

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид

А.И. Парфенов[✉], С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, Н.И. Белостоцкий, С.Г. Хомерики, О.В. Ахмадуллина, М.Ю. Звяглова, С.Р. Дбар

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

[✉]asfold@mail.ru

Аннотация

В статье описана энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП). В ее основе лежит снижение активности дисахаридаз и других мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Причиной могут быть генетически детерминированные и приобретенные повреждения энтероцитов. Клинические симптомы ЭНМП связаны с пищевыми интолерантностями (боли и дискомфорт в животе, нарушения стула, метеоризм). Диагностика основана на биохимическом исследовании ферментов в СОТК. Дифференциальный диагноз следует проводить с функциональными заболеваниями кишечника, среди которых ЭНМП встречается особенно часто. Основу лечения составляют диеты с ограничением плохо переносимых продуктов, цитопротектор ребамипид, повышающий активность ферментов, и кишечные антисептики, подавляющие рост бактерий в тонкой кишке.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, дисахаридазная недостаточность, цитопротекторы, кишечные антисептики, ребамипид, Ребагит, пробиотики.

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504

Clinical Case

Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide

Asfold I. Parfenov[✉], Svetlana V. Bykova, Elena A. Sabelnikova, Nikolai I. Belostotskii, Sergei G. Khomeriki, Olga V. Akhmadullina, M.Iu. Zviaglova, Saria R. Dbar

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

[✉]asfold@mail.ru

Abstract

The article describes enteropathy with membrane digestion disturbance (EMDD). At the basis of the disorder underlies a decrease of disaccharides and other membrane enzymes of small intestine mucous membrane (SIMM) activity. It can be caused by genetically determined and acquired enterocyte damage. EMDD clinical symptoms are presented with alimentary intolerances (stomach discomfort and pain, stool disturbances, and bloating). The diagnosis is based on SIMM enzymes biochemical study. Differential diagnosis should be performed between intestinal tract functional disorders, among which EMDD occurs frequently. The treatment is based at dieting with limitation of badly tolerated foods, the use of cytoprotector rebamipide that increases enzymes activity and intestinal anti-septics that inhibit bacteria growth in small intestine.

Key words: membrane digestion, enteropathy with membrane digestion disturbance, disaccharides, disaccharides insufficiency, cytoprotectors, intestinal anti-septics, rebamipide, Rebagit, probiotics.

For citation: Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A. et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 49–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504

По мере углубления наших знаний об ультраструктуре энтероцита стала понятной необходимость исключительно сложной архитектоники его апикальной мембраны (щеточной каймы), обеспечивающей ассимиляцию пищевых веществ в кишке. Этот процесс академик А.М. Уголев сравнивал с конвейером, так как скорости расщепления пищевых веществ и всасывания образующихся мономеров строго сопряжены. Центральное место в нем занимает мембранное пищеварение, осуществляемое ферментами тонкой кишки (ТК).

Апикальная мембрана (щеточная кайма) энтероцитов

Эпителиальные клетки, выстилающие поверхность ТК, в процессе филогенеза достигли максимально эффективной ассимиляции пищевых веществ. Она обеспечивается ферментно-транспортными комплексами, осуществляющими гидролиз и всасывание нутриентов на апикальной поверхности энтероцитов, представленной протоплазматическими пальцевидными выростами (микроворсинками). На одной клетке находится приблизительно 36 тыс. (± 450) микроворсинок [1]. Микроворсинки увеличивают площадь поверхности ТК до 200 м² [2].

По мере созревания энтероциты перемещаются из крипт на ворсинки. В них начинают вырабатываться собственно кишечные ферменты – дисахаридазы, пептидазы и липазы, обеспечивающие мембранное пищеварение.

Таким образом, поверхность ТК представляет собой «резервуар», обеспечивающий высокую эффективность мембранного пищеварения и всасывания, а также защиту организма от токсинов и антигенов пищевого и микробного происхождения.

Ферменты ТК

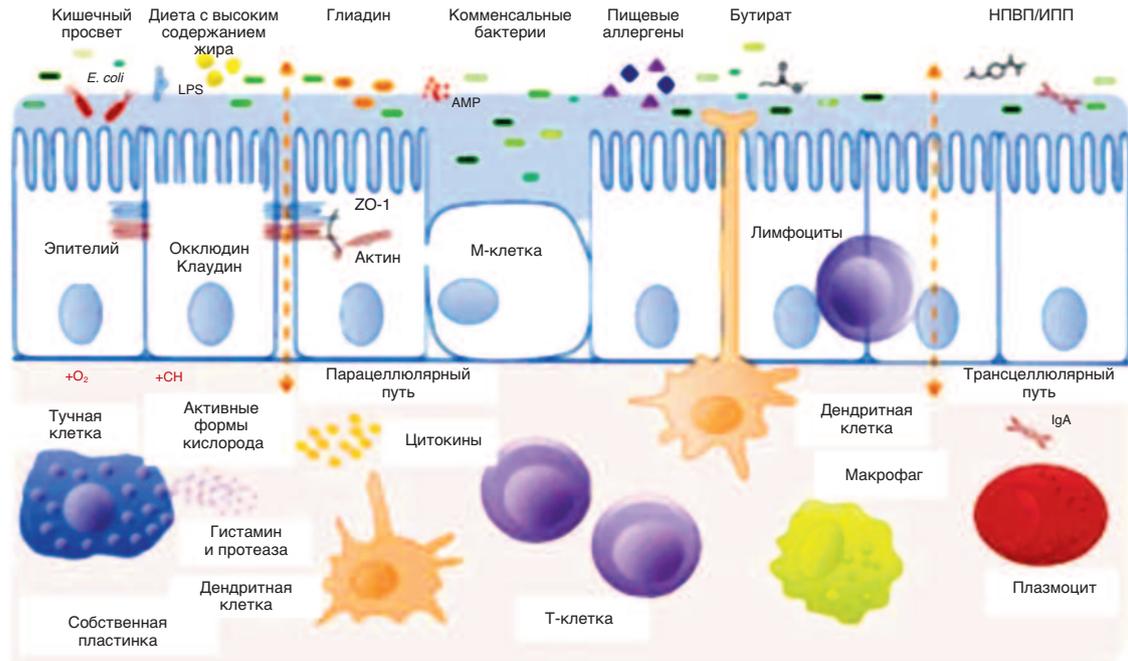
Переваривание олигомеров, дипептидов и дисахаридов, образующихся в полости ТК, осуществляется кишечными карбогидразами: мальтазой, γ -амилазой, изомальтазой, сахаразой, лактазой, трегалазой, пептидазами и липазами. Некоторые карбогидразы обладают перекрестной специфичностью, и их объединяют в виде макромолекулярных комплексов: сахараза-изомальтаза, мальтаза-глюкоамилаза, мальтаза- γ -амилаза, мальтаза-сахараза, мальтаза-изомальтаза.

Мальтаза-глюкоамилаза имеет α -1,4-глюкозидазную активность и способна переваривать мальтозу и мальтоолигосахариды. Лактаза-флоризингидролаза с ее β -галактозидазной активностью является единственным ферментом, предназначенным для гидролиза лактозы. Эти многофункциональные дисахаридазы располагаются вдоль кишки на апикальной мембране эпителиальных клеток, прикрепляясь к ней «якорями» – N- и O-гликозилированными белками [3].

Уровни экспрессии дисахаридаз в норме колеблются в широких пределах у разных людей. Установлено, что сахара-

Рис. 1. Барьерная функция ТК [6].

Fig. 1. Small intestine barrier function [6].



Konig J, Wells J, Cani P et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. Clin Translat Gastroenterol 2016; 7: e196.

за-изомальтаза, мальтаза-глюкоамилаза и лактаза-флорингидролаза имеют оптимальную активность при pH=6 и сохраняют более 50% своей активности при pH<7, что согласуется с интралюминальным pH в ТК [4]. Извлечение ферментов из мембраны влияет на их функциональную способность, что следует учитывать при сравнении значений активности из различных исследований. Тем не менее показатели среднего содержания дисахарида можно использовать для обоснования дисахаридазной недостаточности.

Заключительный гидролиз олигопептидов осуществляется собственно кишечными ферментами – аминоклонидазами М, А и другими дипептидазами, находящимися на мембране щеточной каймы. К собственно кишечным пептидазам относится также γ -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 ТК по отношению к многочисленным антигенам и аллергенам пищевого происхождения.

Процесс переваривания жира заключается в его эмульгировании желчью, последующем расщеплении длинноцепочечных триглицеридов 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 каемки под действием кишечной моноглицеридлипазы.

Барьерная функция желудочно-кишечного тракта

В процессе эволюции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) сформировалась мощная система защиты. При ухудшении мембранного пищеварения в просвете ТК создаются условия для бактериального метаболизма пищи и формирования антигенов пищевого и микробного происхождения. В норме целостность слизистой оболочки ТК (СОТК) и желудка обеспечивают 5 компонентов барьера: 1. Предэпителиальный барьер – муко-бикарбонатно-фосфолипидный слой.

2. Эпителиальный барьер – поверхностные эпителиальные клетки, связанные посредством белков плотных контактов, бикарбонаты, слизь, фосфолипиды, пептиды, простагландины и белки теплового шока; постоянное обновление клеток путем пролиферации клеток-предшественников, регулируемых факторами роста, простагландином E₂.

3. Субэпителиальный барьер – непрерывный кровоток через микрососуды СО.

4. Эндотелиальный барьер – сенсорная иннервация, простагландины и оксид азота.

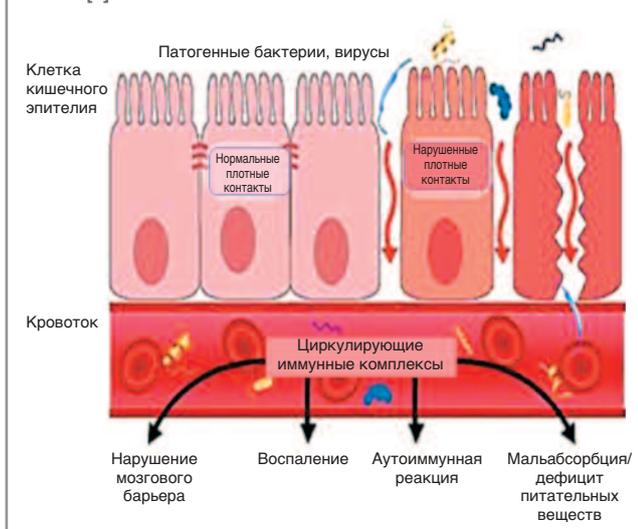
5. Слизисто-бикарбонатный барьер – нерастворимый высокоэластичный гель на поверхности покровного эпителия, поддерживающий pH нейтральной среды [5].

На рис. 1, 2 представлены схематические изображения барьерной функции кишечника и ее нарушений.

Замыкающие плотные контакты расположены на апикальных поверхностях клеток, состоят из непрерывных цепочек белковых молекул (окклюдина и клаудина), «сшивающих» мембраны соседних клеток. Есть два пути межклеточных связей, трансцеллюлярный и парацеллюлярный, по которым вещества проходят через эпителиальную мембрану. Трансцеллюлярный путь позволяет молекулам посредством эндоцитоза войти со стороны энтероцита, обращенной к просвету кишки, и выйти на стороне, обращенной к серозной оболочке. Парацеллюлярный путь контролируется главным образом прядями плотных контактов, динамические структуры которых легко адаптируются к различным вариантам развития, физиологическим и патологическим обстоятельствам. На молекулярном уровне они выполняют несколько основных функций, две из которых – барьерная и заградительная. Барьерная функция обеспечивает селективный отбор частиц и растворенных веществ для прохождения через межклеточное пространство. Заградительная функция заключается в сохранении полярности клетки. Окклюдин, клаудины и молекула адгезии, составляющие пряди плотных контактов, окружают верхушку эпителия, обозначая границу между апикальной и базолатеральной мембранами [7].

Плотные соединения – самый важный компонент конструкции клеток эпителия, определяющий барьерную функцию, они регулируют проницаемость барьера и спо-

Рис. 2. Нарушение плотных контактов в СОТК [7].
Fig. 2. Tight junctions disorders in small intestine mucous membrane [7].



способны плотно герметизировать соединения между клетками [7]. Нарушения барьерной функции ведут к прогрессированию заболеваний кишечника. Повышение барьерной функции эпителиальных клеток посредством регуляции экспрессии и локализации белков плотных контактов является потенциальной новой мишенью для лечения заболеваний кишечника.

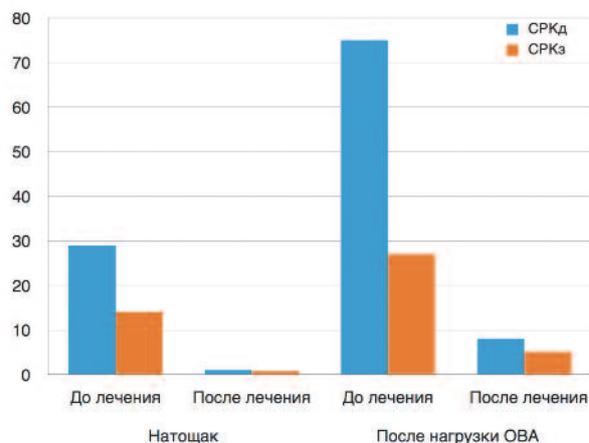
В 2000 г. в ЦНИИГ С.А. Сафонова и соавт. сообщили об исследовании барьерной функции ТК у 120 больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Применили твердофазный, двухвалентный иммуоферментный метод, основанный на определении в крови белка куриного яйца – овалбумина (ОВА) натощак и после пероральной нагрузки. Результаты исследования показаны на рис. 3.

У 31,5% пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРКд) отмечалось повышение уровня ОВА в сыворотке крови натощак и у 76,7% – после нагрузки. У 17% пациентов с СРК с преобладанием запоров (СРКз) отмечено повышение уровня ОВА в сыворотке крови натощак и у 29,8% – после нагрузки. Полученные результаты свидетельствовали о повышенной проницаемости ТК у большинства пациентов с СРК, особенно с СРКд. Причины нарушения барьерной функции ТК у больных с СРК авторы объяснили возможным влиянием кишечной микрофлоры, продуцирующей токсины, в той или иной степени изменяющие проницаемость СО кишечника [8].

Сегодня сведения о нарушениях проницаемости СО кишечника дополнены электронно-микроскопическими и гистохимическими исследованиями. Через разрушенные межклеточные плотные контакты СО проникают антигены бактериального и пищевого происхождения, вызывая воспаление низкой (при СРК) или высокой (воспалительные заболевания кишечника) активности. Выявлена связь между микрповреждениями СО, ее проницаемостью, активностью тучных клеток, цитокинов, экспрессией генов и белков межклеточных плотных контактов [4]. Повышение проницаемости эпителиального барьера признается главным патогенетическим фактором СРК [3]. За последние 10 лет появились данные о патофизиологии функциональных расстройств, которые могут быть перспективными для поиска более целенаправленных лечебных подходов. Так, у пациентов с СРК изменяются экспрессия и клеточное распределение белков плотного соединения. У больных с СРКд оказались заметно нарушенными окклюдин и клаудин-1. Изменения белков плотных контактов могут включиться в формирование СРК и вносить свой вклад в висцеральную гиперчувствительность [9]. Нарушение

Рис. 3. Концентрация ОВА в крови натощак и после нагрузки у 73 пациентов с СРКд и у 47 пациентов с СРКз до и после лечения [8].

Fig. 3. OVA serum concentration in fasting state and after loading in 73 patients with IBS with diarrhea and in 47 patients with IBS with constipation before and after treatment [8].



проницаемости эпителиального барьера в толстой кишке пациентов с СРК ведет к дисфункции комплекса плотных контактов окклюдина, клаудина и зонулина. С. Martínez и соавт. продемонстрировали наличие в тощей кишке у пациентов с СРКд молекулярных изменений в плотных контактах, которые связаны с патологическими изменениями СО и клиническими проявлениями. Авторы обнаружили связь между микрповреждениями СО, проницаемостью кишечника, активностью тучных клеток и экспрессией белков плотных контактов [10]. Недавно представлены доказательства структурных изменений кишечника при функциональной диспепсии и СРК. Эти изменения связаны с повышенной проницаемостью, которая, по-видимому, отражает воспаление СО и нейронную активацию [11].

Подводя итог, можно сделать вывод, что современные знания патофизиологии заболеваний кишечника могут быть перспективными для новых лечебных подходов. Основой для них могут быть цитопротекторы, повышающие активность мембранных ферментов и укрепляющие межклеточные контакты (соединения).

Обоснование целесообразности термина «энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения»

Исходя из изложенных представлений о кишечном пищеварении, надо признать, что используемые в клинической практике термины «дисахаридазная недостаточность», «ферментопатия», «интестинальная энзимопатия» не отражают связи патологического процесса с конкретным locus morbi, т.е. с мембраной щеточной каймы энтероцитов СОТК. По нашему мнению, ее сущность выражается понятием «энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (ЭНМП) [12].

Этиология и патогенез ЭНМП

Можно предполагать влияние многих факторов внешней и внутренней среды на мембранное пищеварение. К ним относятся острые кишечные инфекции (ОКИ). По нашим данным, у 30% больных, перенесших ОКИ, формируется постинфекционный СРК [13]. У большинства пациентов с СРК и другими функциональными заболеваниями кишечника снижена активность карбогидраз в СОТК [14]. Патогенетическое лечение, направленное на уменьшение нагрузки на ферментные системы ТК (малоуглеводная диета), повышение активности дисахаридаз (цитопротектор ребамипид) и подавление избыточного роста бактерий в ТК (кишечные антисептики) оказывается более эффек-

тивным, нежели традиционное применение регуляторов моторики, оказывающих временное устранение моторных расстройств кишечника. Это явилось основанием установить у них вместо синдромного нозологического диагноза – ЭНМП. Нарушение активности дисахаридаз развивается у больных, получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и некоторые антибиотики [15]. Причиной нарушения мембранного пищеварения, по данным патофизиологов, могут быть стрессы [16], оперативные вмешательства и наркоз [17]. Схема патогенеза ЭНМП показана на рис. 4.

Активность мембранных ферментов может нарушаться у больных язвенным колитом [18] и целиакией [19], отягочая тем самым течение заболевания кишечника.

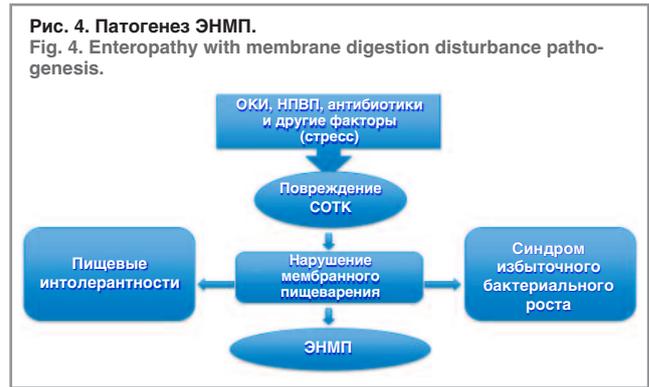
Клиника ЭНМП

ЭНМП клинически проявляется нарушениями стула, метеоризмом и дискомфортом в животе, сопряженными с употреблением в пищу продуктов, содержащих олигомеры, переваривание которых нарушено. 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 их. 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 ТК 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 ухудшают качество жизни пациентов. Неудовлетворенность результатами лечения вынуждает их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, выполнять большое количество лабораторных и инструментальных исследований.

Диагностика

Диагностика основана на выявлении жалоб, связанных с пищевыми intolerантностями, и лабораторном исследовании ферментов ТК. Выполняется эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией СОТК, полученной из залуочного отдела двенадцатиперстной кишки. Проводят ги-



стологическое исследование биоптатов с целью дифференциальной диагностики с целиакией, болезнью Уиппла, амилоидозом и другими болезнями ТК. Характерных патогистологических признаков ЭНМП нет, СОТК может быть нормальной, но чаще наблюдаются структурные изменения в виде деформации, дегенерации и даже деструкции отдельных кишечных ворсинок с формированием поверхностных эрозий [20].

Активность дисахаридаз в биоптатах СОТК определяют биохимическим методом A. Dahlqvist [21] в модификации P. Trinder [22]. Активность ферментов выражают в нанogramмах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани × мин). В табл. 1 показана активность карбогидраз в СОТК в норме [23].

Дыхательный водородно-метановый тест

Для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения ТК используют водородный или водородно-метановый тесты. Повышение уровня водорода и метана в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой и другими дисахаридами, требующими мембранного гидролиза, косвенно указывает на избыточный рост микробной флоры в ТК.

Таким образом, диагноз ЭНМП устанавливают на основании сниженных показателей активности ферментов в биоптатах СОТК. При этом слизистая оболочка обычно или умеренно воспалена, или не изменена.

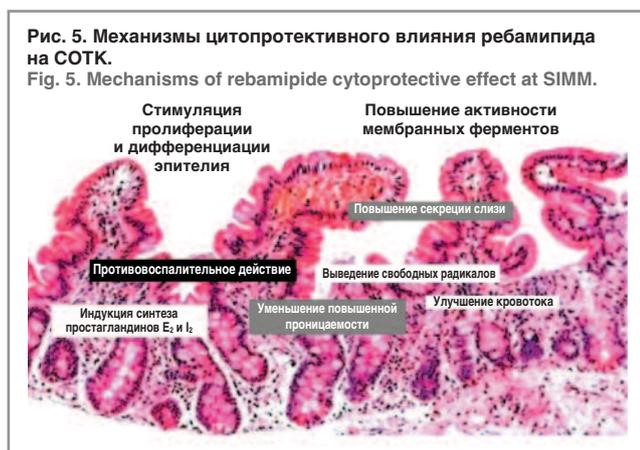
Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру K90.4.

Лечение

Диета. При ЭНМП лечебное питание имеет большое значение. Пациентам, как правило, присуща «привередливость в еде», объясняемая плохой переносимостью продуктов, особенно содержащих легкоусваиваемые углеводы. Этим требованиям отвечают лечебные столы Певзнера №4-4в, традиционно применяемые в стандартах лечения больных с патологией кишечника. В последнее время она получила развитие в форме FODMAP (The Low Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols Diet). В рационе ограничивают моно- и олигосахариды. Подобная диета оказалась эффективной и у пациентов с СРК. Положительное влияние связывают с тем, что у больных с повышенной висцеральной чувствительностью отсутствие в рационе большого количества углеводов при-

Таблица 1. Активность карбогидраз в слизистой оболочке дистального отдела двенадцатиперстной кишки [23]
Table 1. Carbohydrases activity in duodenum mucosa distal segment [23]

Контрольная группа (n=80)	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани × мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
M±m	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,64
Диапазон активности (M±2s)	100–1571	558–1323	91–348	17–148



водит к уменьшению броодильных процессов и газообразования [24]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных симптомов, заметим, что причиной положительного клинического эффекта диеты FODMAP, как показало наше исследование, может быть уменьшение нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу пищеварительно-транспортного конвейера (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз [25]. Поэтому в лечении больных ЭНМП рекомендуется диета FODMAP.

Ребамипид. В 1989 г. в Японии был создан цитопротектор ребамипид. Ребамипид является производным аминокислоты 2-(1H)-хинолинона [26]. А. Tarnawski 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 [27]. Ребамипид стимулирует синтез простагландинов E_2 и I_2 , подавляет свободно-радикальное окисление тканей и реакцию нейтрофилов. Он активизирует в эпителии гены факторов роста и стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста β , эпидермального фактора роста, фактора роста гепатоцитов и фибробластов, инсулиноподобного фактора роста-1, интерлейкина-2, чем способствует пролиферации эпителия и эндотелия микрососудов [28, 29]. Механизмы цитопротекторного действия ребамипида показаны на рис. 5.

Ребамипид как цитопротектор применяют для лечения атрофического гастрита, ассоциированного с хеликобактером [30], язвенного колита [31], особенно при сочетании со спондилоартритом [32].

В МКНЦ им. А.С. Логинова выполнено пилотное исследование с разрешения ученого совета и локального этического комитета. Ребамипид (Ребагит) получали 13 пациентов с ЭНМП по 300 мг в день в течение 12 нед. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у 9 больных, метеоризм прекратился у 3 пациентов, у 7 – уменьшился. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3 пациентов, уменьшились – у 8. Нарушения стула прекратились у 4 больных, уменьшились – у 6. Активность мальтазы возросла на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$). Достоверность наблюдаемых изменений оценивали с использованием парного теста Вилкоксона.

Таким образом, нами впервые обнаружена способность ребамипида повышать активность дисахаридаз в СОТК, постепенно устранять метеоризм, боли в животе и нарушения стула, связанные с непереносимостью углеводов [20].

Задачей дальнейших исследований является получение ответов на вопросы, касающиеся продолжительности лечения и сохранения терапевтического ответа. Учитывая цитопротективный механизм препарата, есть основания предполагать возможность не только ремиссии, но и вы-

Таблица 2. Результаты исследования ферментов в СОТК у больной М.
Table 2. Results of SIMM enzymes study in the patient M.

Ферменты	27.03.2017	21.11.2017	07.03.2018	Норма
Глюкоамилаза	29	233	331	158–860
Мальтаза	720	1028	1302	844–2627
Сахараза	122	67	50	66–206
Лактаза	20	4	6	15–67

здоровления. Поэтому ребамипиду отводится основная роль в патогенетической терапии ЭНМП.

Ребамипид (Ребагит, фирма PRO.MED.CS Praha a.s.) мы рекомендуем назначать внутрь в таблетках в дозе 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 12 нед. Следует заметить, что ребамипид по механизму действия не может быть отнесен к энтерокинетику, антацидным и другим препаратам, от которых следует ожидать немедленного восстановления нарушенных функций ЖКТ. Поэтому необходимо подробно объяснить пациенту цель назначения ребамипида, необходимость длительного лечения и контроля за его эффективностью путем повторного исследования активности ферментов в СОТК. Продолжительность приема препарата в течение 12 нед весьма условна. Как показали наши наблюдения, для достижения требуемого эффекта может потребоваться и более длительный период.

Кишечные антисептики. Для подавления синдрома избыточного бактериального роста применяются производные нитрофурана (Эрсефурил, Фурадонин, фуразолидон), препараты из группы хинолонов (нитроксолин, 5-НОК), фторхинолонов (Таривид, Цифран и др.).

Таким образом, в статье 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 должны составлять малоуглеводная диета, энтеропротекторы (ребамипид), пробиотики и кишечные антисептики.

В заключение приводим клинические наблюдения при лечении ребамипида при ЭНМП.

Наблюдение 1

Больная М., 59 лет, в августе 2016 г. перенесла пищевую токсикоинфекцию и с тех пор потеряла аппетит. Постоянно беспокоили тошнота, урчание и переливание в животе, неустойчивый стул (с преобладанием жидкого), стали выпадать волосы, начала снижаться масса тела.

При ЭГДС нашли признаки атрофического гастрита (наличие *Helicobacter pylori*), с эрозиями. После лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), кларитромицином и амоксициллином эрозии и *H. pylori* исчезли. Обратилась 27.02.2017 в связи с указанными жалобами.

Больная удовлетворительного питания, язык умеренно обложен беловато-серым налетом, влажный, живот немного вздут, при пальпации тестоватой консистенции, безболезненный. Нижний край печени у края реберной дуги, селезенка и почки не пальпируются.

Анализ крови в норме. Фекальный кальпротектин (ФКП) – 386 нг/г кала. ЭГДС: очаговый гастрит. Биопсия СОТК: дуоденит умеренной активности. Ферменты СОТК: снижены глюкоамилаза и мальтаза (табл. 2).

	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
06.02.2017	32	298	14	2
20.07.2017	64	590	132	7

	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
До лечения	4	422	20	2
Через 3 мес	56	737	30	6
Через 18 мес	45	725	172	10

Колоноскопия без патологии. Биопсия СОТК: хронический илеит с очаговой лимфоидной гиперплазией. Дыхательный водородный тест в норме (предшествовала эрадикационная терапия *H. pylori*).

Установлен диагноз: ЭНМП, ассоциированная с перенесенной ОКИ.

Рекомендовано амбулаторное лечение: диета с ограничением углеводов и ребамипид (Ребагит) 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день до еды в течение 3 мес. Контрольный осмотр 08.08.2017, т.е. спустя 4 мес. Жалоб нет. Появился аппетит. Масса тела увеличилась на 1 кг. При осмотре язык не обложен, живот правильной формы, слегка болезненный в эпигастрии. Таким образом, отмечен хороший клинический эффект. Продолжает принимать Ребагит по собственной инициативе, так как боится рецидива симптомов. Рекомендовано повторить исследование ферментов в СОТК. Обратилась 21.11.2017. Все это время принимала Ребагит (8 мес). Жалоб нет. Аппетит сохранен, масса тела увеличилась на 2 кг. Исследована активность ферментов (см. табл. 2). Активность глюкоамилазы и мальтазы значительно повысилась, а сахаразы и лактазы остаются низкой. Рекомендовано повторить курс лечения Ребагитом (300 мг/сут в течение 3 мес).

Консультация 05.03.2018. Ребагит принимала в течение 1 года. За это время состояние улучшилось: расширился ассортимент употребляемых продуктов, аппетит хороший, масса тела увеличилась еще на 1 кг. При осмотре патологии не выявлено. Стул ежедневный, нормальной консистенции.

При контрольной ЭГДС слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки без патологии.

Как видно из табл. 2, ферментативная активность продолжает повышаться за счет глюкомальтазного комплекса, обеспечивающего усвоение крахмала. Сахаразно-лактазный комплекс остается сниженным.

Рекомендовано прием Ребагита закончить. Консультация при необходимости.

Наблюдение 2

Больная Я., 25 лет, обратилась 06.02.2017 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, 1 раз в день утром, жжение в заднем проходе после стула, ложные позывы в течение дня, снижение массы тела на 4–5 кг за 3–4 мес.

Больной себя считает с 2011 г., когда после антибиотикотерапии, назначенной гинекологом, стала худеть и появились указанные выше симптомы. Не переносит жирную пищу, которая провоцирует урчание и переливание, газообразование. По совету врача принимала ципрофлоксацин,

Креон и Ульпазу с временным улучшением. Обратилась в связи с отсутствием стойкого эффекта от лечения.

Правильного сложения, повышенного питания. Кожа, склеры и слизистые обычной окраски. Язык слегка обложен беловатым налетом, влажный. Живот правильной формы, мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии. Желчно-пузырные симптомы отрицательные. Правая почка на уровне пупка, безболезненная, подвижная. При амбулаторном обследовании выявлено повышение ФКП до 1599. Эластаза кала – более 500 нг/г кала. Водородный тест с лактозой через 1 ч – 24 ppm, далее в норме. ЭГДС: признаки поверхностного гастрита, двенадцатиперстная кишка без патологии. Биопсия: СО двенадцатиперстной кишки и ТК в норме. Ферменты СОТК: глюкоамилаза – 14, мальтаза – 298, сахараза – 32, лактаза – 2 (все снижены). Лактазный экспресс-тест: гиполактазия тяжелой степени.

Рекомендована диета с низким содержанием углеводов, ребамипид (Ребагит) 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день до еды в течение 12 нед; Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в день до еды 4 нед, Метеоспазмил до 3 раз в день при болях и вздутиях живота (при необходимости).

При контрольном осмотре (14.04.2017) отметила улучшение: прекратились вздутия живота, боли беспокоят меньше, стул оформленный. Рекомендовано лечение продолжить. Консультация 20.07.2017: жалоб нет, масса тела увеличилась на 0,5 кг, аппетит нормальный, исчезло ощущение быстрого наполнения. ЭГДС: лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки.

Активность ферментов увеличилась, но еще не достигла нормальных значений (табл. 3). Рекомендовано динамическое наблюдение.

Наблюдение 3

Больная Ш., 47 лет, обратилась 29.12.2016 с жалобами на громкое урчание в животе, усиливающееся после еды, постоянные боли в животе разлитого характера, уменьшающиеся после стула с примесью прозрачной слизи, учащенное мочеиспускание, ломкость ногтей, слабость, депрессию, сухость во рту, отсутствие аппетита, прогрессирующее снижение массы тела на 15 кг.

В 2015 г. на фоне длительного приема Кардиомагнила, повторных курсов антибактериальной терапии по поводу обострений гайморита и в период лечения у гинеколога (экстирпация матки) появились вздутия живота, слизь в кале, громкое урчание в животе с обильным выделением газов. При колоноскопии патологии не выявлено. Воспаления в кишечнике не обнаружено. ФКП не повышался. Боли в животе и метеоризм оставались, и больная непрерывно лечилась у гастроэнтерологов. В разное время принимала Дицетел, Альфа Нормикс, Максилак, Салофальк, Эн-

теросан и Микразим, кишечные анти-септики, пробиотики и Тримедат. Уменьшила в рационе количество овощей, фруктов, молочных продуктов, жиров. Улучшения не наступало.

При осмотре обращали на себя внимание астеническое сложение, густо обложенный белым налетом язык, болезненный живот при пальпации слепой и сигмовидной кишки, подвижная, болезненная правая почка. Выполнена ЭГДС с биопсией СОТК для гистологического и биохимического исследования активности ферментов. Обнаружены признаки недостаточности кардии, хронического эрозивного гастрита и дуоденита, *H. pylori* (-).

Лактазный экспресс-тест: гиполактазия тяжелой степени. Снижение активности дисахаридаз: глюкоамилаза – 20, мальтаза – 422, сахараза – 4, лактаза – 2 нг/мг мин (табл. 4).

Дыхательный водородный тест в норме (на фоне терапии кишечными антисептиками).

Установлен диагноз: ЭНМП, ассоциированная с НПВП и антибиотиками. Нефроптоз.

Рекомендована диета с ограничением олиго- и дисахаридов, ребамипид (Ребагит) по 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день за 20–30 мин до еды.

Через 12 нед стала чувствовать себя лучше, жалобы прежние, но менее выраженные. Объективные данные те же. Повторная ЭГДС: поверхностный гастрит, лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки. Активность ферментов повысилась: глюкоамилаза – 30, мальтаза – 737, сахараза – 56, лактаза – 6. Лечение Ребагитом закончено. В течение года отмечались обострения указанных симптомов, связанные с попытками расширить диету (боли в правой половине живота, преимущественно в подвздошной и паховой области, вздутия этой области, урчание/брожение и метеоризм после еды с появлением слизи в кале). Масса тела стабильна (70–71 кг), рост – 176 см.

При осмотре обращает на себя внимание болезненность при пальпации слепой кишки, которая расширена до 3–4 см и болезненна. Симптомы желчно-пузырные слабopоложительные. В связи с симптомами дискинезии желчевыводящих путей рекомендованы желчегонные в виде сборов или фламин, Танацехол после еды, Фильтрум-СТИ (по 2 таблетки между приемами пищи 3 раза в день), Дюспаталин по требованию (при болях в правой половине живота), Креон – по требованию (при дискомфорте в животе), Эспумизан – при вздутиях живота.

Постепенно за 2,5 года стало значительно лучше, но по-прежнему повышено образование газов, прибавила в массе на 2 кг.

При очередной консультации предложено еще раз исследовать ферменты.

Консультация 18.05.2018. Оказалось, что некоторые из ферментов еще более повысились. Больная отмечает улучшение переносимости пищевых продуктов. Персистенция жалоб на боли в животе и прочее связана с наличием спаек (экстирпация матки в прошлом). Клинические проявления ЭНМП отчетливо уменьшились, что связано с длительным приемом ребамипида.

Наблюдение 4

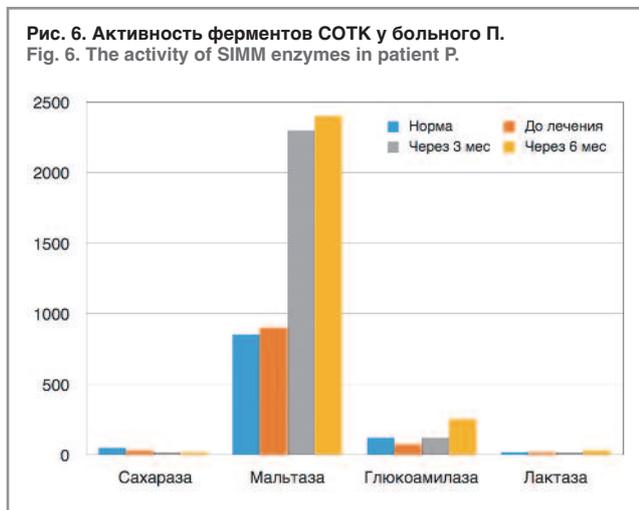
Больной П., 26 лет, обратился **26.05.2015** с жалобами на водянистый стул зеленоватого цвета до 7 раз в день, снижение массы тела на 7–8 кг. В детстве перенес дизентерию, с тех пор наблюдается гастроэнтерологами в связи с болями в животе и неустойчивым стулом. В марте 2015 г. перенес ОКИ. Лечился антибиотиками. С тех пор беспокоят поносы. Лечился Салофальком и Де-Нолом без эффекта. Выполнена ЭГДС, патологии не обнаружено. Стал замечать связь симптомов с употреблением яиц, сыра, бананов и хлеба. Предположили целиакию, но антител к глиадину и к тканевой трансглутаминазе не обнаружено. При ультразвуковом исследовании обращено внимание на деформацию и гипокинезию желчного пузыря. Генетическая предрасположенность к целиакии отсутствует. Лечился Фильтрумом по поводу хологенной диареи с положительным эффектом, но спустя 3 нед вновь стали беспокоить боли в эпигастрии, жидкий стул до 3–4 раз в день и метеоризм. Масса тела снизилась в общей сложности с 71 до 64 кг. Анализ кала на ФКП – 100 мкг/г. Эластаза в кале – более 500 мкг/г.

С 24.07.2015 по 05.08.2015 лечился в кишечном отделении МКНЦ им. А.С. Логинова. Установлен диагноз: лактазная недостаточность. Лечение гиполактозной диетой и пробиотиками оказалось неэффективным. Остаются вздутия живота и дискомфорт в подложечной области с эпизодами неоформленного, иногда обильного стула.

С учетом непереносимости молока, бананов и других фруктов установлена предположительно ЭНМП. Рекомендованы индивидуальная диета с исключением плохо переносимых продуктов, длительный курс лечения пробиотиками (Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 мес), желчегонные, антацидные препараты при появлении болей в эпигастрии.

Консультация 15.04.2016. На строгой элиминационной диете стул нормальный, нет вздутий и болей в животе. При отклонениях от диеты стул становится кашеобразным, с дурным запахом. Масса тела увеличилась на 1–2 кг. Выполнена ЭГДС 08.04.2016 с анализом активности ферментов (рис. 6, табл. 5). Обнаружено снижение сахаразы в

	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
До лечения	45	909	109	16
Через 3 мес	12	2195	183	3
Через 6 мес	53	2340	273	41



2 раза, глюкоамилазы – в 3 раза, лактазы – в 2 раза. Активность мальтазы в норме.

Продолжено лечение Бифиформом. По рекомендации психотерапевта назначен Фенибут. Боли в животе и метеоризм остаются, но стул оформленный. Лучше стал переносить пищевые продукты. Прибавил в массе тела на 10 кг. Но жалобы на боли, метеоризм и неустойчивый стул продолжались.

08.04.2016 назначен ребамипид 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 3 мес.

19.12.2017 вздутие живота и боли в эпигастрии остаются. Масса тела повысилась на 5 кг. Стул кашицеобразный, с кислым запахом, иногда зеленоватый и оранжевый. Не переносит, как и прежде, яблоки, клубнику. Но переносить стал лучше малину и персики, виноград и мандарины, помидоры и огурцы.

При осмотре: следы «заед», язык не обложен. Живот слегка болезненный в правом подреберье, слабый положительный синдром Мерфи.

Диагноз: ЭНМП, дискинезия желчевыводящих путей с эпизодами хологенной диареи. Недостаточность кардии.

Рекомендации: Ребагит – продолжать еще 3 мес. Фламин или иные желчегонные из трав – после еды 3 раза в день, постоянно. Мотилиум по 1 таблетке перед едой 3 раза в день в течение 2 нед.

Консультация 07.05.2018. Жалоб нет. Направлен на ЭГДС для биопсии СОТК на содержание дисахаридаз.

15.06.2018. Наступило восстановление кишечного пищеварения. При ЭГДС слизистая оболочка верхних отделов ЖКТ без патологии. Ферментная активность восстановилась. Рекомендовано соблюдать режим питания. При дискомфорте в животе – Мотилиум, желчегонные (регулярно с перерывами по 1–2 мес в квартал).

Таким образом, в представленных клинических наблюдениях показано стимулирующее влияние цитопротектора ребамипида (препарат Ребагит) на активность мембранных ферментов мальтазы, глюкоамилазы, сахаразы и лактазы в СОТК больных, длительно и безуспешно лечившихся по поводу СРК и других функциональных заболеваний кишечника. Для достижения клинического эффекта и вос-

становления сниженной ферментативной активности требовалось длительное, от 3 до 6 мес, применение Ребагита. Следует объяснять пациентам, что ребамипид по механизму действия не может быть отнесен к препаратам, от которых следует ожидать немедленного восстановления нарушенных функций желудка и кишечника. Цель назначения ребамипида – достижение восстановления активности ферментов в СОТК, требующее длительного приема препарата. Как показали наши исследования, для достижения такого эффекта требуется от 3 до 6 мес.

Заключение

Таким образом, у больных с СРК и другими функциональными заболеваниями кишечника причиной клинической симптоматики может служить низкая активность мембранных ферментов. В таких случаях у них может быть установлен не синдромный, а нозологический диагноз – ЭНМП.

Основными клиническими признаками ЭНМП являются:

- связь симптомов с пищевой непереносимостью;
- факторы, способные повреждать СОТК и, следовательно, подавлять активность мембранных ферментов (ОКИ, НПВП, антибиотики, цитостатики и др.);
- клиничко-лабораторные коррелятивные связи симптомов с активностью ферментов;
- возможность ремиссии и выздоровления под влиянием фармакологических агентов, повышающих активность ферментов и восстанавливающих структуру мембраны энтероцитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/Reference

1. Ensari A, Marsh M. Exploring the villus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018; 11 (3): 181–90.
2. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract—revisited. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49 (6): 681–9.
3. Torrente F, Ashwood P, Day R et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 375–82.
4. Williams BL, Hornig M, Buie T et al. Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLoS One* 2011; 6 (9): e24585. DOI: 1371/journal.pone.0024585
5. König J, Wells J, Cani P et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Translation Gastroenterol* 2016; 7: e196.
6. https://meduniver.com/Medical/Physiology/funkcii_plotnix_kontaktov_kishechnika.html MedUniver
7. Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol* 2016; 51 (8): 768–78.
8. Сафонова Е.А., Парфенов А.И., Мазо В.К. и др. Сравнительная оценка нарушений проницаемости кишечника при органических и функциональных заболеваниях. *Рос. гастроэнтерологический журн.* 2000; 4: 145–9. [Safonova E.A., Parfenov A.I., Mazo V.K. et al. Sravnitel'naia otsenka narushenii pronitsaemosti kishechnika pri organicheskikh i funktsional'nykh zabolevaniakh. *Ros. gastroenterologicheskii zhurn.* 2000; 4: 145–9 (in Russian).]
9. Bertiaux-Vandaele N. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (12): 2165–73.

10. Martínez C et al. The Jejunos of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Shows Molecular Alterations in the Tight Junction Signaling Pathway That Are Associated With Mucosal Pathology and Clinical Manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (5): 736–46.
11. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Hand Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217.
12. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019; 208 с. [Parfenov A.I. Enteropathy with impaired membrane digestion. Moscow: Medkongress, 2019; 208 p. (in Russian).]
13. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., Белая О.Ф. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (2): 39–45. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Ataulakhonov R.I., Belaia O.F. Postinfektsionnyi sindrom razdrzhenhogo kishchelnika. *Therapeutic Archive*. 2009; 81 (2): 39–45 (in Russian).]
14. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 45–52. [Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Sabel'nikova E.A. et al. Disakharidaznaia nedostatochnost' i funktsional'nye zabolevaniia kishchelnika. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4): 45–52 (in Russian).]
15. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. М.: Наука, 1989. [Frol'kis A.V. Enteric insufficiency. Moscow: Nauka, 1989 (in Russian).]
16. Метельский С.Т. Транспортные процессы и мембранное пищеварение в слизистой оболочке тонкой кишки. Электрофизиологическая модель. М.: Анахарсис, 2007. [Metel'skii S.T. Transport processes and membrane digestion in the mucous membrane of the small intestine. Electrophysiological model. Moscow: Anakharsis, 2007 (in Russian).]
17. Попов В.А. Мембранное пищеварение при хирургической патологии. М.: Медицина, 1982. [Popov V.A. Membrane digestion in surgical pathology. Moscow: Meditsina, 1982 (in Russian).]
18. Богомолов П.О., Еремина Е.Ю., Тимофеева Н.М. и др. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. *РЖГГК*. 1996; 5 (3): 87–8. [Bogomolov P.O., Eremina E.Yu., Timofeeva N.M. et al. Aktivnost' pishchevaritel'nykh fermentov v bioprotatakh tonkoi kishki pri patologii ZhKT. *RZhGGK*. 1996; 5 (3): 87–8 (in Russian).]
19. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (2): 24–9. [Parfenov A.I., Sabel'nikova E.A., Belostotskii N.I. et al. Aktivnost' karbogidraz kak marker vosstanovleniia slizistoi obolochki tonkoi kishki u bol'nykh tseliakiei. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (2): 24–9 (in Russian).]
20. 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. [Parfenov A.I., Belostotskii N.I., Khomeriki, S.G. et al. Rebamidid povyshaet aktivnost' disakharidaz u bol'nykh enteropatii s narusheniem membrannogo pishchevareniia. Pilotnoe issledovanie. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 25–31 (in Russian).]
21. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J Clin Invest* 1962; 41: 3–8.
22. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. *J Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24–7.
23. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 45–52. [Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Sabel'nikova E.A. et al. Disakharidaznaia nedostatochnost' i funktsional'nye zabolevaniia kishchelnika. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4): 45–52 (in Russian).]
24. 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 Nutrition Dietet* 2011; 24: 487–95. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x
25. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2018; 16: 20–7. [Parfenov A.I., Belostotskii N.I., Dbar S.R. et al. Enteropatiiia s narusheniem membrannogo pishchevareniia. *Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya*. 2018; 16: 20–7 (in Russian).]
26. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T et al. Rebamidid: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 5S–13S.
27. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamidid 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; 43 (Suppl.): 90S–98S.
28. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamidid activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9.
29. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamidid by the human liver. *Xenobiotica* 2002; 32: 573–86.
30. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 101–9. [Maev I.V., Kazulin A.N. Novye vozmozhnosti profilaktiki raka zheludka. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4): 101–9 (in Russian).]
31. Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, Zea-Iriarte WL. Antiinflammatory effect of rebamidid enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1838–9.
32. Min H, Kim J, Lee S et al. Rebamidid prevents peripheral arthritis and intestinal inflammation by reciprocally regulating Th17/Treg cell imbalance in mice with curdian-induced spondyloarthritis. *J Transl Med* 2016; 14: 190. DOI 10.1186/s12967-016-0942-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>

Быкова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-2953>

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>

Белостоцкий Николай Игоревич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. научно-клинических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-1227>

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Ахмадуллина Ольга Валентиновна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-6761>

Звяглова Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отд-ния ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6516-7782>

Asfold I. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>

Svetlana V. Bykova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-2953>

Elena A. Sabelnikova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>

Nikolai I. Belostotskii – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-1227>

Sergei G. Khomeriki – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Olga V. Akhmadullina – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-6761>

Maria Iu. Zviaglova – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Saria R. Dbar – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6516-7782>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019