



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Научно-
исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Влияние цитопротектора ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения

Е.В. Бауло¹, Н.И. Белостоцкий, д.м.н.¹, О.В. Ахмадуллина, к.м.н.¹,
С.В. Быкова, к.м.н.^{1,2}, Е.А. Сабельникова, д.м.н.¹,
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Асфольд Иванович Парфенов, asfold@mail.ru

Для цитирования: Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В. и др. Влияние цитопротектора ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-10-14

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) – это новая нозологическая форма патологии тонкой кишки, основу которой составляет снижение активности карбогидраз тонкой кишки. Клиническая картина ЭНМП очень схожа с синдромом раздраженного кишечника, но отличается этиотропной связью симптомов с непереносимостью продуктов, содержащих много ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов. Основу лечения данной патологии составляет диета FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), однако данная терапия позволяет лишь уменьшить нагрузку на ферментативно-транспортные комплексы, а не восстановить их. Новым направлением в лечении пациентов с ЭНМП является предложенная нами система восстановления активности ферментов слизистой тонкой кишки под воздействием цитопротектора ребамипида. Применение ребамипида в комплексной терапии ЭНМП способствует повышению активности карбогидраз тонкой кишки и уменьшению симптомов, связанных с непереносимостью короткоцепочечных углеводов FODMAP. Стойкий положительный эффект препарата наблюдался на протяжении восьми недель у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг/день. Данная схема лечения способствует улучшению переносимости пищевых углеводсодержащих продуктов, уменьшению метеоризма, болевого синдрома, а также нормализации стула.

Ключевые слова: ребамипид, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, карбогидразы, дисахаридазная недостаточность, FODMAP-диета

В 60-х гг. XX в. выдающимся отечественным физиологом А.М. Уголевым была предложена новая парадигма пищеварения, согласно которой пищевые вещества в тонкой кишке (ТК) усваиваются последовательно в процессе полостного, мембранного пищеварения и всасывания. Мембранное пищеварение, открытое А.М. Уголевым в 1958 г., играет в этом пищеварительном конвейере ключевую роль, обеспечивая высокую скорость гидролиза нутриентов благодаря строго направленному расположению активных энзимных центров в апикальной мембране щеточной

каймы энтероцитов. В отличие от внутриклеточного мембранного гидролиза имеет неоспоримые преимущества, поскольку его скорость не лимитирована фаго- и пиноцитозом и сопряжена с транспортными системами мембраны. 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).



ствия). Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях ТК. Вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки снижается способность энтероцитов адсорбировать на апикальной мембране полостные ферменты и, что особенно важно, синтезировать собственные пептидазы, липазы и карбогидразы, обеспечивающие строго специализированный окончательный этап гидролитического расщепления короткоцепочечных нутриентов до мономеров, доступных всасыванию [1].

Нарушение мембранного пищеварения легло в основу предложенной нами новой нозологической формы патологии ТК – энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) [2]. ЭНМП может быть врожденной (первичной), которая встречается у 1-2% населения, и приобретенной (вторичной). Вторичная ЭНМП наблюдается примерно у 20% взрослого населения и связана с факторами, повреждающими слизистую оболочку тонкой кишки (СОТК). К ним относятся острые кишечные инфекции, целиакия и другие воспалительные заболевания кишечника, медикаментозная терапия антибиотиками, негормональными противовоспалительными препаратами, влияние некоторых пищевых добавок и т.д. [3].

Клиническая картина ЭНМП схожа с таковой при синдроме раздраженного кишечника (СРК), но отличается этиотропной связью симптомов с непереносимостью пищевых продуктов, содержащих много ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols). Появление симптомов объясняется ферментацией указанных углеводов кишечной микробной флорой. В результате появляются метеоризм, дискомфорт, боли в животе и послабления стула. Эти симптомы особенно выражены у лиц с висцеральной гиперчувствительностью, у пациентов с СРК и другими функциональными заболеваниями кишечника [4].

В лечении ЭНМП большое значение имеет диета с низким содержанием FODMAP. Положительный клинический эффект этой диеты объясняется уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу пищеварительно-транспортного конвейера (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз [5-7].

Новым направлением в лечении пациентов с ЭНМП является предложенная нами система восстановления активности ферментов СОТК с помощью цитопротектора ребамипида. Ребамипид является производным аминокислоты 2-(1H)-хинолинона. А. Taghawi и соавт. обнаружили один из молекулярных механизмов действия ребамипида – увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов как в нормальной, так и изъязвленной слизистой

оболочке желудка крыс [8]. Ребамипид стимулирует синтез простагландинов E2 и I2, подавляет свободно-радикальное окисление тканей и реакцию нейтрофилов. Он активирует в эпителии гены факторов роста и стимулирует экспрессию TGFβ EGF, HFG, FGF, IGF1, IL-2, чем способствует пролиферации эпителия и эндотелия микрососудов [9]. В настоящее время ребамипид как цитопротектор применяют для лечения атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* [10], язвенного колита [11]. Его применяют также в ревматологии и офтальмологии [12].

В Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова выполнено пилотное исследование [13], посвященное влиянию ребамипида на активность дисахаридаз СОТК. Ребамипид (ребагит) получали 13 пациентов с ЭНМП по 300 мг/день в течение 12 недель. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у девяти больных, метеоризм уменьшился у семи пациентов, у трех прекратился. Боли и дискомфорт в животе уменьшились у восьми пациентов, прекратились у трех. Нарушения стула уменьшились у шести пациентов, прекратились у четырех. Активность мальтазы возросла на 64% ($p = 0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p = 0,016$), сахаразы – на 97% ($p = 0,0041$). Достоверность полученных результатов оценивали с использованием парного теста Вилкоксона. Было установлено, что ребамипид повышает активность дисахаридаз в СОТК на 60-80% постепенно, что очень важно, устраняет основные «кишечные» симптомы (метеоризм, боли в животе и нарушения стула).

Цель исследования – установить временной интервал, необходимый для устойчивого проявления терапевтического эффекта ребамипида.

Материал и методы

В исследование были включены 36 пациентов с ЭНМП в возрасте от 18 до 50 лет (11 мужчин и 25 женщин). В таблице 1 показаны основные клинические симптомы больных.

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у пациентов

| Симптомы | Частота симптомов у пациентов | | |
|--|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | до лечения (n = 36) | после четырех недель лечения (n = 36) | после восьми недель лечения (n = 10) |
| Диарея | 34 | 16 | 2 |
| Боль в животе | 32 | 15 | 5 |
| Метеоризм | 34 | 27 | 3 |
| Непереносимость продуктов, содержащих углеводы | 32 | 15 | 2 |
| Непереносимость крахмала | 30 | 8 | 0 |
| Непереносимость сахара | 31 | 26 | 2 |
| Непереносимость молока | 23 | 6 | 4 |



Таблица 2. Активность дисахаридаз в СОТК здоровых людей (n = 120), усл. ед.

| Фермент | M | SD | M ± 2SD |
|--------------|------|-----|----------|
| Мальтаза | 2436 | 796 | 844–4028 |
| Глюкоамилаза | 822 | 332 | 158–1486 |
| Сахараза | 475 | 201 | 73–876 |
| Лактаза | 188 | 86 | 16–360 |

Таблица 3. Активность дисахаридаз у больных с ЭНМП (n = 36)

| Фермент | Среднее значение активности фермента | Количество пациентов со сниженной активностью, % | Количество пациентов |
|--------------|--------------------------------------|--|----------------------|
| Глюкоамилаза | 92 ± 60 | 100,0 | 36 |
| Мальтаза | 552 ± 477 | 86,0 | 31 |
| Сахараза | 43 ± 38 | 88,8 | 32 |
| Лактаза | 11 ± 6 | 77,7 | 28 |

Таблица 4. Активность карбогидраз в СОТК у пациентов с ЭНМП в зависимости от длительности терапии ребамипидом, нг глюкозы/мг ткани × мин

| Фермент | До лечения | После четырех недель лечения | После восьми недель лечения |
|--------------|------------|------------------------------|-----------------------------|
| Глюкоамилаза | 92 ± 60 | 220 ± 170 | 480 ± 325 |
| Мальтаза | 552 ± 477 | 882 ± 700 | 1340 ± 820 |
| Сахараза | 43 ± 38 | 77 ± 53 | 120 ± 67 |
| Лактаза | 11 ± 6 | 16 ± 10 | 25 ± 15 |

с опорожнением кишечника, но и с употреблением в пищу короткоцепочечных углеводов, содержащихся в молоке (лактоза), фруктах (сахароза, мальтоза) и картофельном крахмале. При сборе анамнеза уточняли возможные причины начала болезни, связанные с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, как, например, перенесенные острые кишечные инфекции, прием антибиотиков (цефалоспорины, пенициллины и проч.), нестероидных противовоспалительных препаратов (кетопрофен, ибупрофен и проч.), стрессы (психоземotionalные потрясения, депрессии, тревожно-депрессивные состояния). Воспалительные и другие органические заболевания органов пищеварения исключали по результатам рентгенологического, эндоскопического и ультразвукового исследований.

Ферменты в биоптатах СОТК определяли по методике А. Далквиста в нашей модификации [15, 16]. Один из биоптатов использовали для гистологического исследования, другой – для биохимического исследования активности кишечных (мембранных) карбогидраз глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы. В таблице 2 представлены нормальные показатели активности дисахаридаз, основанные на исследовании 120 практически здоровых лиц в возрасте 23–47 лет [15].

Активность мальтазы у здоровых людей составила в среднем 2436 ± 796, глюкоамилазы – 822 ± 332, сахаразы – 475 ± 201, лактазы – 188 ± 86 нг глюкозы/мг ткани × мин [15].

В исследование были включены пациенты с облигатным (23 пациента) или селективным (13 пациентов) снижением указанных ферментов, подтверждавшим диагноз ЭНМП.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Достоверность различий оценивали по критерию Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

В таблице 3 показаны результаты исследования дисахаридаз у 36 больных ЭНМП, включенных в исследование. Как уже указывалось выше, у всех в той или иной степени была снижена активность исследованных ферментов. У 100% пациентов исследуемой группы (36 человек) наблюдалось снижение глюкоамилазы, мальтаза была снижена у 86% (31 человек), сахараза – в 88,8% случаев (32 пациента), а снижение лактазы отмечалось в 77,7% случаев (28 человек).

Всем пациентам была назначена диета FODMAP, симптоматическая терапия (кишечные антисептики, пробиотики и регуляторы моторики) до прекращения кишечной симптоматики (10–14 дней), а также цитопротектор ребамипид в дозе 300 мг в день.

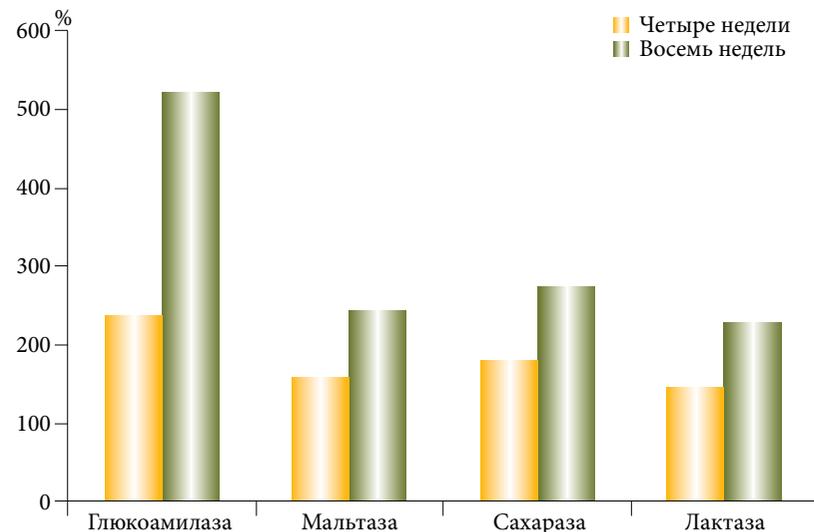


Рис. 1. Активность дисахаридаз через четыре и восемь недель от начала лечения ребамипидом

Симптомы были сходны с клиническими проявлениями СРК с диареей или СРК смешанного типа, регламентированного Римским консенсусом 2016 г. [14]. Тем не менее у большинства пациентов отмечались боли в животе и другие кишечные симптомы, связанные не только



Продолжительность лечения ребамипидом составляла четыре недели. В процессе лечения контролировали динамику клинических симптомов и переносимость продуктов, вызывающих появление метеоризма, болей в животе и пищевой переносимости. При необходимости, определяемой динамикой симптомов и уровнем активности карбогидраз, продолжительность лечения увеличивали до восьми недель.

У 18 (60%) пациентов к концу четвертой недели нормализовался стул, у 20 (66%) уменьшились боли в животе и метеоризм, у 10 (33%) пациентов эти симптомы полностью прекратились (см. табл. 1).

В таблице 4 и на рисунке 1 показана активность карбогидраз в процессе лечения ребамипидом. Через четыре недели от начала лечения отмечается выраженное повышение активности ферментов. Так, показатели глюкоамилазы составили 220 ± 170 ($p < 0,5$), мальтазы 882 ± 700 ($p < 0,5$), сахаразы 77 ± 53 ($p < 0,5$), чуть меньше на фоне терапии изменились показатели лактазы 16 ± 10 ($p > 0,5$). Более стойкое и значительное увеличение активности ферментов отмечается при восьминедельной терапии ребамипидом. На фоне пролонгированной схемы лечения отмечается повышение глюкоамилазы до 480 ± 325 ($p < 0,5$), мальтазы до 1340 ± 820 ($p < 0,5$), сахаразы 120 ± 67 ($p < 0,5$), а лактазы – до 25 ± 15 ($p < 0,5$).

На рисунке 1 показано, что через четыре недели от начала приема ребамипида активность глюкоамилазы увеличилась в 2,4 раза, мальтазы – в 1,6; сахаразы – в 1,8; лактазы – в 1,4 раза. Через восемь недель у 20 пациентов, продолживших лечение ребамипидом, отмечено дальнейшее возрастание активности ферментов. Активность глюкоамилазы увеличилась в 5,2 раза, мальтазы – в 2,4, сахаразы – в 2,7 и лактазы – в 2,3 раза. На рисунке 2 представлены данные о переносимости и клинической эффективности ребамипида.

Переносимость ребамипида была хорошей у 24 (67%) пациентов. У 12 (33%) в первые дни лечения появлялись эпизоды тошноты, обострения болей в животе и/или диареи, которые прекратились в процессе лечения.

Со стороны клинических симптомов у 18 (60%) пациентов отметилась тенденция к нормализации стула, у 20 (66%) купировались жалобы на вздутие и урчание в животе, а 10 (33%) пациентов отметили исчезновение болевого синдрома (см. табл. 1).

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили стимулирующий эффект цитопротектора ребамипида на активность мембранных ферментов СОТК у больных ЭНМП.

Тем не менее почти у половины (44%) пациентов продолжали сохраняться клинические

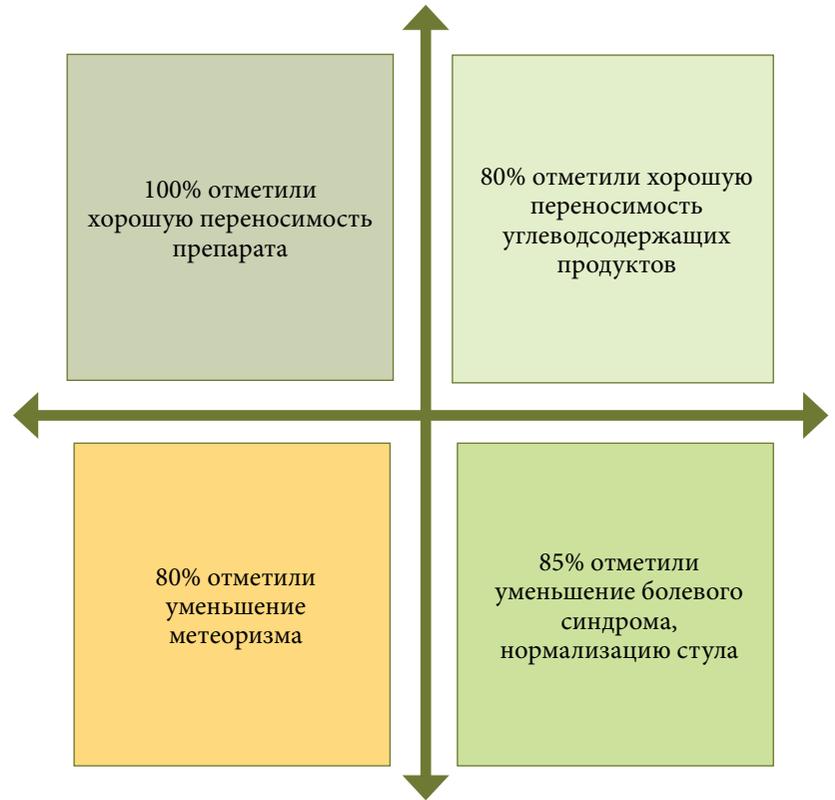


Рис. 2. Переносимость ребамипида и динамика клинической симптоматики на сроке лечения восемь недель

симптомы, свойственные нарушению функции кишечника и непереносимости пищевых продуктов, содержащих FODMAP. Это послужило основанием для продолжения терапии ребамипидом. После восьми недель лечения наблюдалось дальнейшее повышение эффективности препарата. У 80% пациентов была отмечена хорошая переносимость углеводовсодержащих продуктов, таких как свежие овощи и фрукты. Также 80% пациентов отметили уменьшение метеоризма, а 85% уменьшение болевого синдрома, частота стула не превышала двух раз в сутки, а консистенция стала оформленной.

Заключение

Применение ребамипида в комплексной терапии ЭНМП способствует повышению активности карбогидраз ТК и уменьшению симптомов, связанных с непереносимостью короткоцепочечных углеводов FODMAP.

Стойкий положительный эффект ребамипида наблюдался постепенно на протяжении восьми недель у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг/день. При данной схеме лечения у пациентов наблюдается улучшение переносимости пищевых углеводовсодержащих продуктов, уменьшение метеоризма, болевого синдрома, а также нормализация стула. ●



Литература

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1972.
2. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 2. С. 129–137.
3. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 8. С. 49–57.
4. Макарова А.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 8. С. 969–974.
5. Amiri M., Naim H.Y. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 10. E1106.
6. Treem W.R. Clinical aspects an treatment of congenital sucrase-isomaltase deifiency // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. Suppl. 2. P. 7–13.
7. Graham D.Y., Orekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A. Visible small intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. № 1. P. 55–59.
8. Tarnawski A., Arakawa T., Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. Suppl. 9. P. 90–98.
9. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 2. P. 202–209.
10. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 4. С. 101–109.
11. Makiyama K., Takeshima F., Kawasaki H., Zea-Iriarte W.L. Anti-inflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. № 7. P. 1838–1839.
12. Urashima H., Okamoto T., Takeji Y. et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model // Cornea. 2004. Vol. 23. № 6. P. 613–619.
13. 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. Т. 91. № 2. С. 25–31.
14. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М., Буторова Л.И. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016 г.): что нового? // Клиническая медицина 2017. Т. 95. № 11. С. 987–993.
15. Белостоцкий Н.И., Новиков А.А., Парфенов А.И. Модификация метода исследования активности карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки // Справочник заведующего КДЛ. 2021. № 3. С. 72–79.
16. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Analytical biochemistry. 1964. Vol. 7. P. 18–25.

The Effect of the Cytoprotector Rebamipid on the Activity of Disaccharidases in Patients with Enteropathy with Impaired Membrane Digestion

E.V. Baulo¹, N.I. Belostotsky, PhD¹, O.V. Akhmadullina, PhD¹, S.V. Bykova, PhD^{1,2}, E.A. Sabelnikova, PhD¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

Contact person: Asfold I. Parfenov, asfold@mail.ru

ENMP (enteropathy with impaired membrane digestion) is a new nosological form of pathology of the small intestine, which is based on a decrease in the activity of small intestine carbohydraz. The clinical picture of ENMA is very similar to irritable bowel syndrome, but it differs in the etiotropic relationship of symptoms with intolerance to products containing a lot of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols. The basis of the treatment of this pathology is the FODMAP diet, but this therapy only allows you to reduce the load on the enzymatic transport complexes, and not restore them. A new direction in the treatment of patients with EMF is our proposed system for restoring the activity of enzymes of the small intestine mucosa under the influence of the cytoprotector rebamipid. The use of rebamipid in the complex therapy of INMP contributes to an increase in the activity of small intestine carbohydraz and a decrease in symptoms associated with intolerance to short-chain carbohydrates FODMAP. The persistent positive effect of the drug is observed gradually over 8 weeks in patients who received the drug at a dose of 300 mg/day. With this treatment regimen, patients have an improvement in the tolerability of carbohydrate-containing foods, a decrease in flatulence, pain syndrome, and a tendency to normalize the stool has also been noted.

Key words: rebamipid, enteropathy with impaired membrane digestion, carbohydraz, disaccharidase deficiency, FODMAP-diet

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1,2,3,4



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ueha K, 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.
2. Suzuki T, et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distributions». J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3): 469–77.
3. Kleine A, et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
4. Taniwaki 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.
Упомянутый производитель держатель РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 15193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, 19851-993-04-15, info@pro-medcs.ru