

Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения

М.А. Осадчук^{✉1}, А.М. Осадчук²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта являются одной из актуальнейших проблем в клинической практике внутренних заболеваний из-за чрезвычайно широкой распространенности, наличия тяжелых осложнений, нередко с летальным исходом, трудностей диагностики, обусловленных большим числом бессимптомно протекающих патологий и затруднениями в рациональном выборе терапии. Особого внимания заслуживают данные о том, что в период глобальной пандемии инфекция COVID-19 способна достаточно часто вызывать развитие эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта. В связи с этим представляется важным применение лекарственных средств, способных не только предупредить возникновение эрозивно-язвенных поражений и стриктур на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, но и эффективно достигать эпителизации поврежденных слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Одним из них является Ребамипид-СЗ (НАО «Северная звезда»), характеризующийся достаточно высоким профилем безопасности и эффективности. Представляется важным рассмотреть вопросы оптимизации профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений различных отделов желудочно-кишечного тракта различной этиологии с учетом возможности применения ребамипида как в составе комплексной терапии, так и изолированно.

Ключевые слова: эрозии и язвы пищеварительного тракта, клиника, диагностика, лечение, ребамипид

Для цитирования: Осадчук М.А., Осадчук А.М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения. Терапевтический архив. 2022;94(2):271–276. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376

REVIEW

Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract: optimization of diagnosis and management tactics

Mikhail A. Osadchuk^{✉1}, Alexey M. Osadchuk²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract are one of the most pressing problems in the clinic of internal diseases due to the extremely widespread prevalence, the presence of severe complications, often fatal, diagnostic difficulties due to the presence of a large number of asymptomatic pathologies and difficulties in the rational choice of therapy. Particularly noteworthy is the data that during the global pandemic of Covid-19 infection, it is capable, quite often, of causing the development of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. In this regard, it seems important to use drugs that can not only prevent the occurrence of erosive and ulcerative lesions and strictures throughout the gastrointestinal tract, but also effectively achieve epithelialization of injuries to the mucous membrane of the oral cavity, esophagus, stomach, small and large intestine. One of them is Rebamipid-CZ, which has a fairly high safety and efficacy profile. It seems important to consider the issues of optimizing the prevention and treatment of erosive and ulcerative lesions of various parts of the gastrointestinal tract of various etiologies, taking into account the possibility of using rebamipide both as part of complex therapy and in isolation.

Keywords: erosion and ulceration of the digestive tract, clinical picture, diagnosis, treatment, rebamipide

For citation: Osadchuk MA, Osadchuk AM. Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract: optimization of diagnosis and management tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):271–276. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) способны образовываться как в верхних отделах пищеварительного тракта, включая ротовую полость, пищевод и желудок, так и в нижних отделах – в тонкой и толстой кишке. Необходимо отметить, что активное применение ряда лекарственных препаратов, употребление токсических веществ, увеличение продолжительности жизни, в том числе у пациентов с тяжелой сопутствующей

патологией, способствуют появлению эрозивно-язвенных поражений различных отделов ЖКТ. Так, использование химиотерапии для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями может индуцировать развитие мукозитов полости рта, появление эрозивного гастрита и эзофагита, а также коло- и энтеропатии, сопровождающихся развитием диарейного синдрома, воспалительных и эрозивно-язвенных изменений, нередко угрожающих жизни больного [1].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-6-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-8488-9235

✉ **Mikhail A. Osadchuk**. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Alexey M. Osadchuk. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Следует отметить, что при некоторых режимах химио- и лучевой терапии поражение ЖКТ может превышать 80%. При этом тяжелые формы патологии кишечника, включая перфорации и кровотечения, могут развиваться у 20–30% больных, получающих различные формы противоопухолевого лечения [2]. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, за исключением стоматитов, достаточно часто индуцируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Приводятся данные, что до 20–50% пациентов, регулярно принимающих НПВП, могут иметь эрозивное поражение слизистой оболочки желудка [3]. Эрозивное поражение слизистой желудка также может быть связано с приемом крепкого алкоголя, воздействием желчи, бифосфонатов, фосфата натрия и прочих факторов [4].

Несмотря на имеющиеся возможности профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, общее число тяжелых осложнений в виде кровотечений и перфораций, а также смертность от них остаются высокими. При этом распространенность эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и связанных с ними кровотечений снижается, а в нижних отделах, напротив, – увеличивается, что связано с уменьшением частоты встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* и широким использованием ulcerогенных препаратов [5].

Особое внимание заслуживают данные о том, что в период глобальной пандемии COVID-19 способен вызывать поражение пищеварительной системы более чем у 50% инфицированных лиц, в том числе эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ [6]. В связи с этим представляется целесообразным внедрение в клиническую практику препаратов, обладающих достаточной эффективностью не только в терапии, но и в профилактике эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта. Одним из таких препаратов, способных как предупредить возникновение эрозивно-язвенных поражений и стриктур на всем протяжении ЖКТ, так и эффективно достигать эпителизации поврежденных слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, является ребамипид [7, 8].

Мукозит полости рта. Оптимизация тактика ведения. Мукозит полости рта сопровождается воспалением слизистой, ее эрозированием и изъязвлением, часто наблюдается у онкологических больных, получающих высокодозную лучевую терапию головы и шеи (у 85–100%), при трансплантации стволовых клеток (у 75–100%) или химиотерапии стандартной дозой для солидных опухолей (у 5–40%). Более того, совместное использование химио- и лучевой терапии у пациентов с раком головы и шеи может увеличить частоту и тяжесть орального мукозита [9].

Наиболее эффективными средствами профилактики и лечения мукозитов полости рта являются криотерапия, лазерная терапия и терапия ростковыми факторами. Однако их применение в повседневной практике нередко затруднено [10]. Внедрение ребамипида в систему профилактики и лечения мукозитов полости рта показывает обнадеживающие результаты. Приводятся данные, что у пациентов, получающих курсы лучевой терапии и принимающих ребамипид, значительно реже развивался тяжелый мукозит: у 33,3% против 83,3%, получающих плацебо ($p=0,036$) [8]. Более поздние исследования подтвердили эффективность ребамипида в профилактике развития мукозита в ответ на применение химио- и лучевой терапии. Так, при назначении раствора ребамипида время развития мукозита смещалось на более поздние сроки: $14,6 \pm 6,4$ дня для группы ребамипида и $11,2 \pm 4,4$ дня для плацебо соответственно [11].

Кроме того, тяжелый мукозит на фоне применения ребамипида развивался реже. Так, у лиц, получающих профилактическое лечение 4% раствором ребамипида, тяжелый мукозит развивался в 1,5 раза реже [12]. Средний показатель тяжести мукозита по классификации Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) в группе получающих ребамипид составил 1,97, тогда как в группе плацебо – 2,81 [13].

Эрозивно-язвенные поражения пищевода. Оптимизация диагностики и лечения. Наиболее частыми причинами эрозивно-язвенного поражения пищевода служат гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и эзофагиты, индуцированные приемом лекарственных средств. Эта группа препаратов способна напрямую повреждать слизистую пищевода или первично изменять моторику пищевода, желудка и уровень давления в нижнем пищеводном сфинктере и провоцировать развитие эзофагита [14].

Приводятся данные о том, что лекарственный эзофагит в 75,6% случаев развивается в анатомическом сужении пищевода, в средней его трети позади левого предсердия. Ряд препаратов, таких как тетрациклин, клиндамицин, эмепрония бромид, аскорбиновая кислота, сульфат железа, индуцируют развитие эзофагита, существующего непродолжительное время и проходящего после прекращения приема препарата. Число таких случаев эзофагита составляет 65,8%. Другая группа лекарственных средств, например НПВП, прежде всего ацетилсалициловая кислота (АСК), индуцирует возникновение персистирующего эзофагита с возможностью формирования язв и стриктур [15]. Эта же группа препаратов способна усугублять течение ГЭРБ. Число случаев эзофагита, ассоциированного с НПВП, составляет 21,8%. Такие препараты, как хлорид калия, сульфат хинидина и бифосфонаты, индуцируют развитие персистирующего повреждения слизистой оболочки пищевода с достаточно редким формированием стриктур [16]. Приводятся данные, что прием ряда препаратов, например нитратов, способен увеличить вероятность развития ГЭРБ практически в 5 раз [17]. Для лекарственного эзофагита характерно острое начало пищеводной симптоматики (одинофагия, дисфагия, боль в груди) в течение 2 нед от начала приема индуцирующего препарата [14]. Частота встречаемости одинофагии составляет 78,4%, боли в груди – 94,6%, дисфагии – 62,2% [18].

Наиболее эффективными средствами лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Тем не менее при их применении не всегда можно достичь ремиссии заболевания, что связано с такими дополнительными механизмами возникновения заболевания, как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, наличие желчного рефлюкса и определенный цитокиновый профиль пациента [16, 19]. В настоящее время продемонстрирован положительный эффект комплексной терапии ребамипидом с ИПП в плане лечения различных форм ГЭРБ. Так, на примере 501 пациента с рефлюкс-эзофагитом показано, что сочетанное применение 40 мг эзомепразола и 300 мг ребамипида в день достоверно более эффективно в лечении симптомов ГЭРБ по сравнению с изолированным применением эзомепразола в сроках до 4 ($p=0,011$) и более 4 ($p=0,009$) недель [20]. В отечественных клинических рекомендациях указывается на возможность комбинированной терапии ГЭРБ с применением ИПП и ребамипида в рамках лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [21].

В качестве профилактики развития лекарственного эзофагита рекомендуются перевод пациентов на жидкую форму приема медикаментов и нахождение в вертикальном

положении после приема препарата не менее 30 мин [18]. Положительный эффект ребаамипида при лечении различных форм эзофагита связан со стимуляцией синтеза простагландинов и гликопротеина в слизистой оболочке пищеварительного тракта, ингибированием активного кислорода, продукции воспалительных цитокинов и хемокинов, активности лейкоцитов в слизистой оболочке ЖКТ [22]. Так, результаты проведенного исследования показали, что терапия коррозивного эзофагита 2b–3b степени ИПП и ребаамипидом позволила в большинстве случаев избежать формирования стриктур пищевода и дисфагии по сравнению с группой лиц, получающих терапию только ИПП (47% против 5,88%; $p=0,017$) [23].

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Оптимизация диагностики и лечения. В настоящее время наблюдается снижение заболеваемости язвенной болезнью (ЯБ) и гастритом, ассоциированными с *H. pylori*. По оценкам ряда исследований, среди лиц пожилого возраста распространенность приема НПВП, включая АСК, составляет 24,7% [24]. Примерно у 1/2 из них диагностируются эрозии, а у 15–30% при эндоскопическом исследовании выявляются язвенные поражения. Осложнения в верхних отделах ЖКТ, связанные с приемом НПВП, такие как перфорация, непроходимость, кровотечение, встречаются у 3–4,5% пациентов [25]. При этом следует подчеркнуть, что в настоящее время до 20–30% язвенных поражений гастродуоденальной зоны могут носить идиопатический характер [26]. Так, в Италии доля пациентов с идиопатической ЯБ неуклонно увеличивалась с 20% в 2005 г. до 51% к концу 2015 г. Большинство идиопатических язв (80%) было локализовано в желудке, 13% – в двенадцатиперстной кишке, а у 7% пациентов верифицировались множественные язвы [27]. Следует отметить, что *H. pylori*-негативная ЯБ характеризуется рефрактерностью к проводимой терапии ИПП, наличием множественных дефектов, упорным диспепсическим синдромом и частыми осложнениями [28, 29].

При диагностике эрозивно-язвенного дефекта слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки в первую очередь должны исключаться ЯБ, ассоциированная с *H. pylori*, и НПВП-гастропатия. При постановке диагноза идиопатической ЯБ кроме наличия *H. pylori*-инфекции, приема НПВП следует исключить болезнь Крона, системный васкулит, синдром Золлингера–Эллисона, инфекционные факторы, способные вызывать ulcerogenez в гастродуоденальной зоне [30, 31].

Для лечения *H. pylori*-ассоциированной ЯБ применяют эрадикационную терапию. Отечественные клинические рекомендации свидетельствуют о том, что ребаамипид оказывает значимый эффект на заживление язв желудка (градация рекомендаций В [32]). Кроме того, ребаамипид рекомендуется включать в схемы эрадикации (градация рекомендаций А [32]). В клинических рекомендациях ребаамипид, наряду с ИПП, предложен для профилактики и лечения НПВП-гастропатии (градация рекомендаций В [33]). Использование ребаамипида в профилактике развития ЯБ, связанной с применением НПВП, более предпочтительно, чем применение мизопростол. Это связано с тем, что ребаамипид не уступает по эффективности мизопростолу в плане профилактики развития язв, значительно превосходит его в плане безопасности и купировании диспепсического синдрома [34].

В настоящее время опубликованы немногочисленные данные по использованию ребаамипида при лечении идиопатических язв и язв, связанных с редкими причинами,

которые демонстрируют эффективность ребаамипида в терапии подобных язв. В частности, терапия ребаамипидом диссекционных язв желудка была столь же эффективна, что и терапия ИПП. При этом лечение препаратом Ребаамипид-СЗ является более экономически выгодным, чем терапия ИПП, и предотвращает избыточное формирование рубцовой ткани, обеспечивая более высокое качество заживления язв [35]. В небольшом сравнительном исследовании получены данные, что монотерапия ребаамипидом различных язвенных поражений желудка была эффективна в отношении уменьшения диспепсических симптомов у таких больных. Наилучшие результаты достигнуты в группе пациентов с язвенными поражениями, связанными с приемом НПВП [36]. Приводятся данные, что применение ребаамипида позволяет достичь хороших результатов лечения воспалительного процесса и эрозий желудка как при остром, так и хроническом гастрите, купировании симптомов диспепсии у пациентов с различными заболеваниями желудка независимо от наличия *H. pylori*. Его применение особенно важно при рефрактерности к ИПП [37].

Эрозивно-язвенные поражения тонкой и толстой кишки. Оптимизация диагностики и лечения. Причинами формирования эрозивно-язвенного процесса в кишечнике являются прием НПВП, воспалительные заболевания кишечника, инфекции, энтеро- и колопатии, связанные с противоопухолевым лечением, системные васкулиты, ишемическая болезнь органов пищеварения, эозинофильный энтероколит. Однако наиболее частыми причинами эрозивно-язвенного процесса служат язвенный колит (ЯК), болезнь Крона и поражения, ассоциированные с приемом НПВП [38]. В связи с увеличением использования гастропротекторов, ИПП, а также снижением распространенности *H. pylori* частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ снижается, а из нижних отделов – увеличивается. Так, у 44–70% пациентов, принимающих НПВП, развиваются те или иные поражения тонкой кишки [39, 40]. Приводятся данные, что НПВП-энтеропатия может встречаться у 95,5% пациентов, получающих низкие дозы АСК. При этом эрозии регистрируются у 63,6% лиц, а язвы кишечника – у 45,5% пациентов [41]. Следует подчеркнуть, что на фоне регулярного приема НПВП риск колопатии превышает 14%, а при НПВП-гастропатии риск возникновения НПВП-колопатии составляет 28,6% [42].

В настоящее время не существует эффективной и безопасной стратегии, которая могла бы полностью предотвратить повреждение нижних отделов ЖКТ, связанное с приемом НПВП. Рандомизированные клинические исследования с участием здоровых субъектов подтвердили, что ребаамипид может уменьшать повреждение тонкого кишечника, вызванное НПВП [43]. Так, прием ребаамипида позволяет предупредить развитие язв и эрозий тонкого кишечника, связанных с приемом НПВП и высоких доз АСК [44]. В частности, ребаамипид показал положительный эффект против повреждения тонкой кишки [отношение шансов (ОШ) 2,70 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,02–7,16; $p=0,045$] по сравнению с группой плацебо. Средняя частота нежелательных явлений составила около 36,1% (0–70,0%), но серьезных событий не зарегистрировано. Таким образом, ребаамипид эффективен и безопасен для защиты от вызванных приемом НПВП поражений нижних отделов ЖКТ [43]. Отечественные рекомендации также предусматривают назначение ребаамипида для профилактики развития НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии (градация рекомендаций В [45]). Заслуживают внимания исследования, свидетельствующие о том, что клизмы с ребаамипидом способствуют заживлению язв толстой киш-

ки, возникших на фоне острого экспериментального колита [46, 47]. Отмечены положительный эффект ребамипида при терапии язв слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ишемическим колитом, а также значительное сокращение сроков госпитализации [48]. Проведены исследования, подтверждающие эффективность использования ребамипида в лечении ЯК. Так, применение клизм с ребамипидом позволяет достичь улучшения более чем у 90% пациентов с ЯК и более чем у 45% добиться достижения клиническо-эндоскопической ремиссии [49]. Особенно перспективным представляется использование ребамипида при стероидрезистентных и стероидозависимых формах ЯК, при которых у 80% больных удается достичь клиническо-эндоскопической ремиссии заболевания [50, 51]. Получены положительные результаты использования ребамипида при лечении болезни Крона и в профилактике ее рецидива [52]. Продемонстрирован терапевтический эффект ребамипида в плане оптимизации состава кишечной микрофлоры кишки, что может использоваться для лечения различных заболеваний кишечника, в том числе энтеро- и колитов, связанных с применением противоопухолевой химиотерапии, псевдомембранозного колита, дивертикулитов и других патологических процессов в кишечнике [53, 54]. Предполагается, что такой эффект ребамипида обусловлен усилением экспрессии α -дефенцина в слизистой кишечника, являющегося антимикробным пептидом [55, 56].

Заключение

Желудочно-кишечные кровотечения представляют собой серьезную проблему. Приводятся данные, что частота острых кровотечений из ЖКТ составляет 150 на 100 тыс. населения, смертность от них – 5–10%. При этом кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 2–5 раз чаще встречаются, чем кровотечения из нижних отделов [57]. В настоящее время отмечается относительный рост эрозивно-язвенных поражений, вызванных приемом различных препаратов, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом индекса коморбидности, снижением инфицированности *H. pylori*, высоким уровнем потребления антацидов, препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты. Отмечается увеличение числа идиопатических язв желудка. В настоящее время особую актуальность приобретает формирование эрозивно-язвенного процесса в слизистых оболочках ЖКТ под воздействием COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания. Все это заставляет ис-

кать оптимальные пути своевременной диагностики, профилактики и лечения различных болезней и состояний, сопровождающихся эрозивно-язвенным процессом в ЖКТ, с риском развития кровотечений и перфораций. В настоящее время препаратом, обладающим универсальным цитопротективным эффектом в отношении всех отделов ЖКТ, является ребамипид. Назначение препарата Ребамипид-СЗ (НПО «Северная звезда») в составе комплексной терапии и изолированно позволяет эффективно лечить и осуществлять профилактику возникновения эрозивно-язвенных процессов различной этиологии, включая идиопатические. Он относится к препаратам с хорошим профилем безопасности, способным устранять повышенную проницаемость слизистых оболочек на всем протяжении ЖКТ. Получение положительных результатов эффективности ребамипида при эрозивно-язвенных поражениях пищеварительного тракта позволит повысить качество жизни больных и уменьшить летальность от кровотечений и перфораций.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they don't have interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов
ЯБ – язвенная болезнь
ЯК – язвенный колит
RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2283-9. DOI:10.1200/JCO.2005.04.5716
2. O'Reilly M, Mellotte G, Ryan B, O'Connor A. Gastrointestinal side effects of cancer treatments. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320970354. DOI:10.1177/2040622320970354
3. Wang D, Mann JR, DuBois RN. The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 2005;128(5):1445-61. DOI:10.1053/j.gastro.2004.09.080
4. De Petris G, Caldero SG, Chen L, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to medications: an update for the surgical pathologist (part II of II). *Int J Surg Pathol.* 2014;22(3):202-11. DOI:10.1177/1066896913502230
5. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(4):439-47. DOI:10.3109/00365521.2012.763174

6. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321013
7. Дроздов В.Н., Мещеряков Ю.В., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020;(21):166-174 [Drozdov VN, Meshcheryakov YV, Serebrova SY, Shikh EV. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies. *Medical Council*. 2020;12(21):166-74 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-21-166-174
8. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res*. 2012;2(4):e3. DOI:10.5037/jomr.2011.2403
9. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol*. 2006;4(2 Suppl 1):9-13.
10. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl. 6:vi78-84. DOI:10.1093/annonc/mdr391
11. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. DOI:10.1186/s40780-019-0146-2
12. Yokota T, Ogawa T, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):314. DOI:10.1186/s12885-017-3295-4
13. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH, et al. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017;72:179-82. DOI:10.1016/j.oraloncology.2017.07.024
14. Kim SH, Jeong JB, Kim JW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994-9. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10994
15. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander M-A, et al. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):751-60. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02169.x
16. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):135-40 [Osadchuk AM, Davydkin IL, Gricenko TA, Osadchuk MA. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):135-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000228
17. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, et al. Tricyclic antidepressants and the risk of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):1870-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01320.x
18. Hasan MQ, Mondal NT, Perveen I, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics of Medication Induced Esophageal Injury. *Faridpur Med Coll J*. 2020;14(1):2-7. DOI:10.3329/fmcj.v14i1.46157
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4-12 [Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov AS, Romyanceva DE. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189084-12
20. Hong SJ, Park S-H, Moon JS, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910-6. DOI:10.5009/gnl15537
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
22. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl. 1:S3-11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9
23. Sy ML, Prieto RJ, Pang A, et al. Effectiveness of rebamipide in the prevention of esophageal stricture formation in advanced corrosive esophagitis: a prospective randomised control study. *Gut*. 2018;67(Suppl 2):A53-3. DOI:10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.118
24. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. Geriatric Gastroenterology Study Group (Società Italiana Gerontologie Geriatria). NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs Aging*. 2003;20(9):701-10. DOI:10.2165/00002512-200320090-00006
25. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:3. DOI:10.1186/s13017-019-0283-9
26. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):706-13. DOI:10.3748/wjg.v20.i3.706
27. Dore MP, Soro S, Niolu C, et al. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(11):1315-21. DOI:10.1080/00365521.2019.1679247
28. Rajabalinia H, Ghobakhlou M, Nikpour S, et al. Non-Helicobacter pylori, non-NSAIDs peptic ulcers: a descriptive study on patients referred to Taleghani hospital with upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(4):190-6.
29. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Сибряев А.А. Н. pylori-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(1):4-9 [Osadchuk MA, Osadchuk AM, Sibryaev AA. N. pylori-negative peptic ulcer: state-of-the-art. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(1):4-9 (in Russian)].
30. Wong GL-H, Wong VW-S, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2009;137(2):525-31. DOI:10.1053/j.gastro.2009.05.006
31. Chung C-S, Chiang T-H, Lee Y-C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med*. 2015;30(5):559-70. DOI:10.3904/kjim.2015.30.5.559
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
33. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
34. Kim JH, Park S-H, Cho C-S, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371-9. DOI:10.5009/gnl.2014.8.4.371
35. Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5706-12. DOI:10.3748/wjg.v19.i34.5706
36. Thong-Ngam D, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, et al. Effect of rebamipide on gastric ulcer healing caused by Helicobacter pylori and/or NSAIDs or non NSAIDs-non H. pylori. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(9):1207-12.

37. Kim GH, Lee HL, Joo MK, et al. Efficacy and Safety of Rebamipide versus Its New Formulation, AD-203, in Patients with Erosive Gastritis: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 3 Study. *Gut Liver*. 2021;15(6):841-50. DOI:10.5009/gnl20338
38. Baltes P, Steinbrück I, Brandt L, et al. Inflammatory Lesions in the Small Bowel. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1(1):241-3. DOI:10.1016/S2212-0971(13)70103-1
39. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):133-9 [Drapkina OM, Korneeva ON. Small bowel injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet therapy: Approaches to prevention and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(12):133-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168812133-139
40. Watari I, Oka S, Tanaka S, et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion*. 2014;89(3):225-31. DOI:10.1159/000358287
41. Kessler WF, Shires GT, Fahey TJ. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg*. 1997;185(3):250-4. DOI:10.1016/s1072-7515(97)00067-7
42. Балабанцева А.П., Каратеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. *Современная ревматология*. 2018;12(4):95-100 [Balabantseva AP, Karateev AE. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Mod Rheumatol J*. 2018;12(4):95-100 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
43. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991-2000. DOI:10.1007/s10620-013-2606-0
44. Guo C-G, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. *Gut Liver*. 2020;14(2):179-89. DOI:10.5009/gnl19201
45. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):177-94. DOI:10.1007/s00535-016-1166-4
46. Okayama M, Tsubouchi R, Nishio H, et al. Protective effect of intra-rectal administration of rebamipide on dextran sulfate sodium-induced rat colitis. *Digestion*. 2004;70(4):240-9. DOI:10.1159/000083716
47. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011;17(33):3802-9. DOI:10.3748/wjg.v17.i33.3802
48. Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Rebamipide enema therapy for left-sided ischemic colitis patients accompanied by ulcers: open label study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):4059-64. DOI:10.3748/wjg.14.4059
49. Makiyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study report. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2323-2329. DOI:10.1007/s10620-005-3055-1
50. Miyata M, Kasugai K, Ishikawa T, et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50 (Suppl. 1):S119-23. DOI:10.1007/s10620-005-2816-1
51. Furuta R, Ando T, Watanabe O, et al. Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(2):261-7. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04399.x
52. Rebamipide for use in prevention and treatment of crohn's disease. European patent application. Application number: 19020504.7. Bulletin 2021/13. Date of publication: 31.03.2021. Available at: <https://data.epo.org/publication-server/pdf-document/EP19020504NWA1.pdf?PN=EP3797772%20EP%203797772&iDocId=6500513&ipatch=>. pdf. Accessed: 18.09.2021.
53. Kurata S, Nakashima T, Osaki T, et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(1):20-7. DOI:10.3164/jcbs.14-67
54. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLOS ONE*. 2021;16(1):e0245995. DOI:10.1371/journal.pone.0245995
55. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):64-9. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.02.010
56. Yasuda-Onozawa Y, Handa O, Naito Y, et al. Rebamipide up-regulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Molecular Medicine Reports*. 2017;16(6):8216-22. DOI:10.3892/mmr.2017.7647
57. Kim BSM, Li BT, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):467-78. DOI:10.4291/wjgp.v5.i4.467

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2021



OMNIDOCTOR.RU