



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> ООО «Клинический  
госпиталь на Яузе»,  
Москва

<sup>3</sup> Российский  
университет дружбы  
народов, Москва

# Успешная диагностика и лечение энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения диетой FODMAP и ребамипидом

Е.А. Кондрашова<sup>1,2</sup>, Н.И. Белостоцкий, д.м.н.<sup>1</sup>, А.Г. Страчук, к.м.н.<sup>2,3</sup>,  
Е.В. Бауло<sup>1</sup>, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Елена Александровна Кондрашова, kondrashova@yamed.ru

Для цитирования: Кондрашова Е.А., Белостоцкий Н.И., Страчук А.Г. и др. Успешная диагностика и лечение энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения диетой FODMAP и ребамипидом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (14): 66–69.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-14-66-69

*Снижение активности дисахаридаз в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки позволило установить у больной К. энтеропатию с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП). Повышение активности дисахаридаз в дистальном отделе подвздошной кишки при ЭНМП является верификацией формирования компенсаторной реакции по типу проксимо-дистальных градиентов. Лечение цитопротектором ребамипидом в течение 12 недель повышает ферментативную активность тонкой кишки при ЭНМП.*

**Ключевые слова:** дисахаридазы, мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, нестероидные противовоспалительные препараты, ребамипид

## Введение

Дисахаридазы – ферменты, обеспечивающие мембранный гидролиз короткоцепочечных углеводов, локализуются на апикальной мембране эпителия тонкой кишки [1]. Врожденный или приобретенный дефицит дисахаридаз приводит к непереносимости ферментируемых углеводов, избытку углеводного субстрата в кишечнике [2]. Повышение осмотического давления химуса, избыточный бактериальный рост с повышенным образованием водорода, метана и других газов вызывают метеоризм, боли в животе и диарею [3]. Указанные симптомы обычно ассоциируются врачами с синдромом раздраженного кишечника [4]. Между тем подробный сбор «пищевого» анамнеза и исследование дисахаридаз в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (СОДПК) дают возможность установить энтеропатию с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) [5, 6].

В исследованиях, выполненных на экспериментальных животных, установлено, что максимальная активность дисахаридаз (глюкоамилазы, сахаразы, мальтазы и лактазы) сосредоточена

в проксимальных отделах слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) [7]. Мембранные ферменты, в том числе и дисахаридазы, находящиеся в дистальных отделах СОТК, играют резервную роль при ее начальном повреждении [8].

В приведенном клиническом наблюдении показан результат успешной диагностики и лечения ЭНМП у пациентки, получавшей препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Больная К., 48 лет, обратилась в Клинический госпиталь на Яузе в июле 2019 г. с жалобами на вздутие и боли в животе без четкой локализации, неустойчивый стул, изжогу. Указанные симптомы впервые появились четыре месяца назад на фоне приема НПВС (диклофенак 100 мг/сут на протяжении 14 дней) по поводу лечения остеохондроза. Спустя 12 суток у пациентки появились следующие симптомы: крапивница, боль в животе, метеоризм, неустойчивый стул, особенно после употребления в пищу сырых овощей и фруктов. Пациентка обратилась к аллергологу, который назначил антигистаминные препараты и посоветовал



Активность дисахаридаз в СОТК пациентки К. (нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту)

Локализация	Глюкоамилаза	Мальтаза	Лактаза	Сахараза
Двенадцатиперстная кишка	65	820	10	80
Подвздошная кишка	700	3400	10	137
Норма [2]	158–860	844–2627	15–67	66–206

товал исключить из рациона плохо переносимые продукты. Крапивница постепенно исчезла, но боли, неустойчивый стул и дискомфорт в животе сохранялись.

При осмотре: кожа и слизистые без особенностей. Индекс массы тела – 19,1 кг/м<sup>2</sup>. Язык розовый, обложен белым налетом. Живот правильной формы. При глубокой пальпации появляется умеренная боль в эпигастрии и проекции восходящего отдела ободочной кишки. Печень не увеличена.

По данным лабораторных исследований, в биохимическом анализе крови АСТ – 16,3 Ед/л, АЛТ – 12,4 МЕ/л, альфа-амилаза – 31 МЕ/л, общий белок – 75,2 г/л, общий билирубин – 10,5 мкмоль/л, прямой – 2 мкмоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, глюкоза – 4,32 ммоль/л, общий холестерин – 4,88 ммоль/л, иммуноглобулин Е – 58 МЕ/мл. Фекальный кальпротектин < 80 мкг/г, панкреатическая эластаза кала > 200 мкг/г кала.

Водородный дыхательный тест: 11:20 – 1 ppm, 12:00 – 9 ppm, 12:20 – 51 ppm, 12:40 – 71 ppm, 13:00 – 49 ppm, 13:20 – 29 ppm.

Заключение: синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР).

УЗИ брюшной полости: признаки дискинезии желчного пузыря, незначительный билиарный сладж, диффузные изменения поджелудочной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): рефлюкс-эзофагит, эндоскопические признаки аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастральный рефлюкс, признаки гастропатии, дуоденопатии и дуоденостаза. Колоноскопия с осмотром 10–12 см подвздошной кишки: единичный дивертикул сигмовидной кишки.

С целью уточнения морфологического состояния СОТК и активности мембранных ферментов выполнена биопсия слизистой оболочки залуковичного отдела ДПК и терминального отдела подвздошной кишки. При гистологическом исследовании обнаружены признаки умеренно выраженного дуоденита и илеита с фиброзом собственной пластинки и гиперплазией лимфоидных фолликулов.

Исследована активность лактазы, сахаразы, глюкоамилазы и мальтазы в биоптатах СОТК по методу А. Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого [2]. Активность ферментов измеряли в нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту. Результаты исследования представлены в таблице.

Данные таблицы показывают, что в СОДПК активность дисахаридаз, за исключением сахаразы,

была снижена. В СОПК активность ферментов оказалась значительно выше.

На основании полученных данных пациентке установлен диагноз: «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. СИБР. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастродуоденит, дуоденостаз. Дивертикул сигмовидной кишки».

Больной назначена диета с ограничением продуктов, содержащих ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы – FODMAP (Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) [9].

К продуктам с высоким содержанием FODMAP относятся [10]:

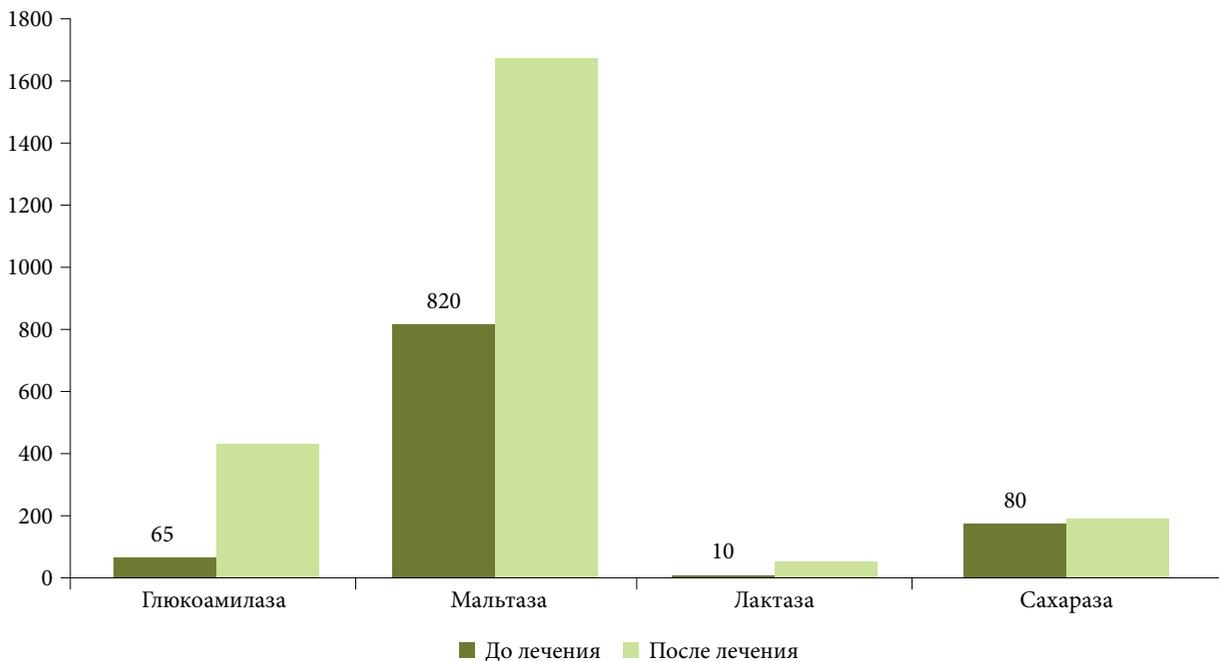
- пшеница, рожь, бобовые культуры, лук, чеснок (олигосахариды);
- молоко, сливочный сыр, йогурт (дисахариды);
- мед, фрукты, содержащие фруктозу, – финики, инжир, манго и др. (моносахариды);
- некоторые фрукты, овощи и ягоды (ежевика), жевательные резинки (полиолы).

Медикаментозная терапия включала Альфа Нормикс 400 мг два раза в день семь дней с последующим приемом пробиотиков в течение четырех недель; ингибиторы протонной помпы, прокинетики курсами, спазмолитики в режиме «по требованию».

В результате проводимого лечения боль в животе и изжога постепенно прекратились. Однако больная продолжала жаловаться на вздутие живота и неустойчивый стул. Пациентке предложено лечение ребамипидом (Ребагит) 100 мг три раза в день на протяжении восьми недель. Эффективность этого цитопротектора была доказана нами ранее в пилотном исследовании [2] и обоснована в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЭНМП [10].

Спустя два месяца пациентка отметила улучшение: боль в животе прекратилась, стул нормализовался, уменьшился метеоризм. Рекомендовано продолжить лечение ребамипидом еще в течение четырех недель и постепенно расширять диету за счет ферментируемых углеводов.

Спустя четыре недели, то есть после 12 недель лечения ребамипидом, пациентка считала себя здоровой, жалоб не предъявляла. Улучшилась переносимость овощей и фруктов. Вес тела увеличился на 2 кг. Выполнена контрольная ЭГДС с повтор-



Активность дисахаридаз в слизистой оболочке залуковичного отдела ДПК у пациентки К. до и после лечения ребамипидом

ным исследованием активности дисахаридаз. По данным ЭГДС отчетливая положительная динамика – признаков дуоденостаза не выявлено, дуоденогастральные рефлюксы не зафиксированы. Результаты исследования мембранных ферментов показаны на рисунке.

Из представленных данных видно, что активность дисахаридаз в СОДПК полностью восстановилась. Таким образом, у пациентки наступила клиническая ремиссия ЭНМП.

## Обсуждение

Наше клиническое наблюдение показало, что в основе патогенеза клинической симптоматики у больной К. лежит нарушение мембранного пищеварения, в частности снижение активности дисахаридаз, расщепляющих короткоцепочечные углеводы. Триггерным механизмом явилось повреждающее влияние НПВС на апикальную мембрану эпителиоцитов СОТК с находящимися там ферментами.

Исследование активности дисахаридаз в начальном и дистальном отделах тонкой кишки позволяет выявлять компенсаторную реакцию подвздошной кишки в ответ на снижение ферментативной активности проксимальных отделов тонкой кишки, то есть ДПК. Экстраполируя фундаментальные исследования А.М. Уголева и его учеников [7] на результаты, полученные у пациентки К., можно предполагать формирование проксимо-дистальных градиентов активности мембранных ферментов не только у экспериментальных животных, но и у пациентов с ЭНМП.

Терапия современным цитопротектором ребамипидом оказалась эффективной: у пациентки

улучшилась переносимость фруктов, содержащих ферментируемые углеводы, прекратились боли в животе, метеоризм и нарушения стула. Контрольное исследование дисахаридаз показало, что активность их восстановилась до нормальных значений.

Основными механизмами действия ребамипида являются индукция синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и СОТК, нейтрализация продуктов окислительного стресса и ингибирование активации нейтрофилов [11, 12]. Ребамипид активно применяется в практике врача-гастроэнтеролога, так как он ингибирует адгезию *Helicobacter pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка и оказывает противовоспалительное действие за счет снижения продукции интерлейкина-8, индуцированной *H. pylori* [11, 13]. Метаанализ 11 исследований показал, что добавление ребамипида к схемам эрадикации *H. pylori* значительно повышает эффективность лечения (отношение рисков 1,753, 95%; доверительный интервал 1,312–2,343,  $p < 0,001$ ) [13]. В настоящее время известны такие свойства ребамипида, как снижение инфильтрации лимфоцитов ( $p = 0,026$ ) и гиперплазии базальных клеток в слизистой оболочке пищевода ( $p = 0,03$ ) [14], уменьшение апоптоза эпителиальных клеток желудка.

Таким образом, полученные доказательства цитопротекторных свойств ребамипида явились для нас подтверждением возможного применения его с целью восстановления ультраструктуры и функции мембранных ферментов СОТК у больных ЭНМП.



## Заключение

Снижение активности дисахаридаз в слизистой оболочке ДПК свидетельствовало о наличии у пациента ЭНМП.

Повышение активности дисахаридаз в дистальном отделе подвздошной кишки подтверждает

возможность формирования компенсаторной реакции по типу проксимо-дистальных градиентов. Применение цитопротектора ребамипида в течение 12 недель способствует восстановлению ферментативной активности тонкой кишки при ЭНМП. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Puertolas M.V., Fifi A.C. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders. A narrative review. *Nutrients*. 2018; 10 (12): 1835.
2. 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.
3. Ventura E.E., Davis J.N., Goran M.I. Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: focus on fructose content. *Obesity*. 2011; 19 (4): 868–874.
4. Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–48.
5. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019.
6. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 49–57.
7. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М., Черняховская М.Ю. О возможной ферментативной специализации различных отделов тонкой кишки (распределение инвертазной, петидазной и липолитической активностей вдоль тонкой кишки крыс). Доклады АН СССР. 1968; 183: 244–247.
8. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1972.
9. Whelan K., Martin L.D., Staudacher H.M., Lomer M.C.E. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2018; 31 (2): 239–255.
10. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Ахмадуллина О.В. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения: методические рекомендации. М., 2021.
11. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 4 (3): 261–270.
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н. и др. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (4): 88–92.
13. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (9): 1498.
14. Lee J.S., Kwon H., Kim S., et al. The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: a multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study (RENED study). *Am. J. Gastroenterol*. 2019; 114: S269.

## Successful Diagnostic and Treatment of Enteropathy with Impaired Membrane Digestion by FODMAP-diet and Rebamipid

E.A. Kondrashova<sup>1,2</sup>, N.I. Belostotsky, PhD<sup>1</sup>, A.G. Strachuk, PhD<sup>2,3</sup>, E.V. Baulo<sup>1</sup>, A.I. Parfenov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> LLC "Clinical Hospital on Yauza", Moscow

<sup>3</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Elena A. Kondrashova, kondrashova@yamed.ru

*A decrease in the activity of disaccharidases in the duodenal mucosa made it possible to establish in patient K. enteropathy with impaired membrane digestion (EIMD). An increase in the activity of disaccharidases in the distal ileum during EIMD is a verification of the formation of a compensatory reaction according to the type of proximodistal gradients. Treatment with the cytoprotector rebamipide for 12 weeks increases the enzymatic activity of the small intestine in EIMD.*

**Key words:** disaccharidases, membrane digestion, enteropathy with impaired membrane digestion, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rebamipid