Shiebler H. Enzyme histochemistry. Berlin, New York, Heidelberg; 1979.
 7. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. *Ann Biochem*. 1964;7:18-25.
 8. 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. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:487-95. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x
 9. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:707-17. doi: 10.1038/ajg.2013.96
 10. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):101-7 [Maev IV, Kazyulin AN. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Therapeutic Archive*. 2017;89(4):101-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/ter- arkh2017894101-109
 11. Zhang S, Qing Q, Bai Y. Rebamipide helpsd efend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic re- view and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;7:1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0
 12. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol*. 1969;22:158-61.
 13. Van Beers EH, Buller HA, Grand RJ, Einerhard AWC, Dekker J. Intes- tinal brush-border glucohydrolases – structure, function and develop- ment. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1995;30:197-262.
 14. Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide diges- tion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroentrol*. 2006;4:276-87.
 15. Naim HY, Sterchi EE, Leutze MJ. Biosynthesis and maturation of lac- tase-phlorizin hydrolase in the human small intestinal epithelial cells. *Biochem J*. 1987;241:427-34.
 16. Hauri HP, Sterchi EE, Bienz D, Fransen JAM, Marxer A. Expression and intracellular transport of microvillus membrane hydrolases in hu- man intestinal epithelial cells. *J Cell Biol*. 1985;101:838-51.
 17. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Бело- стоцкий Н.И., Хомерики С.Г., Быкова С.В. Дисахаридазная недо- статочность и функциональные заболевания кишечника. *Терапев- тический архив*. 2017;89(4):45-52 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, Belostotsky NI, Khomeriki SG, Bykova SV. Disac- charidase deficiency and functional bowel diseases. *Therapeutic Archive*. 2017;89(4):45-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/ter- arkh201789445-52
 18. Логинов А.С., Потапова В.Б., Парфенов А.И. Ультраструктурные изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки при син- дrome раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэн- терологии, гепатологии, колопроктологии*. 1996;6(2):78-81 [Logi- nov AS, Potapova VB, Parfenov AI. Ultrastructural changes of small intestine mucosa and colon mucosa of irritable bowel syndrome. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 1996;6(2):78-81 (In Russ.)].
 19. Wetzel G, Heine M, Rohwedder A, Naim NY. Impact of glycosyla- tion and detergent-resistant membranes on the function of intestinal sucrase-isomaltase. *Biol Chem*. 2009;390:545-9. doi: 10.1515/BC.2009.077
 20. Mones RL, Yankah A, Duelfer D, Bustami R, Merser G. Disaccari- dase deficiency in pediatric patients with celiac disease and intact villi. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1429-34. doi: 10.3109/003655/21.2011.619276
 21. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Ал- диярова М.А., Волошейникова Т.В., Григорьева Ю.В., Солуяно- ва И.П. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Те- рапевтический архив*. 2016;88(4):88-92 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Ivanov AN, Yakovenko AV, Aldiyarova MA, Volosheynikova TV, Grigorieva IuV, Soluyanov IP. The cytoprotec- tive drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcera- tive lesions of the gastrointestinal tract. *Therapeutic Archive*. 2016;88(4):88-92 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688488-92
 22. Lee SM, Kim KH. Rebamipide ameliorates hepatic dysfunction in- duced by ischemia/reperfusion in rats. *Eur J Pharmacol*. 1995;294:41-6.
 23. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angio- genesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004 Feb;49(2):202-9.

Поступила 10.07.2018