

# Эпителій-протективна́я терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей

В.И. Симаненков<sup>✉1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, О.Н. Ткачева<sup>3</sup>, С.А. Алексеенко<sup>4</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, Н.В. Бакулина<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, Д.С. Бордин<sup>2,5,6</sup>, Т.Д. Власов<sup>7</sup>, Н.М. Воробьева<sup>3</sup>, В.Б. Гриневи́ч<sup>8</sup>, И.В. Губонина<sup>8</sup>, М.Ю. Дробижев<sup>9</sup>, Н.С. Ефремов<sup>3,10</sup>, А.Е. Каратеев<sup>11</sup>, Ю.В. Котовская<sup>3</sup>, Ю.А. Кравчук<sup>8</sup>, Г.Г. Кривобородов<sup>3,10</sup>, Е.В. Кульчавеня<sup>12,13</sup>, А.М. Лила<sup>11,14</sup>, М.В. Маевская<sup>15</sup>, А.С. Некрасова<sup>1</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>15</sup>, Т.В. Попкова<sup>11</sup>, О.А. Саблин<sup>16</sup>, О.И. Соловьева<sup>1</sup>, А.Н. Суворов<sup>17</sup>, Г.Н. Тарасова<sup>18</sup>, Д.И. Трухан<sup>19</sup>, А.В. Федотова<sup>10</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>9</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;

<sup>10</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>11</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>12</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>14</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>15</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>16</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>17</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>18</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>19</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

Документ создан при поддержке Национальной медицинской Ассоциации по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ).

В 2021 г. опубликован первый национальный междисциплинарный консенсус, посвященный патофизиологическим и клиническим аспектам синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Предлагаемые рекомендации разработаны на базе этого консенсуса, тем же коллективом экспертов. Двадцать восемь положений практических рекомендаций для врачей приняты экспертным советом «дельфийским» методом. В рекомендациях с позиций медицины, основанной на доказательствах, рассмотрены такие основные группы эпителий-протективных лекарственных средств, как ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, пробиотики. Детально представлены клинико-фармакологические характеристики такого универсального эпителиопротектора, как ребамипид, действующего на преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном уровнях на всем протяжении желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** коморбидные заболевания пищеварительной системы, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, эпителий-протективная терапия, ребамипид

**Для цитирования:** Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневи́ч В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лила А.М., Маевская М.В., Некрасова А.С., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Эпителій-протективна́я терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):940–956. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Симаненков Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4193-688X

Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4007-7112

✉Vladimir I. Simanenkov. E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Sergei A. Alekseenko. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

## Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians

Vladimir I. Simanenkov<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>3</sup>, Sergei A. Alekseenko<sup>4</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>2</sup>, Natalia V. Bakulina<sup>1</sup>, Igor G. Bakulin<sup>1</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>2,5,6</sup>, Timur D. Vlasov<sup>7</sup>, Natalya M. Vorobyeva<sup>3</sup>, Vladimir B. Grinevich<sup>8</sup>, Irina V. Gubonina<sup>8</sup>, Michail Yu. Drobizhev<sup>9</sup>, Nikolay S. Efremov<sup>3,10</sup>, Andrey E. Karateev<sup>11</sup>, Yulia V. Kotovskaya<sup>3</sup>, Iurii A. Kravchuk<sup>8</sup>, Grigory G. Krivoborodov<sup>3,10</sup>, Ekaterina V. Kulchavenya<sup>12,13</sup>, Aleksander M. Lila<sup>11,14</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>15</sup>, Anna S. Nekrasova<sup>1</sup>, Elena A. Poluektova<sup>15</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>11</sup>, Oleg A. Sablin<sup>16</sup>, Olga I. Solovyeva<sup>1</sup>, Alexander N. Suvorov<sup>17</sup>, Galina N. Tarasova<sup>18</sup>, Dmitry I. Trukhan<sup>19</sup>, Anastasia V. Fedotova<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

<sup>5</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>7</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>8</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>9</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

<sup>10</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>11</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>12</sup>Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia;

<sup>13</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>14</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>15</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>16</sup>Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>17</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>18</sup>Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia;

<sup>19</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Abstract

This document was produced with the support of the National Medical Association for the Study of Comorbidities (NASC).

In 2021 the first multidisciplinary National Consensus on the pathophysiological and clinical aspects of Increased Epithelial Permeability Syndrome was published. The proposed guidelines are developed on the basis of this Consensus, by the same team of experts. Twenty-eight Practical Guidelines for Physicians statements were adopted by the Expert Council using the "delphic" method. Such main groups of epithelial protective drugs as proton pump inhibitors, bismuth drugs and probiotics are discussed in these Guidelines from the positions of evidence-based medicine. The clinical and pharmacological characteristics of such a universal epithelial protector as rebamipide, acting at the preepithelial, epithelial and subepithelial levels, throughout gastrointestinal tract, are presented in detail.

**Keywords:** comorbid diseases of the digestive system, increased epithelial permeability syndrome, epithelial protective therapy, rebamipide

**For citation:** Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV, Bakulin IG, Bordin DS, Vlasov TD, Vorobyeva NM, Grinevich VB, Gubonina IV, Drobizhev MYu, Efremov NS, Karateev AE, Kotovskaya YuV, Kravchuk IuA, Krivoborodov GG, Kulchavenya EV, Lila AM, Maevskaya MV, Nekrasova AS, Poluektova EA, Popkova TV, Sablin OA, Solovyeva OI, Suvorov AN, Tarasova GN, Trukhan DI, Fedotova AV. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(8):940–956. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523

### Введение

В начале 2021 г. опубликован первый междисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике», принятый экспертным советом Национальной медицинской

ассоциации по изучению сочетанных заболеваний и Профессиональным фондом содействия развитию медицины «Профмедфорум» [1]. Выход в свет этого фундаментального труда был позитивно встречен медицинским сообществом. В то же время его достаточно сложная и во многом

**Бакулина Наталья Валерьевна** – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Natalia V. Bakulina.** ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Бакулин Игорь Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

**Igor G. Bakulin.** ORCID: 0000-0002-6151-2021

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Dmitry S. Bordin.** ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Власов Тимур Дмитриевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-6951-7599

**Timur D. Vlasov.** ORCID: 0000-0002-6951-7599

новаторская структура, характеризующаяся интеграцией патофизиологической и клинической информации, а также значительный объем (более 150 журнальных страниц) в определенной степени затрудняли использование консенсуса в повседневной врачебной лечебно-диагностической деятельности.

Эта проблема рассмотрена на рабочем совещании экспертного совета Национальной медицинской ассоциации по изучению сочетанных заболеваний. Для ее преодоления принято решение о создании компактного документа в виде практических рекомендаций для врачей, посвященных одному аспекту синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) – эпителий-протективной терапии. Следует отметить, что в научной литературе для обозначения данной гетерогенной группы лекарственных средств часто используется термин «цитопротективная терапия». Однако в соответствии с поддерживаемой нами концепцией А. Роберт «цитопротекция» – это более широкое понятие, и предлагаемые практические рекомендации не претендуют на освещение всех аспектов глобальной проблемы цитопротективной терапии [2].

Работа над практическими рекомендациями проходила в несколько этапов. На первом этапе сформулированы 32 ключевых положения. Далее члены экспертного совета подготовили краткие комментарии к каждому положению, и по положениям, касающимся диагностики и лечения, дана оценка уровня убедительности рекомендаций (УУР) и уровня достоверности доказательств (УДД) [3]. После этого проведено голосование экспертов по «дельфийской»

системе с тремя вариантами ответов: полностью согласен, частично согласен, не согласен. Двадцать восемь положений, набравшие более 75% положительных голосов, и краткие комментарии к ним вошли в предлагаемый итоговый текст практических рекомендаций.

### Положение 1

**В текущем столетии абсолютное число и удельный вес пациентов с сочетанными заболеваниями увеличилось. Среди причин глобального патоморфоза основными являются: постарение населения, изменение экологии, образа жизни и характера питания, низкий социально-экономический статус.**

### Комментарии

Воздействие мультиморбидности и коморбидности на здоровье и благополучие людей, нагрузка на системы здравоохранения и влияние на экономику создали серьезную глобальную проблему общественного здравоохранения [4, 5].

Распространенность мультиморбидности среди взрослого населения в целом в странах с высоким уровнем дохода колеблется от 12,9% у лиц в возрасте 18 лет и старше до 95,1% у пожилых людей в возрасте 85 лет. Среди пациентов с заболеваниями пищеварительной системы 40% имеют коморбидную патологию [6].

Хотя распространенность мультиморбидности наиболее высока среди пожилых (старше 85 лет) людей, растущее бремя мультиморбидности среди людей трудоспособного возраста и среди групп с более низким социально-эконо-

**Воробьева Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6021-7864

**Гриневиц Владимир Борисович** – д-р мед. наук, проф., зав. 2-й каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-1095-8787

**Губонина Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. 2 каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6302-7767

**Дробижев Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. изучения образа жизни и охраны здоровья населения ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-1536-219X

**Ефремов Николай Сергеевич** – канд. мед. наук, доц., врач-уролог ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», доц. каф. урологии и андрологии ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7785-3405

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1391-0711

**Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1628-5093

**Кравчук Юрий Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. 2 каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-8347-0531

**Кривобородов Григорий Георгиевич** – д-р мед. наук, зав. отд.-ним урологии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. урологии и андрологии ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6433-4219

**Кульчавена Екатерина Валерьевна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза», рук. отд. урологии, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0001-8062-7775

**Лиля Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

**Natalya M. Vorobyeva.** ORCID: 0000-0002-6021-7864

**Vladimir B. Grinevich.** ORCID: 0000-0002-1095-8787

**Irina V. Gubonina.** ORCID: 0000-0002-6302-7767

**Michail Yu. Drobizhev.** ORCID: 0000-0002-1536-219X

**Nikolay S. Efremov.** ORCID: 0000-0001-7785-3405

**Andrey E. Karateev.** ORCID: 0000-0002-1391-0711

**Yulia V. Kotovskaya.** ORCID: 0000-0002-1628-5093

**Iurii A. Kravchuk.** ORCID: 0000-0001-8347-0531

**Grigory G. Krivoborodov.** ORCID: 0000-0001-6433-4219

**Ekaterina V. Kulchavenya.** ORCID: 0000-0001-8062-7775

**Aleksander M. Lila.** ORCID: 0000-0002-6068-3080

мическим статусом в некоторых странах вызывает особую озабоченность международного сообщества [7, 8].

## Положение 2

Одним из основных механизмов формирования коморбидности является СПЭП, сопровождающийся нарушением функций и микроструктуры эпителиальных тканей, а также воспалением различной интенсивности. Синдром повышенной проницаемости слизистых (СППС) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из вариантов СПЭП.

### Комментарии

В практическом плане целесообразно выделять 3 варианта коморбидных страданий [9]. Первый вариант – «функциональный overlap syndrome» (синдром перекреста или наложения). Наиболее частые сочетания функциональных расстройств пищеварительной системы – это функциональная диспепсия + билиарные дисфункции, функциональная диспепсия + синдром раздраженного кишечника (СРК). Второй вариант – это «функционально-органическая коморбидность» – сочетание патогенетически связанных функциональных и органических страданий, например функциональной диспепсии и эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). И третий вариант описывает ситуации «органической коморбидности». В качестве примера можно привести сочетание желчнокаменной болезни и хронического панкреатита [10].

Имеет практическое значение и деление всех коморбидных страданий на 4 группы:

- внутриорганный коморбидность [11];
- внутрисистемная коморбидность;
- межсистемная коморбидность. Примером такой коморбидности можно считать сочетание неалкогольной жировой болезни печени и атеросклероза коронарных артерий;
- внесистемная коморбидность. В качестве этого варианта коморбидности профессор N. Talley описывает сочетание функционального или органического страдания пищеварительной системы с психопатологическими синдромами [12].

К основным механизмам развития коморбидности относятся:

- общность генетических предпосылок;
- общность психологической коморбидности;
- системная висцеральная гиперсенситивность;
- общность нарушений моторики ЖКТ;
- дисбиотические расстройства;
- универсальность механизмов воспаления различной интенсивности и нарушений цитопротекции (СПЭП). Применительно к заболеваниям пищеварительной системы в качестве варианта СПЭП могут использоваться термины СППС, синдром повышенной проницаемости слизисто-эпителиального барьера (СЭБ), синдром «дырявой кишки» [1, 13].

## Положение 3

Система парацеллюлярной эпителиальной защиты в организме человека регулируется следующими основными структурами: 1 – целевые контакты (гар

**Маевская Марина Викторовна** – д-р мед. наук, проф., консультант ЛДО №3 Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8913-140X

**Некрасова Анна Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5198-9902

**Полужтова Елена Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1312-120X

**Попкова Татьяна Валентиновна** – д-р мед. наук, зав. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

**Саблин Олег Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. клин. отд. терапии и профпатологии Клиники №1, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». ORCID: 0000-0002-2597-1220

**Соловьева Ольга Ивановна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-0037-7855

**Суворов Александр Николаевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий фак-та стоматологии и медицинских технологий СПбГУ, зав. отд. молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭИ. ORCID: 0000-0003-2312-5589

**Тарасова Галина Николаевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-4054-9180

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Федотова Анастасия Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2627-0485

**Marina V. Maevskaya.** ORCID: 0000-0001-8913-140X

**Anna S. Nekrasova.** ORCID: 0000-0001-5198-9902

**Elena A. Poluektova.** ORCID: 0000-0003-1312-120X

**Tatiana V. Popkova.** ORCID: 0000-0001-5793-4689

**Oleg A. Sablin.** ORCID: 0000-0002-2597-1220

**Olga I. Solovyeva.** ORCID: 0000-0003-0037-7855

**Alexander N. Suvorov.** ORCID: 0000-0003-2312-5589

**Galina N. Tarasova.** ORCID: 0000-0003-4054-9180

**Dmity I. Trukhan.** ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Anastasia V. Fedotova.** ORCID: 0000-0002-2627-0485

junctions); 2 – десмосомы; 3 – зона адгезии (zonula adherens); 4 – плотные контакты, или зона слияния (zonula occludens).

#### **Комментарии**

Данное положение относится к базовым и описывает общий принцип построения структур, обеспечивающих соединение эпителиальных клеток между собой [14].

Описанное в положении строение межклеточных контактов подтверждается данными электронной микроскопии, на которых отчетливо видны отдельные участки повышенной плотности, где клетки соединяются между собой [15]. В терминологии могут быть иногда небольшие отличия. Так, зона адгезии в литературе также может называться «belt desmosomes» или «опоясывающие десмосомы». Ближе к апикальной поверхности эпителия всегда располагаются плотные контакты, после которых располагается зона адгезии. Порядок расположения десмосом и щелевых контактов иногда различается. Так, если в большинстве публикаций при схематичном описании межклеточных контактов самыми близкими к базолатеральной части клетки изображаются щелевые контакты, то в отдельных статьях на этой позиции описаны десмосомы [16].

#### **Положение 4**

**В эндотелии представлены те же межклеточные типы контактов, что и в эпителии, кроме десмосом. Основным белком зоны адгезии в эндотелиоцитах является тканеспецифичный сосудисто-эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин), а в плотных контактах наиболее специфичным белком является клаудин-5.**

#### **Комментарии**

Межклеточные контакты являются одним из механизмов транспорта веществ через эндотелий. Эндотелий по большинству классификаций относится к эпителиальным тканям, но имеет особое расположение и функцию. Межэндотелиальные соединения аналогичны таковым в эпителиальных тканях, но десмосомы в эндотелии не представлены [17].

Поскольку межклеточная проницаемость является для эндотелия функционально значимой, для выполнения этой функции необходимо отсутствие десмосом, которые прочно «сшивают» клетки между собой. И межэндотелиальная проницаемость реализуется за счет зоны адгезии и плотных контактов. Поэтому в регуляции проницаемости эндотелия зона адгезии вовлечена значительно больше, чем в эпителии. VE-кадгерин присутствует на всех эндотелиальных клетках всех типов сосудов [18]. VE-кадгерин считается ключевой эндотелиальной молекулой адгезии, необходимой для формирования сосудистой структуры и стабильности межклеточных связей эндотелиальной выстилки [19]. Из белков зоны плотных контактов для эндотелия наиболее значимым является клаудин-5 [20]. Увеличение проницаемости эндотелия приводит к нарушению межклеточных контактов за счет конформационных изменений VE-кадгерина в зоне адгезии. VE-кадгерин образно называют «сторожем эндотелиального барьера» [21].

#### **Положение 5**

**СПЭП играет существенную роль при всех воспалительных процессах в эпителиальных тканях и при повреждении эндотелия и является одним из ключевых механизмов внутрисистемной и межсистемной коморбидности.**

#### **Комментарии**

Хроническое воспаление ассоциировано с активацией ряда эффекторных иммунокомпетентных клеток, цитокины и медиаторы которых индуцируют альтерацию белков плотных контактов в эпителиальных и эндотелиальных тканях [22].

Показано, что фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  и некоторые другие медиаторы активируют ядерный транскрипционный фактор (NF- $\kappa$ B), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, что в свою очередь вызывает активацию киназы легких цепей миозина и других киназ. Эти процессы сопровождаются открытием плотных контактов посредством перемещения ZO-1 и окклюдина внутрь клетки [23, 24]. Сериновые протеазы, выделяемые активированными тучными клетками, приводят к активации рецепторов PAR2 в клетках эпителия кишечника, увеличивая проницаемость плотных контактов [25].

На фоне оксидативного стресса, ассоциированного с воспалительным процессом, происходит генерация большого объема активных форм кислорода, которые уменьшают экспрессию ZO-1, окклюдина и других структурных компонентов систем плотных контактов [26]. Повышение проницаемости межклеточных контактов эпителия приводит к поступлению антигенов из внешней среды (просвета кишечника) в субэпителиальное пространство и кровь, что сопровождается активацией иммунного ответа.

#### **Положение 6**

**Участие СПЭП в механизмах развития стрессогенных, аффективных расстройств и шизофрении включает нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и СППС ЖКТ. При этом ключевую роль в центральной нервной системе играет снижение экспрессии клаудина-5 и дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев цитокиновой системы. СПЭП является существенным патофизиологическим фактором, способствующим развитию (утяжелению) таких распространенных неврологических заболеваний, как болезни Альцгеймера, Паркинсона, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия.**

#### **Комментарии**

Свойственное СПЭП низкоуровневое воспаление, оксидативный стресс, активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники признаются важной частью патофизиологии большого депрессивного расстройства (депрессивной болезни, рекуррентного депрессивного расстройства). Установлена прямая связь между тяжестью СПЭП и риском суицидальных попыток у больных с рекуррентным депрессивным расстройством [27].

С формированием СПЭП связано развитие у больных психических расстройств в виде расстройства адаптации (реакций на болезнь). Для лечения указанных реакций могут использоваться лекарственные средства, прямо влияющие на эпителиальную проницаемость в ЖКТ. В качестве примера такой терапии может рассматриваться ребамипид (УУР – С, УДД – 3). Психотропные препараты также могут использоваться при психических расстройствах, сопровождающихся СПЭП, но их активность адресована лишь отдельным звеньям патогенеза рассматриваемого страдания (УУР – А, УДД – 1).

Исследования СПЭП у больных шизофренией носят пока фрагментарный характер. Однако получены данные, свидетельствующие, что СПЭП может быть одним из

существенных факторов, лежащих в основе развития этого страдания.

Сформулирована гипотеза о том, что накопление липополисахаридов может играть решающую роль в формировании болезни Альцгеймера [28]. Она основана на целом ряде экспериментальных исследований. Установлено, что СПЭП может рассматриваться в качестве одного из факторов патогенеза болезни Паркинсона [29].

Имеются данные о том, что электрическая активность кишечника может участвовать в формировании предрасположенности к эпилепсии, особенно у больных с выраженными нарушениями комплекса плотных контактов в рамках СПЭП [30].

Существуют экспериментальные доказательства того, что СПЭП способствует нарушению функционирования гематоэнцефалического барьера при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения [31].

### Положение 7

**СЭБ ЖКТ представлен тремя уровнями защиты: преэпителиальным, эпителиальным и субэпителиальным. Нарушение любого из них может привести к ухудшению барьерной функции слизистой, транслокации бактерий и токсинов из просвета ЖКТ, развитию воспаления низкой или высокой интенсивности. Медиаторы воспаления нарушают синтез муцинов и снижают экспрессию белков плотных контактов, а также, воздействуя на нервные окончания, способствуют нарушению моторики и развитию висцеральной гиперчувствительности. Именно поэтому СПЭП является облигатной составляющей патогенеза большинства функциональных и органических заболеваний пищевода, желудка и кишечника.**

#### Комментарии

При повышении проницаемости СЭБ может определяться уменьшение количества муцинов слизи в преэпителиальном слое. Так, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (ЯК) отмечается истончение слоя слизи в толстой кишке по сравнению с контрольной группой [32].

Изменение функции СЭБ на эпителиальном уровне происходит за счет нарушения экспрессии белков, участвующих в формировании плотных межэпителиальных контактов. Чаще всего нарушается экспрессия таких белков, как клаудины и окклюдин [33]. Так, у пациентов с болезнью Крона повышение проницаемости СЭБ (анализ биоптатов слизистой оболочки – СО сигмовидной кишки в камере Усиинга) в сравнении с группой контроля было связано с нарушением экспрессии белков плотных контактов окклюдина и клаудинов-5 и 8 [34].

По данным наблюдательного исследования, в которое включены 35 больных с неалкогольной жировой болезнью печени и 24 здоровых добровольца группы контроля, определялась повышенная проницаемость СЭБ (тест экскреции с мочой Cr-EDTA) за счет снижения экспрессии *zonula occludens-1* в биоптатах СО двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сравнении со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ) [35].

В субэпителиальном слое, представленном собственной пластинкой СО, содержащей нервные окончания, клетки иммунной системы и сосуды, при повышении проницаемости СЭБ развивается неспецифическое воспаление. По данным метаанализа, включавшего 305 исследований, в которых изучалось патогенетическое взаимодействие между низкоуровневым воспалением в стенке кишки и симптомами заболевания, у пациентов с СРК отмечалась повышенная инфильтрация собственной пластинки СО интра-

эпителиальными лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками, которое (воспаление) развивается в ответ на усиленное воздействие патогенных микроорганизмов [36].

### Положение 8

**Изменение состава кишечной микробиоты и ее транслокация вносят значительный вклад в развитие СППС в ЖКТ. Развитие СПЭП любого генеза в пищеварительной системе отражается на качественном и количественном составе микробиоты.**

#### Комментарии

Значение кишечной микробиоты и ее роль в поддержании барьерной функции СО детально описана в современной литературе и не вызывает сомнения [37]. Наиболее важными свойствами в этом отношении представляются способность комменсальной флоры поддерживать колонизационную резистентность эпителия, участвовать в модуляции свойств слизистого геля, влиять на формирование иммунного ответа (определяя тем самым иммунологическую реактивность или толерантность связанной со слизистыми иммунной системы), участвовать в продукции активных метаболитов, в том числе короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для нормального функционирования эпителия и усиливающих плотность межклеточных контактов за счет увеличения экспрессии образующих их белков ZO-1, ZO-2 и окклюдина [38].

Дисбиотические процессы, развивающиеся в любом локусе макроорганизма, неизменно будут сопровождаться воспалительными процессами разной степени выраженности со стороны СО, приводя к развитию СПЭП. В свою очередь СПЭП любого генеза, сопровождающийся продукцией провоспалительных цитокинов, нарушением микроциркуляции в подслизистом слое, приводит к повреждению комменсальной микрофлоры с развитием дисбиоза [39].

### Положение 9

**СПЭП развивается на базе генетических предпосылок. В роли триггеров (запускающих факторов) могут выступать различные факторы агрессии: экзогенные патогены, дисбиотические расстройств, а также аутоиммунные и метаболические нарушения. Под влиянием этих факторов возникают нарушения трансцеллюлярной и парацеллюлярной проницаемости, прежде всего в системе плотных контактов. В ЖКТ, кроме этого, происходит уменьшение слоя слизи, защищающей эпителиальный слой. В результате создаются условия для транслокации бактериальных антигенов и самих бактерий и попадания чужеродных агентов в зону субэпителиального уровня защиты. Это приводит к активации провоспалительных компонентов (тучные клетки, цитокиновая система), что замыкает порочный круг и приводит к хронизации СПЭП.**

#### Комментарий

В консенсусе, посвященном СПЭП, нами впервые сформулирована онтогенетическая концепция (парадигма) развития и течения этого синдрома [1]. Предлагаемая концепция базируется на значительном количестве патофизиологических и клинических исследований, важнейшие из которых представлены в библиографии консенсуса. В данных практических рекомендациях мы приведем лишь 10 основных положений разработанной экспертным советом концепции.

1. В основе СПЭП лежит повышение проницаемости межклеточных (парацеллюлярных) контактов, преимущественно нарушения в комплексе плотных контактов.
2. Можно выделить 3 основных механизма изменения проницаемости плотных контактов в условиях патологии: открытие, дезинтеграция и перестройка плотных контактов.
3. Нарушение проницаемости эндотелия (эндотелиальная дисфункция) включает изменения в комплексе плотных контактов.
4. Генетические факторы при развитии СПЭП выступают в роли предрасполагающих. Одним из ключевых факторов, модулирующих проницаемость плотных контактов, является белок зонулин, экспрессия которого в существенной степени генетически детерминирована.
5. В роли триггеров и модуляторов СПЭП могут выступать как внешние (экзогенные), так и внутренние (эндогенные) факторы.
6. Среди экзогенных факторов ключевую роль в изменении эпителиальной проницаемости играют изменения микробиоты и воздействие ее продуцентов (липополисахариды и короткоцепочные жирные кислоты). Наиболее ярким проявлением дисбиоза, ассоциированным со СПЭП, является избыточное содержание грамотрицательных бактерий, относящихся к *Proteobacteria*. В качестве одного из вариантов дисбиоза может рассматриваться синдром избыточного бактериального роста.
7. Патогенное действие микробных и немикробных патогенных факторов может приводить к первичному повреждению механизмов парацеллюлярной проницаемости, ключевую роль в которых играет комплекс плотных контактов с последующим вовлечением системы иммунного реагирования и развитием воспаления различного уровня (интенсивности).
8. При аутоиммунном варианте СПЭП первичный процесс развивается на уровне иммунной системы и ее цитокинового звена. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к нарушениям парацеллюлярной проницаемости, что создает условия для формирования вторичных механизмов СПЭП, включающих влияние других патогенных факторов, в том числе и из просвета кишки.
9. Целесообразно выделить метаболический вариант СПЭП. В качестве примера можно привести «уремический» вариант СПЭП или развитие СПЭП при нарушении процессов конверсии желчных кислот. К этой же категории нарушений проницаемости, с определенной долей условности, можно отнести эндотелиальную дисфункцию в условиях нарушенного липопротеинового обмена.
10. Независимо от причины первичного воздействия активация иммунной системы, выделение цитокинов и других медиаторов воспаления создают условия для формирования порочного круга, что и является ключевым механизмом хронизации СПЭП.

## Положение 10

**Выделяют прямые и непрямые (косвенные) методы оценки проницаемости эпителиальных барьеров. Прямые методы отражают непосредственную способность эпителия к переносу определенных веществ. Косвенные методы позволяют оценить уровень экспрессии отдель-**

**ных компонентов, плотных контактов. Практически все эти методы на сегодняшний день применяются только в научных исследованиях.**

### Комментарии

К прямым методам исследования относят проведение функциональных проб с применением сахаров (наиболее часто лактулоза и маннитол), радиоизотопов и полиэтиленгликоля. Наиболее распространенными являются пробы с сахарами [40] (УУР – В, УДД – 2). Проба с сахарозой отражает проницаемость стенки желудка, с лактулозой и маннитолом – тонкой кишки, с сукралозой – толстой кишки [41]. Некоторые исследования позволяют оценить проницаемость во всех отделах ЖКТ. К косвенным методам оценки относится определение уровня различных маркеров в крови, моче и кале (УУР – С, УДД – 3). Наиболее изученным маркером является зонулин, определяемый в плазме и сыворотке крови. Его повышение ассоциировано с нарушением функции СЭБ [42] (УУР – С, УДД – 3).

Недостатком нагрузочных проб является отсутствие стандартизированного состава растворов для исследования и единого протокола процедуры исследования. Для большинства непрямых методов исследования не разработаны четкие референсные границы оцениваемых показателей, что не позволяет сделать точный вывод о достоверности результатов. В связи с этим применение как прямых, так и непрямых методов исследования на данный момент затруднено в рутинной клинической практике [43].

## Положение 11

**Назначение эпителий-протективных средств базируется на клинических характеристиках заболеваний и показаниях в инструкциях к их применению. Лабораторно-инструментальная диагностика собственно СПЭП, перед назначением эпителий-протективной терапии, на данный момент не должна рассматриваться в качестве обязательной в связи с отсутствием в практическом здравоохранении стандартизированных и доступных методов оценки нарушений эпителиальной проницаемости.**

### Комментарии

Несомненно, отсутствие стандартизированных методов изучения динамики СПЭП, доступных для практических врачей, создает определенные трудности при проведении и оценке эффективности эпителий-протективной терапии.

Однако, по нашему мнению, это не создает непреодолимых препятствий к применению таких лекарственных препаратов. Для клинициста важнейшим критерием является клиническая эффективность терапии. В отдельных разделах консенсуса нами представлены многочисленные примеры позитивного влияния эпителий-протективных препаратов как на редукцию симптоматики, так и течение заболеваний, относящихся к различным висцеральным системам [1].

Не менее важным для практического врача является ориентация на показания к применению лекарственного средства, представленные в официально утвержденной инструкции по применению. В качестве иллюстрации данного положения можно привести ситуацию с терапией эндотелиальной дисфункции [44]. Хорошо изучены механизмы влияния на эндотелиальную проницаемость такого класса лекарственных средств, как статины. Однако их применение в повседневной клинической практике не требует углубленного изучения выраженности собственно эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, лечащий врач может применять лекарственные средства «по расширенным показаниям», если они включены в утвержденные Минздравом России клинические рекомендации. Например, в отдельных случаях, при описании препаратов, используемых для эрадикации *Helicobacter pylori*, в инструкциях по применению предлагается 7-дневная схема. Однако в последних клинических рекомендациях оптимальной длительностью эрадикационной терапии считается 14-дневный курс [45].

Речь не идет о противопоставлении, условно говоря, «клинических» и «лабораторно-инструментальных» критериев назначения эпителит-протективных средств. Разработка применимых в практическом здравоохранении методов диагностики (маркеров) СПЭП остается важнейшей задачей для исследователей, работающих в этой области.

### Положение 12

Выделяются следующие основные стратегии терапии коморбидных заболеваний:

- последовательная фармакотерапия;
- одновременная полиорганный полифармакотерапия;
- тактика депрескрайбинга лекарственных средств;
- применение фиксированных комбинаций лекарственных средств;
- мультитаргетная (многоцелевая, мультимодальная) терапия, которая является оптимальной стратегией при внутриорганной, внутрисистемной, межсистемной и внесистемной коморбидности. В частности, при заболеваниях ЖКТ такая терапия должна быть направлена на устранение СПЭП на всех трех структурных уровнях СЭБ и на всем протяжении пищеварительного тракта.

### Комментарии

Целью предлагаемых стратегий ведения коморбидных пациентов является оптимизация пользы, минимизация вреда и улучшение качества жизни. При этом необходимо учитывать бремя лечения, сложность и осуществимость вмешательств.

Стратегия последовательной терапии базируется на гипотезе о том, что лечение ведущего функционального расстройства приведет к редукции коморбидных страданий. Практика пока однозначно не подтвердила преимущества данной стратегии. Примером может служить клиническая ситуация сочетания неэрозивной рефлюксной болезни и *H. pylori* ассоциированной функциональной диспепсии. Показано, что эффективная эрадикация хеликобактерной инфекции у отдельных пациентов может улучшить течение синдрома диспепсии, но не устраняет проявления неэрозивной рефлюксной болезни [46] (УУР – В, УДД – 3).

Стратегия одновременной терапии всех коморбидных страданий может приводить к полипрагмазии, что еще больше усложняет лечение. Во-первых, увеличивается вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий. Во-вторых, может возникнуть необходимость в назначении дополнительных препаратов для купирования побочных эффектов полифармакотерапии (каскад назначений). В-третьих, снижается приверженность лечению.

Необходимость уменьшения лекарственной нагрузки при коморбидной патологии привела к формированию стратегии депрескрайбинга. Депрескрайбинг (от англ. *deprescribing*) – это плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства, которое потенциально может причинить вред

пациенту и/или не приносит ему пользы. Цель депрескрайбинга – снизить лекарственную нагрузку и сохранить или улучшить качество жизни [47]. Одна из возможностей уменьшения лекарственной нагрузки – применение мультитаргетных лекарственных средств [48].

Можно утверждать, что именно применение мультитаргетных (многоцелевых) лекарственных средств, воздействующих на общие звенья патогенеза коморбидных страданий, является наиболее оптимальной стратегией ведения пациентов с сочетанными заболеваниями. В данных практических рекомендациях будут рассмотрены мультитаргетные препараты, обладающие эпителит-протективными эффектами [1].

### Положение 13

Препаратами, обладающими опосредованной или избирательной эпителит-протективной активностью в гастроэнтерологии, являются: ингибиторы протонной помпы (ИПП), препараты висмута, пробиотики, урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств комплексным эпителитопротективным действием на все 3 структурных уровня защитного барьера СО и на всем протяжении ЖКТ обладает лишь ребамипид.

### Комментарии

В представленном списке перечислены лекарственные средства, клиническая эффективность которых отвечает критериям медицины, основанной на доказательствах. Особенности их эпителит-протективных эффектов далее будут рассмотрены в отдельных положениях. Следует отметить, что только ребамипид и УДХК могут рассматриваться в качестве СПЭП-редуцирующих лекарственных средств при межсистемной коморбидности [1].

### Положение 14

Позитивное влияние ИПП на СЭБ реализуется через влияние на синтез муцинов в слизистой желудка (преэпителитальный уровень защиты). Клинические исследования последних лет не позволяют исключить «класс-эффект» ИПП в отношении пре- и постэпителитальных уровней эпителитального барьера желудка и ДПК. Остается пока неясным, является ли этот эффект следствием опосредованного действия за счет снижения агрессивности внешней среды или прямым эпителит-протективным эффектом данного класса препаратов.

### Комментарии

Данные о влиянии ИПП на защитный барьер желудка гетерогенны. Так, в работах К. Yoshimura и соавт. (1996 г.) отмечалось, что применение омепразола и лансопризола угнетает продукцию муцинов в СО желудка [49]. Иные результаты получены в исследованиях с применением рабепразола, в которых показана возможность этого ИПП повышать преэпителитальную защиту, стимулируя слизеобразование в желудке и пищеводе [50]. В работе Т. Jaworski и соавт. (2005 г.) также продемонстрировано, что на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) добавление рабепразола восстанавливает секрецию муцина в желудке [51]. В исследовании 2021 г. показано, что применение такого ИПП, как пантопризол, у пациентов с функциональной диспепсией сопровождалось редукцией дуоденальной эозинофилии, уменьшением активности тучных клеток и снижением эпителитальной проницаемости [52].



Таким образом, в последние годы стали накапливаться факты, свидетельствующие о возможных цитопротективных «класс-эффектах» ИПП по отношению к СЭБ верхних отделов ЖКТ.

### Положение 15

**Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии целесообразно использовать ИПП и универсальный эпителиальный протектор ребамипид. Возможно сочетанное применение этих двух групп лекарственных средств. УУР – А, УДД – 1 (для ИПП и ребамипида).**

#### Комментарии

ИПП являются эффективным средством для профилактики и лечения НПВП-индуцированных язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований применение ИПП позволяет достоверно снизить риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанный с приемом НПВП. Отношение шансов (ОШ) вероятности заживления НПВП-индуцированных язв при использовании ИПП составляет 5,22 [53].

По данным серии исследований ребамипид снижает риск развития НПВП-индуцированных язв верхних отделов ЖКТ. Это подтверждают результаты двух рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых ребамипид 300 мг/сут не уступал по своему профилактическому действию мизопростолу 600 мкг/сут [54].

Ребамипид достоверно превосходит плацебо в плане профилактики язв верхних отделов ЖКТ, вызванных приемом комбинации низкодозовой ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Это подтверждают данные РКИ ( $n=83$ ), показавшие, что частота язв на фоне приема ребамипида и плацебо у пациентов, получавших в течение года двойную антитромботическую терапию, составила 6,7 и 27,6% ( $p=0,03$ ) [55].

Результаты РКИ свидетельствуют, что ребамипид эффективнее плацебо в отношении лечения повреждения гастродуоденальной зоны, вызванного приемом НПВП [56].

Опубликованы первый систематический обзор и метаанализ различных методов лечения желудочно-кишечных повреждений, вызванных ацетилсалициловой кислотой. Исследование показало, что сочетанная терапия ИПП и ребамипидом может считаться лучшим вариантом для лечения вызванного ацетилсалициловой кислотой желудочно-кишечного повреждения. Такая комбинация вызвала меньше побочных эффектов, чем монотерапия ИПП [57].

### Положение 16

**Для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии целесообразно использовать ребамипид. ИПП неэффективны для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. УУР – В, УДД – 4 (для ИПП), УУР – В, УДД – 2 (для ребамипида).**

#### Комментарии

Нет данных, свидетельствующих об эффективности ИПП в отношении лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Более того, имеются исследования, показывающие нарастание частоты дисбиотических нарушений при использовании ИПП у таких пациентов [58]. В отдельных работах показано, что применение НПВП в комбинации с ИПП может достоверно чаще вызывать развитие НПВП-энтеропатии в сравнении с монотерапией НПВП [59].

Применение ребамипида способствует заживлению НПВП- (в том числе связанных с приемом низкодозовой ацетилсалициловой кислоты) индуцированных эрозивно-язвенных изменений тонкой кишки. Это подтверждают данные ряда клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность ребамипида и плацебо при НПВП-энтеропатии. Применение ребамипида в течение 4–8 нед, по данным капсульной эндоскопии, достоверно снижало число НПВП-индуцированных эрозий и язв слизистой тонкой кишки в сравнении с плацебо [60]. По данным масштабного наблюдательного исследования ( $n=9133$ ), использование ребамипида в 2 раза снижает вероятность кишечных кровотечений у пациентов, регулярно принимающих НПВП (отношение рисков 0,43) [61].

Механизмы цитопротективного действия ребамипида при НПВП-индуцированных поражениях тонкой кишки изучены в клинко-экспериментальном исследовании. Показано, что ребамипид уменьшает повреждение СО тонкой кишки, вызванное таким НПВП, как диклофенак, за счет подавления сигнального пути TLR4/NF-κB и нормализации уровней ZO-1 и Claudin-1 [62].

Показано также, что ребамипид оказывает защитное действие против вызванного НПВП повреждения тонкого кишечника за счет модуляции состава микробиоты и что его улучшающий эффект распространяется также на обострение индуцированного НПВП повреждения тонкой кишки ИПП [63].

### Положение 17

**При наличии эрозивно-язвенных повреждений препараты висмута могут позитивно влиять на СПЭП в гастродуоденальной зоне. УУР – В, УДД – 3.**

**Рекомендованная в инструкциях по применению строго ограниченная по времени курсовая терапия препаратами висмута отвечает критериям безопасности: УУР – А, УДД – 1.**

#### Комментарии

В РФ из препаратов висмута в клинической практике чаще используется висмута трикалия дицитрат (ВТД). Установлено, что коллоидный висмут образует резистентную к кислоте пленку в зоне язвенного дефекта путем образования так называемых хелатных (келшневидных) соединений. Благодаря отрицательному заряду микропреципитаты висмута осаждаются на пораженных участках слизистой, имеющих из-за большого количества белков положительный заряд. Образующиеся микропреципитаты могут проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия [64].

Дозозависимое увеличение продукции PGE2 под влиянием ВТД показано в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, у больных с язвенным поражением слизистой оболочки желудка (СОЖ) после 3-недельной терапии ВТД концентрация PGE2 в слизистой антрального отдела желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой ДПК – на 47% [65]. Наряду с этим установлена способность ВТД стимулировать мембранный Ca<sup>2+</sup>-чувствительный рецептор, активируемый в норме внеклеточным Ca<sup>2+</sup> и обеспечивающий повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, MAP-киназной активности и, в итоге, пролиферацию эпителиальных клеток СОЖ [66].

Детальный анализ клинических результатов применения висмута осуществлен в метаанализе A. Ford и соавт. [67]. Относительный риск нежелательных явлений (НЯ) при использовании висмута или висмутсодержащих

схем в течение 1 мес или более по сравнению со схемой сравнения составлял 1,20 (95% доверительный интервал – ДИ 1,00–1,44). Авторы сделали вывод о безопасности и хорошей переносимости препаратов висмута. Единственным НЯ, которое происходило значительно чаще, чем в группах сравнения, был темный стул. Высокие дозы ВТД, применяемые длительное время, теоретически могут быть причиной развития энцефалопатии, однако зафиксировано очень небольшое число таких поражений центральной нервной системы. Хорошую переносимость препаратов висмута, при соблюдении рекомендуемых доз и длительности курса терапии, связывают с его низкой биодоступностью, которая составляет 0,2–0,5% принятой дозы [68].

### Положение 18

**Отдельные комменсальные бактерии и пробиотики могут способствовать поддержанию целостности кишечного барьера. Эти эффекты доказаны только для некоторых пробиотических штаммов. УУР – А, УДД – 2.**

#### Комментарии

Установлено, что пробиотики могут способствовать редукции СПЭП за счет модуляции парацеллюлярной проницаемости и позитивного влияния на состояние энτερальной иммунной системы [69]. Результаты метаанализа свидетельствуют, что под влиянием терапии пробиотиком происходит достоверное снижение уровня зонулина в сыворотке крови. Показано также позитивное влияние пробиотиков на клаудиновое звено СПЭП [69, 70]. Позитивное влияние пробиотиков на СПЭП связывают с действием короткоцепочечных жирных кислот и связанных с микроорганизмами молекулярных структур, которые могут быть распознаны толл-подобными рецепторами [71].

Позитивное влияние на состояние кишечного барьера и компоненты плотных контактов в экспериментальных и клинических исследованиях пока установлено для следующих пробиотических штаммов: *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114001, *Streptococcus thermophilus* ATCC19258, *L. acidophilus* ATCC4356, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624, *L. plantarum* MB452, *L. plantarum* WCFS1, *L. plantarum* CGMCC №1258 [72].

### Положение 19

**НЯ при применении пробиотиков и фекальной трансплантации по показаниям и в соответствии с рекомендуемыми технологиями являются редкими и очень редкими. Они включают: инфекционные процессы, чрезмерную метаболическую активность, чрезмерную иммуномодуляцию, перенос генов. УУР – А, УДД – 1.**

#### Комментарии

Многолетний опыт применения пробиотиков демонстрирует достаточную безопасность этих средств [73]. В литературе описаны единичные случаи возникновения побочных эффектов при применении пробиотиков: инфекционные процессы, вызванные пробиотическими штаммами (бактериемия, абсцессы), чрезмерная метаболическая активность, чрезмерная иммуномодуляция, перенос генов антибиотикоустойчивости. Все описанные случаи имели место у ослабленных пациентов с выраженной иммуносупрессией. В ряде метаанализов достоверно продемонстрировано, что пробиотические культуры безопасны при адекватном их применении, а НЯ регистрируются не чаще, чем в группах плацебо [74, 75].

Иначе обстоят дела с трансплантацией фекальных масс. В метаанализе, выполненном S. Wang, опубликованы данные о достаточно высокой (до 30%) частоте осложнений фекалотрансплантации. Осложнения характеризовались развитием как симптоматики в виде тошноты, рвоты, диареи, интоксикации (лихорадки), запора и абдоминалгии, так и конкретных нозологических форм: аппендицита, инфекции мочевыводящих путей, цитомегаловирусного колита [76]. В декабре 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США опубликовало предупреждение о риске развития серьезных нежелательных реакций фекалотрансплантации – передачи патогенных микроорганизмов. Можно констатировать, что, в отличие от терапии пробиотиками, трансплантация фекальных масс характеризуется меньшей безопасностью [77].

### Положение 20

**Плейотропные эффекты УДХК включают прямое мембраностабилизирующее действие в отношении эпителиоцитов, а также снижение агрессивного воздействия токсичных желчных кислот на СО верхних отделов ЖКТ, что позволяет включать данное лекарственное средство в терапию ГЭРБ, пищевода Барретта, синдрома диспепсии и ЯК. УУР – Б, УДД – 2.**

#### Комментарии

Нарушение равновесия звеньев контура «кишечник–печень» является важным фактором в развитии и прогрессировании многих заболеваний пищеварительной системы. На функционирование данного контура влияют состав кишечного микробиома, состояние кишечного барьера, бактериальная транслокация и метаболизм желчных кислот [78].

Бактериальный метаболизм УДХК предотвращает цитокининдуцированный апоптоз эпителия кишечника и способствует поддержанию барьерной функции [79]. УДХК способна защищать от разрушения кишечный барьер, способствуя миграции энтероцитов через опосредованные рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и циклооксигеназой-2-зависимые механизмы. Установлено, что УДХК усиливает экспрессию нескольких важных структурных белков плотных соединений, включая молекулу адгезии соединений, окклюдин и клаудин-4 [80].

Показана клиническая эффективность УДХК при ряде заболеваний, сопровождающихся СПЭП: это «некислые» варианты ГЭРБ и пищевод Барретта [81, 82]. В рандомизированном исследовании установлено, что симптомы функциональной диспепсии в группе, получавшей УДХК, значительно уменьшились через 2 мес по сравнению с исходным уровнем и показателями в контрольной группе [83].

Установлено, что при воспалительных заболеваниях кишечника УДХК редуцирует нарушение проницаемости кишечного барьера и способствует восстановлению слоя слизи в толстой кишке [84]. В рандомизированном исследовании показано, что УДХК в сочетании с месалазином может обеспечить значительно лучший терапевтический эффект, чем монотерапия месалазином. Лечебные эффекты УДХК при ЯК могут быть также связаны с модифицирующим влиянием на микробиоту толстой кишки. У пациентов, находящихся на длительном (3 года) лечении УДХК, наблюдались изменения состава микробиоты кишечника, и в частности повышение содержания *Faecalibacterium prausnitzii* [85].

### Положение 21

**Из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным**

**позитивным воздействием на барьерную функцию ЖКТ на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном). УУР – Б, УДД – 2.**

#### **Комментарии**

Лечебные эффекты ребамипида реализуются на всех трех структурных уровнях СЭБ, а также на всем протяжении ЖКТ [86]. На преэпителиальном уровне ребамипид устраняет дефицит слизи за счет восстановления популяции бокаловидных клеток [87], нормализует качественный и количественный состав слизи за счет увеличения экспрессии генов, ответственных за синтез различных фракций слизи [88], препятствует адгезии *H. pylori* и других патогенных микроорганизмов к слизистой [89]. На эпителиальном уровне ребамипид сохраняет и восстанавливает белки плотных контактов эпителиоцитов, независимо от вида повреждающего фактора, в пищеводе, желудке и кишечнике, нормализует процессы естественного обновления эпителиоцитов [90]. На постэпителиальном уровне ребамипид восстанавливает кровоток в подслизистом слое, регулирует воспалительный ответ (подавляет активности нейтрофилов, снижает продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-8, влияя на экспрессию циклооксигеназы-2 и индуцирует оптимальный уровень цитопротективных простагландинов) [91].

#### **Положение 22**

**Курсовая терапия ребамипидом как приводит к редукции клинической симптоматики, так и позитивно влияет (модифицирует) на течение ряда заболеваний пищеварительной системы. УУР – Б, УДД – 2.**

#### **Комментарии**

Как показано в ряде исследований, ребамипид не обладает прямым и непосредственным симптомредуцирующим действием, как, например, спазмолитики или антациды. Так, при разовом применении он не устраняет синдром эпигастральной боли у пациентов с функциональной диспепсией [92]. В то же время на примере ГЭРБ и синдрома диспепсии можно утверждать, что курсовая терапия данным лекарственным средством приводит к ускоренному устранению клинических проявлений ряда заболеваний пищеварительной системы [93, 94].

Не менее важной особенностью клинического действия ребамипида является его способность к позитивной модификации течения заболеваний. Это проявляется в достоверном уменьшении количества последующих обострений и их тяжести [1]. Данное утверждение относится не только к заболеваниям ЖКТ, но и к такому заболеванию, как «синдром сухого глаза», а также к патологии гепатобилиарной системы.

#### **Положение 23**

**Курсовая терапия ребамипидом способствует устранению симптоматики и улучшению течения таких функциональных расстройств ЖКТ, как функциональная диспепсия и СРК. УУР – А, УДД – 1 – для функциональной диспепсии. УУР – С, УДД – 3 для СРК.**

#### **Комментарии**

Как показано в опубликованном в 2018 г. метаанализе, курсовая терапия ребамипидом способствует достоверному уменьшению выраженности симптоматики и улучшению течения как вторичной, так и функциональной

диспепсии. Ребамипид может быть базовым компонентом терапии как синдрома эпигастральной боли, так и постпрандиального дистресс-синдрома [95].

Наличие СПЭП и низкоуровневого воспаления при СРК показано в ряде исследований. Выявлена повышенная в сравнении с группой контроля проницаемость толстой кишки, нормальная проницаемость желудка и тонкой кишки в сравнении с контролем [96]. Клиническая эффективность ребамипида при СРК изучена недостаточно, хотя нужно отметить, что в настоящее время такие исследования проводятся в ряде отечественных клиник. Из уже опубликованных на момент выхода в свет этих практических рекомендаций работ можно привести данные, приведенные в первой публикации по исследованию СОКРАТ (Синдром повышенной проницаемости слизистой при функциональных и органических заболеваниях Толстой кишки), выполняемому в Санкт-Петербурге [97]. Исследование носит моноцентровый рандомизированный сравнительный проспективный характер. Анализ динамики клинической симптоматики позволяет утверждать, что курсовая терапия СРК ребамипидом приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, редукции констипации и повышению качества жизни больных. Результаты проспективного наблюдения свидетельствуют, что эпителий-протективная терапия ребамипидом не только обладает симптомредуцирующим действием, но и позитивно влияет на течение СРК. У пациентов с СРК показана более высокая клиническая эффективность ребамипида по сравнению с ВТД.

#### **Положение 24**

**Ребамипид обладает доказанной клинической эффективностью при таких органических заболеваниях пищеварительной системы, как ГЭРБ, вторичная диспепсия, хронические гастриты и язвенная болезнь, НПВП-индуцированные поражения ЖКТ, ЯК. Курсовая терапия ребамипидом способствует редукции симптоматики и позитивно влияет на течение данных заболеваний.**

#### **Комментарии**

Комбинация ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. Применение ребамипида у пациентов с ГЭРБ оправдано ввиду наличия у этого препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных этапов патогенеза заболевания, существенно увеличивающего эффективность лечения ГЭРБ [98]. УУР – Б, УДД – 3.

Ребамипид в рандомизированных контролируемых исследованиях приводил к достоверному регрессу морфологических признаков воспалительных процессов в СО желудка при хроническом гастрите [99]. УУР – Б, УДД – 2.

Ребамипид применяется у пациентов с язвенной болезнью желудка с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образуемого рубца [100]. УУР – В, УДД – 2.

Как уже сказано, эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии доказана у пациентов с различными заболеваниями, требующими постоянной терапии НПВП [101, 102]. УУР – А, УДД – 1.

Эффективность ребамипида при использовании в виде клизм установлена в отдельных проспективных исследованиях у пациентов с дистальным ЯК [103]. УУР – С, УДД – 3.

## Положение 25

**Ребамипид повышает эффективность схем эрадикации *H. pylori* при его использовании в качестве средства адъювантной (дополнительной) терапии. УУР – А, УДД – 1.**

### Комментарии

Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка, а также снижает активность NF- $\kappa$ B и продукцию ИЛ-8, индуцированную микрорганизмом [104].

Преимущества добавления ребамипида в схемы эрадикационной терапии оценены в двух метаанализах. В метаанализе 6 РКИ (611 пациентов) включение ребамипида в состав эрадикационной терапии повысило ее эффективность до 73,3% против 61,4%. ОШ успешной эрадикации при назначении ребамипида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53). При этом частота развития побочных эффектов не отличалась от схемы сравнения (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300;  $p=0,329$ ) [105].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых рекомендовали включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в качестве средства, повышающего ее эффективность [45].

## Положение 26

**Ребамипид может рассматриваться в качестве средства эпителиопротективной канцеропревенции. Доказаны канцеропреентивные эффекты препарата по отношению к развитию злокачественных новообразований верхних отделов ЖКТ. УДД – 2, УУР – В.**

### Комментарии

Ребамипид может приводить к уменьшению воспаления, снижать выраженность кишечной метаплазии и дисплазии легкой степени, а также снижать выраженность хронического воспаления при длительной терапии после эрадикации *H. pylori*, что может иметь канцеропротективный эффект против рака желудка (РЖ) [106]. Терапия ребамипидом приводит к уменьшению атрофии в антральном отделе желудка и выраженности кишечной метаплазии у пациентов после эндоскопической резекции желудочной дисплазии и ранней стадии РЖ [107].

Отмечено повышение восприимчивости к противоопухолевым препаратам на фоне приема ребамипида. Также показано, что ребамипид способен активировать Smad-сигнальный путь (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) и стимулировать экспрессию Cdk ингибитора p21, оказывая антипролиферативный эффект на раковые клетки в желудке [108]. В эпидемиологическом исследовании показано, что прием ребамипида ассоциируется с уменьшением случаев РЖ у пациентов с высоким риском его развития [109, 110]. Безрецидивная выживаемость в группах с высокой и низкой дозами ребамипида составила более 98%. При этом выявлена дозозависимость канцеропреентивного действия ребамипида [111].

## Положение 27

**Включение ребамипида в комплексную терапию пациентов с гастроинтестинальными формами COVID-19 ускоряет редукцию клинической симптоматики и улучшает прогноз заболевания. УУР – D, УДД – 4.**

## Комментарии

Ребамипид способствует восстановлению защитного барьера СО дыхательных путей, снижает выраженность воспалительных реакций в легких за счет подавления активации эпидермального фактора роста, уменьшения уровня провоспалительных цитокинов, а также обеспечивает сохранение альвеолярного и мышечных слоев.

В свою очередь течение инфекции SARS-CoV-2 сопряжено с повреждением СО ЖКТ, нарушением проницаемости барьера СО и взаимодействия оси «кишечник–легкие». Указанные механизмы оказывают негативное влияние на прогноз заболевания, что полагает необходимость использования средств нормализации барьерной функции (ребамипида) у пациентов с COVID-19 и гастроэнтерологическими проявлениями/хроническими заболеваниями ЖКТ.

Данные пилотного рандомизированного одноцентрового исследования ребамипида (Ребагит, 100 мг 3 раза в день 8 нед) у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями новой коронавирусной инфекции ( $n=60$ ) показали хорошую переносимость препарата, достоверно больший объем и скорость регрессии проявлений абдоминального болевого синдрома, диспепсии (метеоризма), лучшие показатели качества жизни у больных, принимавших ребамипид, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Применение ребамипида ассоциировалось с уменьшением концентрации зонулина в сыворотке крови в 1,8 раза, в кале – в 2 раза, фекального кальпротектина – в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ( $p<0,05$ ), тогда как в группе сравнения значимой динамики не отмечено. Наиболее выраженное снижение показателей на фоне терапии установлено у пациентов с заболеваниями органов ЖКТ в анамнезе и в возрасте старше 50 лет [112, 113].

## Положение 28

**В рекомендуемых дозах курсовая терапия ребамипидом характеризуется высоким профилем безопасности. УУР – А, УДД – 1.**

### Комментарии

Ребамипид широко используется в Японии с 1990 г. Препарат всасывается в основном из проксимального отдела тонкой кишки, а его период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 2 ч. Для достижения терапевтического эффекта у пациентов требуется прием ребамипида 3 раза в день. Рекомендуемая в инструкции по применению разовая доза – 100 мг.

Ребамипид не оказывает ингибирующего действия на метаболизм, катализируемый основными изоферментами СУР P450. Показано, что лекарственные взаимодействия с изоферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме ряда других лекарств, принимаемых одновременно с ребамипидом [114].

Показано, что при лечении ребамипидом 10 047 пациентов НЯ, включая патологические изменения в лабораторных показателях, отмечены у 0,54% участников. Из 3035 пациентов старше 65 лет нежелательные реакции зарегистрированы у 0,59%. К ним относились в основном желудочно-кишечные симптомы, такие как запор, диарея, тошнота, метеоризм. Спектр и частота побочных реакций достоверно не отличалась в разных возрастных группах [115].

Имеются данные в отношении лечения ребамипидом в стандартной дозе в течение 26 нед больных хроническим гастритом. Из 180 больных, включенных в исследование, 177 завершили его успешно. Непрерывный прием ребамипида 100 мг 3 раза в день в течение года после завершения

успешного курса эрадикации *H. pylori* у больных с хроническим воспалением желудка не сопровождался развитием НЯ.

Ребамипид безопасен при лечении НПВП-индуцированной энтеропатии в тройной дозе 300 мг 3 раза в день в течение 8 нед и в стандартной дозе 100 мг 3 раза в день в течение 12 нед для профилактики осложнений на фоне длительного приема НПВП в группе высокого риска. При этом суммарный балл выраженности гастроэнтерологических симптомов по сравнению с мизопростолом 200 мг 3 раза в день был ниже в группе ребамипида.

Показана возможность дозозависимого эффекта ребамипида в первичной и вторичной профилактике РЖ. Средняя кумулятивная доза введенного ребамипида составляла 9000 мг на пациента. По результатам общенационального популяционного ретроспективного когортного исследования (Южная Корея) с участием 45 460 пациентов высокого риска, перенесших эндоскопическую резекцию при ранних новообразованиях желудка, влияния высокой дозы ребамипида в течение 2 лет приема на частоту НЯ не отмечено [116].

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing 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

ВТД – висмута трикалия дицитрат  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИЛ – интерлейкин  
ИПП – ингибитор протонной помпы  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
НЯ – нежелательные явления  
ОШ – отношение шансов  
РЖ – рак желудка  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СО – слизистая оболочка  
СППС – синдром повышенной проницаемости слизистых  
СПЭП – синдром повышенной эпителиальной проницаемости  
СРК – синдром раздраженного кишечника  
СЭБ – слизисто-эпителиальный барьер  
УДД – уровень достоверности доказательств  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
УУР – уровень убедительности рекомендаций  
ЯК – язвенный колит  
NF-κB – ядерный транскрипционный фактор  
VE-кадгерин – тканеспецифичный сосудисто-эндотелиальный кадгерин

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt. 1):761.
- Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;4(10):10-24 [Andreeva N, Rebrova O, Zorin N, et al. Systems for Assessing the Reliability of Scientific Evidence and the Grades of Recommendations: Comparison and Prospects for Unification. *Meditsinskii tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012;4(10):10-24 (in Russian)].
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):4-9 [Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):4-9 (in Russian)].
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- Kadambi S, Abdallah M, Loh KP. Multimorbidity, Function, and Cognition in Aging. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(4):569-84. DOI:10.1016/j.cger.2020.06.002
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56 [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5-117 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap

- syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5-117 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
10. Black CH, Drossman D, Talley N, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396(10263):1664-74. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32115-2
  11. Richardson WS, Doster LM. Comorbidity and multimorbidity need to be placed in the context of a framework of risk, responsiveness, and vulnerability. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):244-6. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.10.020
  12. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41-8. DOI:10.14309/ajg.0000000000000485
  13. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):261-3. DOI:10.14740/gr1053w
  14. Kierszenbaum AL, Tres LL. Epithelium. Cell biology. In: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Fifth Ed. Elsevier, 2020.
  15. Ramena Y, Ramena G. Cell-Cell Junctions and Epithelial Differentiation. 2018;2:1111.
  16. Shashikanth N, Yeruva S, Ong MLD, et al. Epithelial Organization: The Gut and Beyond. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1497-518. DOI:10.1002/cphy.c170003
  17. Dejana E, Bazzoni G, Lampugnani MG. Vascular Endothelial (VE)-Cadherin: Only an Intercellular Glue? *Exp Cell Res*. 1999;252(1):13-9. DOI:10.1006/excr.1999.4601
  18. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*. 2004;84(3):869-901. DOI:10.1152/physrev.00035.2003
  19. Duong CN, Vestweber D. Mechanisms Ensuring Endothelial Junction Integrity Beyond VE-Cadherin. *Front Physiol*. 2020;11:519. DOI:10.3389/fphys.2020.00519
  20. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1):3. DOI:10.1186/s12987-019-0123-z
  21. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Circ Res*. 2017;120(1):179-206. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.306534
  22. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217. DOI:10.1007/164\_2016\_107
  23. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, et al. TNF- $\alpha$  Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- $\alpha$  Axis Activation of the Canonical NF- $\kappa$ B Pathway. *Am J Pathol*. 2016;186(5):1151-65. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.12.016
  24. Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258(1):34-42. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06526.x
  25. Jacob C, Yang PC, Darmoul D, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem*. 2005;280(36):31936-48. DOI:10.1074/jbc.M506338200
  26. Gangwar R, Meena AS, Shukla PK, et al. Calcium-mediated oxidative stress: a common mechanism in tight junction disruption by different types of cellular stress. *Biochem J*. 2017;474(5):731-49. DOI:10.1042/BCJ20160679
  27. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(2):185-93. DOI:10.1111/acps.12978
  28. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease – a Critical Review. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1841-51. DOI:10.1007/s12035-018-1188-4
  29. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:104-7. DOI:10.1016/j.parkreldis.2018.02.022
  30. Nikiforova AS. Stress-induced gastrointestinal motility is responsible for epileptic susceptibility. *Med Hypotheses*. 2014;82(4):442-51. DOI:10.1016/j.mehy.2014.01.020
  31. Crapser J, Ritzel R, Verma R, et al. Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5):1049-63. DOI:10.18632/aging.100952
  32. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, et al. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5287-94. DOI:10.3748/wjg.15.5287
  33. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):66-79. DOI:10.1111/nyas.13360
  34. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(1):61-72. DOI:10.1136/gut.2006.094375
  35. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87. DOI:10.1002/hep.22848
  36. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2242-55. DOI:10.3748/wjg.v22.i7.224
  37. Ulluwishewa D, Anderson R, McNabb W. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141(5):769-76. DOI:10.3945/jn.110.135657
  38. Zhao Y, Chen F, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):752-62. DOI:10.1038/mi.2017.118
  39. Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):639-49. DOI:10.1038/nri.2016.88
  40. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. DOI:10.3390/nu12041082
  41. Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. 2020;9(8):1909. DOI:10.3390/cells9081909
  42. De Munck TJI, Xu P, Verwijs HJA, et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(12):2906-16. DOI:10.1111/liv.14696
  43. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Залылов П.К., и др. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(1):20-30 [Iakupova AA, Abdulkhakov SR, Zalyalov RK, et al. Intestinal Permeability Assays: a Review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(1):20-30 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30
  44. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. DOI:10.1124/pharmrev.120.000096
  45. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
  46. Prados-Torres A, Cura-González ID, Prados-Torres JD, et al. MULTIPAP Study: Improving healthcare for patients with multimorbidity. *Br J Gen Pract*. 2020;70(Suppl. 1):bjgp20X711257. DOI:10.3399/bjgp20X711257

47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):7-18 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):7-18 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
48. Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Соловьева О.И. Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):37-44 [Simanenkova VI, Sundukova ZR, Solovyeva OI. Complex therapy of irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):37-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753\_19.8.2.37-44
49. Yoshimura K, Delbarre SG, Kraus E, Boland CR. The effects of omeprazole and famotidine on mucin and PGE2 release in the rat stomach. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(1):111-7. DOI:10.1111/j.1365-2036.1996.tb00184.x
50. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):322-8. DOI:10.1023/a:1021983611768
51. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):357-65. DOI:10.1007/s10620-005-1611-3
52. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1521-31.e9. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.016
53. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231-41. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30037-2
54. Kim JH, Park SH, Cho CS, 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
55. 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
56. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Perknimitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1517-22. DOI:10.1111/jgh.14671
57. Zhang WT, Wang MR, Hua GD, et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:730681. DOI:10.3389/fphar.2021.730681
58. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(5):505-26. DOI:10.1111/apt.15604
59. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):809-15.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2015.10.022
60. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):239-44. DOI:10.1007/s00535-013-0805-261
61. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696. DOI:10.1038/s41598-019-48173-6
62. Xu N, Zhang C, Jing L, et al. Protective effect and mechanism of rebamipide on NSAIDs associated small bowel injury. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107136. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107136
63. 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
64. Tsang CN, Ho KS, Sun H, Chan WT. Tracking Bismuth anti-ulcer drug uptake in single *Helicobacter pylori* cells. *J Am Chem Soc*. 2011;133(19):7355-7. DOI:10.1021/ja2013278
65. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut*. 1987;28(2):201-5. DOI:10.1136/gut.28.2.201
66. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *РМЖ*. 2014;10:772 [Pahomova IG. Novye vozmozhnosti v minimizatsii riska NPVP-indutsirovannykh gastropatii. *RMZh*. 2014;10:772 (in Russian)].
67. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(48):7361-70. DOI:10.3748/wjg.14.7361
68. Bismuth Salts for Gastrointestinal Issues: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.
69. Yan F, Polk DB. Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors – Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. *Front Immunol*. 2020;11:1428. DOI:10.3389/fimmu.2020.01428
70. Ramezani Ahmadi A, Sadeghian M, Alipour M, et al. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2020;49(7):1222-31. DOI:10.18502/ijph.v49i7.3575
71. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(1):11-21. DOI:10.1007/s12602-017-9322-6
72. Shimura M, Mizuma M, Nakagawa K, et al. Probiotic-related bacteremia after major hepatectomy for biliary cancer: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):133. DOI:10.1186/s40792-021-01216-5.75
73. Zhu L, Han J, Li L, et al. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1441. DOI:10.3389/fimmu.2019.01441
74. Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. *Int J Surg*. 2020;84:69-77. DOI:10.1016/j.ijsu.2020.10.012
75. Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469-80. DOI:10.1097/MCG.0000000000001464
76. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161174. DOI:10.1371/journal.pone.0161174
77. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert – Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms, Posted 03.12.2020. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>. Accessed: 08.03.2022.
78. Blesl A, Stadlbauer V. The Gut-Liver Axis in Cholestatic Liver Diseases. *Nutrients*. 2021;13(3):1018. DOI:10.3390/nu13031018
79. Lajczak-McGinley NK, Porru E, Fallon CM, et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol Rep*. 2020;8(12):e14456. DOI:10.14814/phy2.14456

80. Wang Z, Chen J, Chen Z, et al. Clinical effects of ursodeoxycholic acid on patients with ulcerative colitis may improve via the regulation of IL-23-IL-17 axis and the changes of the proportion of intestinal microflora. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(3):149-57. DOI:10.4103/sjg.SJG\_462\_20
81. Лишук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):57-63 [Lishchuk NB, Simanenkov VI, Tikhonov SV. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(4):57-63 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789457-63
82. Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(2):G129-39. DOI:10.1152/ajpgi.00085.2014
83. Kim BT, Kim KM, Kim KN. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. DOI:10.3390/nu12051410
84. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(6):G872-81. DOI:10.1152/ajpgi.00163.2019
85. Golden JM, Escobar OH, Nguyen MVL, et al. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):G259-71. DOI:10.1152/ajpgi.00354.2017
86. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
87. Markovic M, Zur M, Dahan A, Cvijic S. Biopharmaceutical characterization of rebamipide: The role of mucus binding in regional-dependent intestinal permeability. *Eur J Pharm Sci*. 2020;152:105440. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105440
88. Kim CE, Kim YJ, Hwang MW, et al. Cevimeline-induced anti-inflammatory effect through upregulations of mucins in the ocular surface of a dry eye mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111571. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111571
89. 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
90. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, et al. Rebamipide for the improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2021. DOI:10.1007/s10620-021-07038-7
91. Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(4):877-vi. DOI:10.1016/s0889-8553(05)70218-1
92. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N, et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50-7. DOI:10.1067/mlc.2000.107303
93. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F, et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):149-53. DOI:10.3164/jcfn.10-75
94. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al. Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46-50. DOI:10.5009/gnl17078
95. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60. DOI:10.1007/s10620-017-4871-9
96. Del Valle-Pinero AY, Van Deventer HE, Fourie NH, et al. Gastrointestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome assessed using a four probe permeability solution. *Clin Chim Acta*. 2013;418:97-101. DOI:10.1016/j.cca.2012.12.032
97. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Некрасова А.С., и др. Динамика клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника на фоне применения цитопротектора ребамипида. Промежуточные результаты программы СОКРАТ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):75-82 [Simanenkov VI, Bakulina NV, Nekrasova AS, et al. Dynamics of clinical manifestations of irritable bowel syndrome against the background of cytoprotector rebamipide intake: intermediate results of the SOKRAT program. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):75-82 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov88094
98. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):98-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
99. 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
100. Liu J, Xiong Z, Geng X, Cui M. Rebamipide with Proton Pump Inhibitors (PPIs) versus PPIs Alone for the Treatment of Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Ulcers: A Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7196782. DOI:10.1155/2020/7196782
101. 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). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsarkov P, 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
102. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against non-steroidal 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
103. 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):2323-9. DOI:10.1007/s10620-005-3055-1
104. Honcharuk LM, Fediv OI, Hresko SO, et al. Analysis of long-term results of pathogenetic treatment of Helicobacter pylori-associated gastroduodenopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis. *J Med Life*. 2021;14(2):176-80. DOI:10.25122/jml-2020-0176
105. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. 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. DOI:10.3390/jcm8091498
106. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI:10.1155/2015/865146
107. Lawrance IC. Novel topical therapies for distal colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1(5):87-93. DOI:10.4292/wjgpt.v1.i5.87
108. Min DS. A Potential Efficacy of Rebamipide as Anti-gastric Cancer Drug. *J Life Sci*. 2016;26(10):1214-7. DOI:10.5352/JLS.2016.26.10.1214
109. Tanigawa T, Pai R, Arakawa T, Tarnawski A.S. Rebamipide Inhibits Gastric Cancer Cell Growth. *Dig Dis Sci*. 2007;52(1):240-7. DOI:10.1007/s10620-006-9226-x



110. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221-8. DOI:10.1159/000495288
111. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(04):365-88. DOI:10.1055/a-0859-1883
112. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
113. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2601 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2601
114. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
115. Toshikazu Y. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities Expert Rev. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586 / egh.10.25
116. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221-8. DOI:10.1159/000495288

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2022



OMNIDOCTOR.RU