



Коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости

Д.И. Трухан✉, Е.Н. Деговцов, А.Ю. Новиков

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. В англоязычной литературе для обозначения СПЭП широко используется термин «the leaky gut syndrome» («синдром протекающей или дырявой кишки»). Широко обсуждается участие СПЭП в развитии заболеваний и патологических состояний желудочно-кишечного тракта, а также патологии других органов и систем. В начале 2021 г. опубликован первый междисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике», а в 2022 г. опубликованы практические рекомендации для врачей, посвященные одному из актуальных аспектов СПЭП – эпителий-протективной терапии. Из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным позитивным воздействием на барьерную функцию желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном). В рамках представленного обзора рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, систематические обзоры, посвященные СПЭП и применению ребамипида, опубликованные в отечественной и иностранной литературе в 2022 г. Отдельно рассмотрены вопросы применения ребамипида при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, его протективное действие и способность нивелировать возможные проблемы, связанные с лекарственной терапией в аспекте повышения ее безопасности в практике интернистов (кардиолога и терапевта) и хирургов (кардиохирурга и сосудистого хирурга). Приведенные в рамках обзора данные демонстрируют коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, который принимает определенное участие в развитии заболеваний не только пищеварительной системы, но и негастроэнтерологических заболеваний, в частности патологии сердечно-сосудистой системы, что предполагает формирование новых терапевтических стратегий, применение которых позволит улучшить клинический прогноз.

Ключевые слова: синдром повышенной эпителиальной проницаемости, коморбидность, эпителий-протективная терапия, ребамипид, гастроэнтерология, кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, антитромботическая терапия, безопасность лекарственной терапии.

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Новиков А.Ю. Коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 27–35. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00186

Comorbidity of syndrome of increased epithelial permeability

Dmitry I. Trukhan✉, Evgeny N. Degovtsov, Alexander Yu. Novikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Syndrome of increased epithelial permeability is one of the most studied pathogenic syndromes in the 21st century. In the English literature, the term “the leaky gut syndrome” is widely used to refer to Syndrome of increased epithelial permeability. The participation of Syndrome of increased epithelial permeability in the development of diseases and pathological conditions of the gastrointestinal tract, as well as the pathology of other organs and systems, is widely discussed. In early 2021, the first multidisciplinary national consensus “Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice” was published, and in 2022, practical recommendations for physicians were published on one of the topical aspects of Syndrome of increased epithelial permeability – epithelial protective therapy. Of the epithelial protectors used in gastroenterology, only rebamipide has a universal positive effect on the barrier function of the gastrointestinal tract throughout its entire length and at three structural levels (preepithelial, epithelial, and subepithelial). As part of the review, experimental and clinical studies, systematic reviews on Syndrome of increased epithelial permeability and the use of rebamipide, published in domestic and foreign literature in 2022, were considered. Separately, the issues of the use of rebamipide in diseases of the cardiovascular system, its protective effect and the ability to level possible problems associated with drug therapy in terms of increasing its safety in the practice of internists (cardiologist and therapist) and surgeons (cardiac surgeon and vascular surgeon) are considered. The data presented in the review demonstrate the comorbidity of the Syndrome of increased epithelial permeability, which takes a certain part in the development of diseases not only of the digestive system, but also of non-gastroenterological diseases, in particular, the pathology of the cardiovascular system, which suggests the formation of new therapeutic strategies, the use of which will improve the clinical prognosis.

Keywords: syndrome of increased epithelial permeability, comorbidity, epithelium-protective therapy, rebamipide, gastroenterology, cardiology, cardiovascular diseases, antithrombotic therapy, drug therapy safety.

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Novikov A.Yu. Comorbidity of syndrome of increased epithelial permeability. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 27–35. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00186

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. [1–5]. В фев-

рале 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», посвященный этой актуальной проблеме, в нем всесторонне проанализированы патофизиологические, клинические и фармакотерапевтические аспекты СПЭП как одного из базовых механизмов развития патологии человека [6].

В англоязычной литературе для обозначения СПЭП широко используется термин «the leaky gut syndrome» («синдром протекающей или дырявой кишки») [7].

Повышенная кишечная проницаемость является индикатором дисфункции кишечного барьера и в настоящее время признана основным патогенным фактором воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Широко обсуждается участие СПЭП в развитии других заболеваний и патологических состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): целиакии, инфекционного энтероколита, синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, пищевой аллергии и непереносимости компонентов пищи, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других функциональных гастроинтестинальных расстройств, патологии гепатобилиарной системы (алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит – НАСГ, неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, цирроз печени) и поджелудочной железы (острый панкреатит) [4, 8–10].

Коморбидность СПЭП не ограничивается рамками пищеварительной системы. Из заболеваний других органов и систем активно обсуждается участие СПЭП в развитии сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, иммунодефицитных состояний, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной и почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, патологии сосудов сетчатки, поведенческих расстройств (депрессия, шизофрения, аутизм), синдрома хронической усталости [5, 8, 10, 11].

В 2022 г. Национальной медицинской ассоциацией по изучению сочетанных заболеваний опубликованы практические рекомендации для врачей, посвященные одному из актуальных аспектов СПЭП – эпителий-протективной терапии [12].

Многогранность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Проблема СПЭП является одной из широко изучаемых в настоящее время, поэтому в рамках представленного обзора нами рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, систематические обзоры, посвященные этой проблеме, опубликованные в отечественной и иностранной литературе в 2022 г.

Китайские ученые в своем обзоре [13] подчеркивают коморбидность СПЭП, отмечая, что большинство аутоиммунных заболеваний связаны с дисфункцией кишечного барьера (повышенной проницаемостью), которая способствует бактериальной транслокации. На примере

болезни Грейвса (диффузный токсический зоб) авторы указывают на связь этой патологии с повышенными уровнями циркулирующих биомаркеров, связанных с СПЭП и бактериальной транслокацией.

В польском обзоре [14] отмечается, что транслокация микроорганизмов и их токсичных метаболитов за пределы ЖКТ является одним из последствий СПЭП. Потеря целостности кишечного барьера из-за изменений бактериального состава, снижения уровня экспрессии белков плотных соединений (контактов) и повышенной концентрации провоспалительных цитокинов может привести к повышенной проницаемости кишечника с последующим развитием желудочно-кишечных и негастроэнтерологических заболеваний. Присутствие кишечных бактерий в стерильных тканях и отдаленных органах может вызвать повреждение из-за хронического воспаления и прогрессирования расстройств, включая не только ВЗК, патологию печени, острый панкреатит, но и изменения за пределами ЖКТ.

В обзоре исследователей из США [15] также отмечается, что попадание вредных агентов через соединения кишечного эпителия в кровоток влияет на различные органы и системы, и связывают СПЭП не только с патологией кишечника, но и с внекишечными заболеваниями, включая болезни сердца, ожирение, сахарный диабет 1-го типа.

Ученые из Индии [16] отмечают высокую распространенность коморбидных ЖКТ-расстройств и тревоги, при этом одной из причин сбоя в работе оси «кишечник–мозг» являются дисфункция кишечного барьера и его повышенная проницаемость. Авторы предполагают, что воздействие ребамипида на плотные соединительные белки (TJ), эпителиальный барьер, слизистую оболочку может сопровождаться анксиолитическим эффектом.

В клиническом исследовании немецких ученых [17] было показано нарушение кишечной проницаемости трехклеточных плотных соединений у пациентов с СРК. В биоптатах толстой кишки у пациентов с СРК с использованием импедансной спектроскопии в камерах Уссинга (Ussing chamber) оценивались состояние эпителия и барьерная функция слизистых оболочек толстой кишки. Авторы измеряли проницаемость слизистой оболочки для макромолекул, а также проводили вестерн-блоттинг для белков плотного соединения (TJ) и визуализировали их субклеточную локализацию с помощью конфокальной микроскопии. В ходе исследования была отмечена сниженная экспрессия окклюдина, приводящая к делокализации трицеллюлина из трехклеточного TJ, что способствовало увеличению проницаемости макромолекул и притоку антигена в слизистую оболочку и поддержание вялотекущего воспалительного процесса.

Итальянские исследователи [18] предполагают, что СПЭП и изменение микробиоты кишечника лежат в основе взаимосвязи между нарушением кишечного барьера, метаболическими заболеваниями и аутоиммунитетом. Японские ученые [19] отмечают, что повышенная

кишечная проницаемость способствует воздействию эндотоксинов на печень, формируя связи между печенью и тонкой кишкой в патогенезе НАЖБП и НАСГ. В обзоре испанских авторов [20] показано, что нарушенная проницаемость кишечника (СПЭП) может представлять собой предрасполагающее или усугубляющее состояние при ожирении и метаболически связанном стеатозе печени – НАЖБП.

В отечественном обзоре [21] подчеркивается важная роль СПЭП в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и НАЖБП. Авторы отмечают, что гастро- и энтеропротектор ребамипид не только устраняет повышенную эпителиальную проницаемость и действует на всех трех уровнях защиты слизисто-эпителиального барьера, но и обладает множественными плейотропными эффектами, что открывает широкие перспективы его использования при сердечно-сосудистых заболеваниях и НАЖБП.

Ребамипид – препарат мультитаргетного действия. В практических рекомендациях по эпителий-протективной терапии [12] отмечается, что 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).

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в РФ в 2016 г., – препарат Ребагит® (компания PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ [22–30]. Ребамипид был включен в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России (Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В 2021 г. ребамипид также был включен в ряд клинических рекомендаций и согласительных документов [31–35].

Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида подробно описаны в междисциплинарном Консенсусе [6] и практических рекомендациях по эпителий-протективной терапии [12]. Новые возможности терапии

ребамипидом освещены в ряде обзоров, опубликованных в 2022 г. [36–40]. Так, изучаются эффективность и безопасность ребамипида при коморбидной патологии – подагрическом и ревматоидном артритах, остеоартрите, синдроме Шегрена, бронхиальной астме, витилиго, атеросклерозе, заболеваниях почек и печени; в травматологии – для ускорения костной регенерации, в офтальмологии – для регенерации поврежденного эпителия роговицы, в онкологии – для уменьшения воспаления слизистой оболочки ротовой полости после химиолучевой терапии [36].

На 01.02.2023 в информационной базе данных PubMed насчитывается 584 публикации, включая 74 рандомизированных клинических исследования и 6 метаанализов, о молекуле ребамипида. Изучение ребамипида продолжается, и в 2022 г. были опубликованы результаты экспериментальных и клинических исследований препарата, свидетельствующие о его мультитаргетном (многоцелевом) действии.

Экспериментальные исследования ребамипида. В экспериментальном исследовании японских ученых [41] введение ребамипида облегчало выраженность преднизолон-индуцированных нарушений кишечной микробиоты у мышей, а введение ребамипида в сочетании с трансплантацией фекальной микробиоты снимало воспаление у мышей с *Enterococcus faecium*-индуцированным колитом.

В южнокорейском экспериментальном исследовании [42] лечение ребамипидом мышей, находившихся на высококалорийной диете в течение 11 нед, снижало массу тела, вес печени и уровень глюкозы в крови по сравнению с контрольными мышами и снижало резистентность к глюкозе и инсулину. Авторами было показано, что накопление жира вызывает провоспалительную активность у мышей. Применение ребамипида уменьшало распространенность воспалительных клеток, таких как макрофаги Th2, Th17 и M1, и увеличивало противовоспалительные макрофаги Treg и M2 в адипогенной жировой ткани. Кроме того, добавление ребамипида ингибировало дифференцировку адипоцитов в клеточных линиях 3T3-L1.

Китайскими учеными в экспериментальном исследовании [43] показано, что ребамипид ослабляет индуцированное алкоголем повреждение эпителиальных клеток желудка путем ингибирования стресса эндоплазматического ретикулума и активации белков, связанных с аутофагией. Применение ребамипида может снизить скорость апоптоза, существенно ингибировать активацию активного сигнального пути NF-κB, связанного с повышенной реакцией эндоплазматического ретикулума на стресс. Кроме того, ребамипид может увеличивать экспрессию сигнальных путей p-ERK и p-p38 и снимать окислительный стресс после этанолового инсульта.

Потенциальное ренопротекторное воздействие ребамипида на гентамицин-индуцированное повреждение почек у крыс, за счет модуляции SIRT1 и β-катенин-зависимых сигнальных путей, продемонстрировано в экспериментальном исследовании ученых из Египта [44].

В экспериментальной работе ученых из Южной Кореи [45] у крыс с химически индуцированным остеоартритом внутрисуставное введение ребамипида было связано с уменьшением местной и системной воспалительной реакции, уменьшением дегенерации суставов и прогрессирования артрита. In vitro при обработке хондроцитов крыс ребамипидом дозозависимо подавлялись уровни мРНК провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , матриксную металлопротеиназу (ММП)-3, ММП-13 и циклооксигеназу-2. In vivo уровни мРНК провоспалительных компонентов наиболее заметно снижались в группе животных, которым ребамипид вводился внутрисуставно.

Клинические исследования ребамипида. В проспективном рандомизированном пилотном исследовании [46], проведенном в Южной Корее, на фоне лечения ребамипидом отмечено значительное улучшение выраженности атрофии желудка (до лечения $1,870 \pm 0,932$, после лечения $1,430 \pm 0,986$; $p=0,013$) и метаплазии кишечника (до лечения $1,750 \pm 0,963$, после лечения $1,370 \pm 1,032$; $p=0,038$) в антральном отделе желудка. У пациентов без инфекции *Helicobacter pylori* наблюдалось более выраженное улучшение атрофии ($1,880 \pm 1,040$ и $1,250 \pm 0,894$; $p=0,028$) и кишечной метаплазии в антруме ($1,840 \pm 1,012$ и $1,180 \pm 0,912$; $p=0,020$) в антральном отделе.

В китайское исследование [47] были включены 360 пациентов в возрасте старше 60 лет, которые после чрескожного коронарного вмешательства получали двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут). Оценивались частота и тяжесть любого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) из верхних отделов ЖКТ и частота основных неблагоприятных сердечных событий через 6 мес после операции. Частота и выраженность ЖКК были достоверно ниже в группе, получавшей комбинированную протективную терапию рабепразолом + ребамипид (1,1% по сравнению с контрольной группой – 11,1%, $p<0,05$). Преимущества совместного применения ребамипида с ингибиторами протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний подробно рассмотрены в отечественном обзоре [48].

Результаты масштабного эпидемиологического исследования, проведенного южнокорейскими учеными [49], показали, что ребамипид может рассматриваться в качестве альтернативного гастропротекторного средства ингибиторам протонной помпы у пожилых пациентов, принимающих НПВП, при отсутствии у них дополнительных факторов риска.

В многоцентровом рандомизированном пилотном исследовании [50], проведенном также в Южной Корее, изучавшем изменения в тонком кишечнике на фоне приема НПВП с помощью капсульной эндоскопии, показана большая эффективность ребамипида по сравнению с лансопризолом в профилактике НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, при меньшем числе побочных эффектов.

Профилактическое действие ребамипида на НПВП-индуцированное повреждение нижних отделов ЖКТ наглядно демонстрирует японское исследование [51] с использованием системы отчетности о неблагоприятных событиях FDA (FAERS) и японской базы данных отчетности о неблагоприятных событиях (JADER). Так, отношение шансов (ОШ) в базе данных FAERS сообщения о неблагоприятном событии составило для НПВП локсопрофена и диклофенака 4,23 (95% доверительный интервал – ДИ 3,75–4,78) и 4,70 (95% ДИ 4,40–5,02) соответственно, а в базе JADER – 1,61 (95% ДИ 1,40–1,84) и 4,84 (95% ДИ 4,26–5,50) соответственно для локсопрофена и диклофенака. При использовании в качестве протекторной терапии ребамипида ОШ для комбинаций локсопрофен + ребамипид и диклофенак + ребамипид составили 1,15 (95% ДИ 0,88–1,51) и 1,28 (95% ДИ 0,82–2,01) для базы FAERS и 0,50 (95% ДИ 0,35–0,71) и 0,43 (95% ДИ 0,27–0,67) для базы JADER, что свидетельствует о выраженном профилактическом эффекте ребамипида на НПВП-индуцированное повреждение нижних отделов ЖКТ и его безопасность.

На безопасность применения ребамипида неоднократно указывалось в более ранних исследованиях [52]. Для коморбидных пациентов, в особенности кардиологического профиля, особенно значим метаболизм лекарственных препаратов в печени посредством системы цитохрома P450. Отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме других препаратов, одновременно используемых с ребамипидом [53].

Безопасность ребамипида подтверждена анализом 101 735 отчетов о нежелательных явлениях для препаратов, применявшихся для лечения язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в период с 2009 по 2018 г., из базы данных Корейской системы отчетности о неблагоприятных событиях (KAERS) [54]. В рамках этого анализа южнокорейские ученые отметили и низкий риск легочных побочных реакций на ребамипид по сравнению с другими препаратами, применяемыми для лечения кислотозависимых заболеваний [55].

В рамках метаанализа [56] систематизированы данные о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов. В 6 включенных контролируемых исследованиях с кумулятивной популяцией, учитывая двойные сравнения между несколькими группами (531 пациент: 273 – в группах с ребамипидом, 258 – в группах без ребамипида), обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% ДИ 86,311–93,560) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681% (95% ДИ 76,499–86,141) – у пациентов, получавших схемы эрадикации без ребамипида. Метаана-

лиз показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). В группах, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$).

В российском исследовании СОКРАТ [57] показано, что применение ребамипида у пациентов с СРК существенно уменьшает частоту и выраженность абдоминальных болей и симптомов, обусловленных констипацией, по сравнению с пациентами, принимавшими висмута трикалия дицитрат. Эффективность использования ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 8 нед в составе базовой терапии пациентов с основными функциональными гастроинтестинальными расстройствами – функциональной диспепсией (ФД) и СРК, перекресте ФД+СРК, заключалось в статистически значимом улучшении клинического состояния пациентов и достоверном снижении уровня зонулина в сыворотке крови и было продемонстрировано в исследовании, проведенном в Волгоградском государственном медицинском университете [58].

В другом российском исследовании [59] показано, что курсовое лечение хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа препаратом ребамипид (Ребагит®) в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед способствует нормализации показателей гликопротеинов нативной слизи, антирадикальной актив-

ности слизистой и полной эпителизации эрозий антрального отдела желудка.

В российском исследовании в дизайне «случай–контроль» [60] обследованы 60 пациентов в возрасте от 48 до 64 лет с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19. В группе пациентов, принимавших ребамипид, достоверно снижался уровень воспалительных маркеров (фекального кальпротектина и С-реактивного белка) по сравнению со стандартной терапией, включающей статины.

СПЭП и применение ребамипида при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Вопросы патогенетической связи нарушения кишечной проницаемости и сердечно-сосудистых заболеваний обсуждаются в большей степени в теоретическом поле [61–76]. Для реальной клинической практики интерниста (терапевта, кардиолога) и хирурга (кардиохирурга, сосудистого хирурга) актуальны вопросы лекарственной безопасности, связанные с приемом малых доз ацетилсалициловой кислоты, других антитромбоцитарных препаратов, а также варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или, как их еще называют, новых оральных антикоагулянтов, которые увеличивают кишечную проницаемость и, соответственно, повышают риск ЖКК [37].

В более ранних исследованиях ребамипид продемонстрировал свою безопасность и эффективность в профилактике повреждений слизистой оболочки

ЖКТ при приеме препаратов, повышающих риск ЖКК [77–82].

Поскольку антитромботические препараты назначают на длительный срок (как правило, пожизненно), то для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки ЖКТ от их повреждающего воздействия. В 2021 г. были опубликованы российский консенсус по снижению риска ЖКК у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [33], согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» [34], где важное место в профилактике ЖКК отведено ребамипиду.

Систематический обзор и сетевой метаанализ [83] различных методов лечения аспирином-индуцированного повреждения ЖКТ, проведенный китайскими учеными, показал, что омега-3 жирные кислоты плюс ребамипид можно считать лучшим вариантом для лечения желудочно-кишечного повреждения, вызванного ацетилсалициловой кислотой.

Актуальность проблемы профилактики ЖКК демонстрируют результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования, в котором установлена высокая частота сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, принимающих ПАОК [84], а частота назначения гастропротекторов пациентам, принимающим ПАОК, составляет всего 57,1% [85].

В отечественном обзоре [86], посвященном возможностям защиты ЖКТ при использовании ПАОК у пациентов с фибрилляцией предсердий, отмечается, что использование гастро- и энтеропротектора ребамипида

представляется целесообразным и, вероятно, патогенетически обоснованным. Авторы отмечают, что инициированное в Российском геронтологическом научно-клиническом центре рандомизированное исследование РЕГАТА предоставит дополнительную информацию по применению ребамипида у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих различные ПАОК [86].

Заключение

Приведенные данные демонстрируют коморбидность СПЭП, который принимает определенное участие в развитии заболеваний не только ЖКТ, но и негastroэнтерологических заболеваний, в частности патологии сердечно-сосудистой системы, что предполагает формирование новых терапевтических стратегий, применение которых позволит улучшить клинический прогноз.

Наличие в арсенале практического врача препарата ребамипида – Ребагит® не только позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию кислотозависимых заболеваний, в том числе НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, и других гастроэнтерологических заболеваний, но и позволяет расширить спектр его применения в реальной клинической практике – у коморбидных/мультикоморбидных пациентов, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, благодаря его протективному действию и способности нивелировать возможные проблемы, связанные с лекарственной терапией в аспекте повышения ее безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55 (10): 1512–20. DOI: 10.1136/gut.2005.085373
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 11: 799–809. DOI: 10.1038/nri2653
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: Is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1075–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Graziani C, Talocco C, De Sire R et al. Intestinal Permeability in Physiological and Pathological Conditions: Major Determinants and Assessment Modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (2): 795–810. DOI: 10.26355/eurrev_201901_1689
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384
- 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. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> [Tarasova L.V., Truhan D.I. *Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie*. 2nd edition. Saint Petersburg: SpecLit, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
- Chang J, Leong RW, Wasinger VC et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology* 2017; 153: 723–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056
- Eutamene H, Beaufrand C, Harkat C, Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12 (1): 83–90. DOI: 10.1080/17474124.2018.1378573
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252
- Трухан Д.И., Иванова Д.С. Роль и место синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребамипида. *Фарматека*. 2021; 28 (5): 115–26. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.115-126 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Role and location of increased epithelial permeability syndrome in the development of cardiovascular and bronchopulmonary diseases: theoretical and practical aspects of application of rebamipide. *Farmateka*. 2021; 28 (5): 115–26. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.115-126 (in Russian).]
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523 [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. *Practical Guidelines for Physicians*. *Terapevticheskij arhiv*. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523 (in Russian).]
- Zheng D, Liao H, Chen S et al. Elevated Levels of Circulating Biomarkers Related to Leaky Gut Syndrome and Bacterial Translocation Are Associated With Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 796212. DOI: 10.3389/fendo.2021.796212

14. Twardowska A, Makaro A, Binienda A et al. Preventing Bacterial Translocation in Patients with Leaky Gut Syndrome: Nutrition and Pharmacological Treatment Options. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (6): 3204. DOI: 10.3390/ijms23063204
15. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules* 2023; 28 (2): 619. DOI: 10.3390/molecules28020619
16. Pallar AM, Kale PP. Combinational Approaches Targeting Various Aspects Involved in Intestinal Barrier Dysfunction-Induced Anxiety. *Curr Drug Targets* 2022; 23 (11): 1085–98. DOI: 10.2174/1389450123666220428093419
17. Awad K, Barmeyer C, Bojarski C et al. Impaired Intestinal Permeability of Tricellular Tight Junctions in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Mixed Bowel Habits (IBS-M). *Cells* 2023; 12 (2): 236. DOI: 10.3390/cells12020236
18. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (23): 12836. DOI: 10.3390/ijerph182312836
19. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A et al. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (19): 11689. DOI: 10.3390/ijms231911689
20. Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M et al. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicine* 2021; 10 (1): 83. DOI: 10.3390/biomed10010083
21. Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: какая связь и что можно с этим сделать? Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 12–9. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093
[Vorob'yeva N.M., Tkachyova O.N. Syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: what is the association and what can be done about it? *Klinicheskij razbor v obshchej medicine*. 2021; 8: 12–9. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093 (in Russian).]
22. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах*. 2018; 1 (52): 26–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>.
[Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Medicinskij al'manah*. 2018; 1 (52): 26–30. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407> (in Russian).]
23. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцваниа-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89.
[Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova I.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study *Meditsinskij sovet = Medical Council*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89 (in Russian).]
24. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32.
[Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32 (in Russian).]
25. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2018; 16: 20–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164>.
[Parfjonov A.I., Belostotsky N.I., Dbar S.R. et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 16: 20–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164> (in Russian).]
26. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И. и др. НПВП индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 98–104. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385>
[Chorbinskaya S.A., Kudryavceva N.A., Stepanova I.I. et al. NPVP induced cirouanное поражение желудочно-кишечного тракта. Novye vozmozhnosti gastro- i enteroprotekcii. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2019; 4: 98–104. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> (in Russian).]
27. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастропротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–183
[Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Therapy*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–83 (in Russian).]
28. Мецеракова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология*. 2019; S3 (69): 87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355>.
[Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. Opyt primeneniya rebamipida v lechenii postlučevogo kolita. *Koloproktologiya*. 2019; S3 (69): 87. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355> (in Russian).]
29. Трухан Д.И., Чусова Н.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. *Терапия*. 2020; 8: 174–85. DOI: 10.18565/therapy.2020.8.174–185
[Truhan D.I., Chusova N.A. Syndrome of increased epithelial permeability of the intestine in real clinical practice. *Terapiya*. 2020; 8: 174–85. DOI: 10.18565/therapy.2020.8.174–185 (in Russian).]
30. Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40
[Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditsinskij sovet = Medical Council*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 (in Russian).]
31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РФНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (4): 70–99. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
[Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021; 31 (4): 70–99. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99 (in Russian).]
32. 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; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
[Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel' B.A. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117 (in Russian).]
33. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41
[Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 (in Russian).]
34. Комаров А.Л., Орлова Я.А., Панченко Е.П. и др. Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (3): 2847. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847
[Komarov A.L., Orlova Ya.A., Panchenko E.P. et al. Antitromboticheskaya terapiya v pozhilom i starcheskom vozraste: soglasovannoe mnenie ekspertov Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov i Nacional'nogo obshchestva profilakticheskoy kardiologii. *Kardiovaskul'naya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (3): 2847. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847 (in Russian).]
35. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical>
[Metodicheskie rekomendacii "Osobennosti techeniya Long-COVID infekcii. Terapevticheskie i rehabilitacionnye meropriyatija" (utverzhdenu na XVI Nacional'nom Kongresse terapevtov 18.11.2021). URL: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical> (in Russian).]

36. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Окковитый С.В. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. новые возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2022; 12 (94): 1431–7. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000 [Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Okovityj S.V. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy. *Terapevticheskij arhiv*. 2022; 12 (94): 1431–7. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000 (in Russian).]
37. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. *Фарматека*. 2022; 29 (3): 72–82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Lekarstvennaya bezopasnost' v real'noj klinicheskoy praktike: akcent na protektornuyu terapiyu. *Farmateka*. 2022; 29 (3): 72–82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82 (in Russian).]
38. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: возможности современной фармакотерапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 8 (204): 123–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132 [Turkina S.V., Stacenko M.E., Tyshchenko I.A. Syndrome of increased epithelial permeability: opportunities of current pharmacotherapy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 8 (204): 123–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132 (in Russian).]
39. Фролова А.А., Шиндина Т.С., Масловский Л.В. и др. Применение гастропротектора ребамипида в клинической практике. *Главврач*. 2022; 7: 52–58. DOI: 10.33920/med-03-2207-15 [Frolova A.A., Shindina T.S., Maslovskij L.V. et al. Primenenie gastroprotektora rebamipida v klinicheskoy praktike. *Glavvrach*. 2022; 7: 52–58. DOI: 10.33920/med-03-2207-15 (in Russian).]
40. Фролова А.А., Шиндина Т.С., Масловский Л.В. и др. Механизм действия гастропротектора ребамипида. *Главврач*. 2022; 8: 23–5. DOI: 10.33920/med-03-2208-06 [Frolova A.A., Shindina T.S., Maslovskij L.V. et al. Mekhanizm dejstviya gastroprotektora rebamipida. *Glavvrach*. 2022; 8: 23–5. DOI: 10.33920/med-03-2208-06 (in Russian).]
41. Okafuji H, Iida N, Kitamura K et al. Oral Corticosteroids Impair Mucin Production and Alter the Posttransplantation Microbiota in the Gut. *Digestion* 2022; 103 (4): 269–86. DOI: 10.1159/000522039
42. Jhun J, Moon J, Kim SY et al. Rebamipide treatment ameliorates obesity phenotype by regulation of immune cells and adipocytes. *PLoS One* 2022; 17 (12): e0277692. DOI: 10.1371/journal.pone.0277692
43. He Q, Liu M, Rong Z, Liang H et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol* 2022; 922: 174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
44. Zaky HS, Abdel-Sattar SA, Allam A, Ahmed HI. Further insights into the impact of rebamipide on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: modulation of SIR1 and β -catenin/cyclin D1 pathways. *Drug Chem Toxicol* 2022; 1–13. DOI: 10.1080/01480545.2022.2104867
45. Kim SE, Choi SJ, Park K et al. Intra-Articular Injection of Rebamipide-Loaded Nanoparticles Attenuate Disease Progression and Joint Destruction in Osteoarthritis Rat Model: A Pilot Study. *Cartilage* 2022; 13 (1): 19476035211069250. DOI: 10.1177/19476035211069250
46. 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* 2022; 67 (6): 2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
47. Jia RJ, Wang XP, Zhang ZH et al. Effect of Rabepazole and Rebamipide in the Treatment of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Associated with Dual Antiplatelet Therapy in Elderly Patients with Coronary Heart Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28: 10760296221130746. DOI: 10.1177/10760296221130746
48. Труханов А.С., Румянцева Д.Е. Ребамипид и ингибиторы протонной помпы: преимущества совместного применения. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 1 (20): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-42-51 [Truhanov A.S., Rumyantseva D.E. Rebamipide and proton pump inhibitors: benefits of combined use. *Voprosy detskoj dietologii*. 2022; 1 (20): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-42-51 (in Russian).]
49. Lee MY, Lee S, Heo KN et al. Rebamipide as a Potential Alternative Gastroprotective Agent to Proton Pump Inhibitor in Elderly Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users without Risk Factors. *Int J Gen Med* 2022; 15: 2835–45. DOI: 10.2147/IJGM.S353098
50. Oh DJ, Yoon H, Kim HS et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med* 2022; 37 (6): 1153–66. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
51. Imai T, Hazama K, Kosuge Y et al. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 2631. DOI: 10.1038/s41598-022-06611-y
52. 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
53. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
54. Jang E, Park M, Jeong JE et al. Frequently reported adverse events of rebamipide compared to other drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 7839. DOI: 10.1038/s41598-022-11505-0
55. Yang BR, Lee JY, Kim MG. The risk of pulmonary adverse drug reactions of rebamipide and other drugs for acid-related diseases: An analysis of the national pharmacovigilance database in South Korea. *J Dig Dis* 2022 Feb; 23 (2): 118–23. DOI: 10.1111/1751-2980.13075
56. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022; 5: 333–8. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863 [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S. et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum* 2022; 5: 333–8. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863 (in Russian).]
57. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Некрасова А.С. и др. Динамика клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника на фоне приема ребамипида: промежуточные результаты исследования СОКРАТ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021; 3 (13): 75–82. DOI: 10.17816/mechnikov88094 [Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Nekrasova A.S. et al. Dynamics of clinical manifestations of irritable bowel syndrome against the background of cytoprotector rebamipide intake: intermediate results of the SOKRAT program. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2021; 3 (13): 75–82. DOI: 10.17816/mechnikov88094 (in Russian).]
58. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 9 (205): 74–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81 [Stacenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. Evaluation of the effi cacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 9 (205): 74–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81 (in Russian).]
59. Павленко О.А., Трынченкова Н.Н., Ворожцова И.Н. и др. Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет*. 2022; 16 (23): 168–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173 [Pavlenko O.A., Trynchenkova N.N., Vorozhцова I.N. et al. Mekhanizmy vliyaniya rebamipida v terapii khronicheskogo erozivnogo gastrita u bol'nyh saharnym diabetom 1-go tipa. *Medicinskij sovet*. 2022; 16 (23): 168–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173 (in Russian).]
60. Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В. Противовоспалительные и гиполлипидемические эффекты ребамипида в комплексной реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022; 6: 59–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50108067> [Stepchenko A.A., Gnezdilova E.S., Stepchenko M.A., Trigub A.V. Anti-inflammatory and hypolipidemic effects of rebamipid in complex rehabilitation of patients with coronary heart disease who have undergone COVID-19. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2022; 6: 59–64. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50108067> (in Russian).]
61. Augustin HG, Koziar DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *BioEssays* 1994; 16 (12): 901–6. DOI: 10.1002/bies.950161208
62. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91 (10): 3527–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9572988/>
63. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (11): 838–49. DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008
64. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart fail-

- ure. *Int J Cardiol* 2012; 157 (1): 80–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016
65. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62 (5): 689–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285
 66. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 426–30. DOI: 10.1093/eurheartj/eh271
 67. Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007
 68. Heianza Y, Ma W, Manson JE et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (7): e004947. DOI: 10.1161/JAHA.116.004947
 69. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2019; 281: 114–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021
 70. Nevelis MG, Baker C, Lebovics E, Frishman WH. Overview of Link Between Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev* 2018; 26 (6): 287–93. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000214
 71. Kim S, Goel R, Kumar A et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure *Clin Sci (Lond)* 2018; 132 (6): 701–18. DOI: 10.1042/CS20180087
 72. Jin M, Qian Z, Yin J et al. role of intestinal microbiota in cardiovascular disease *J Cell Mol Med* 2019; 23 (4): 2343–50. DOI: 10.1111/jcmm.14195
 73. Kirchgessner J. Cardiovascular risk in inflammatory bowel disease. *Presse Med* 2019; 48 (12): 1365–7. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.11.005
 74. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (24): 2895–905. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.027
 75. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечнососудистых заболеваний. *Фарматека*. 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.00-00 [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases. *Farmateka*. 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.00-00 (in Russian).]
 76. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с повышением проницаемости кишечной стенки: результаты научных и контролируемых клинических исследований. Фокус на возможности ребамипида. *Фарматека*. 2021; 28 (3): 39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.00-00 [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. The relationship of cardiovascular disease with increased intestinal permeability: results from scientific and controlled clinical trials. Focus on the potential of rebamipide. *Farmateka*. 2021; 28 (3): 39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.00-00 (in Russian).]
 77. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blind, 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/s00535-013-0805-2
 78. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (8): 1885–90. DOI: 10.1007/s10620-014-3108-4
 79. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
 80. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr 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
 81. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M et al. Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis. *J Cardiol* 2019; 73 (3): 204–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.09.004
 82. 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. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkov V.I. Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
 83. 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
 84. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Терапия*. 2022; 10 (62): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161 [Ostroumova O.D., Orlova I.YU., Kochetkov A.I. et al. Structure of polymorbidities of the digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Terapiya*. 2022; 10 (62): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161 (in Russian).]
 85. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека*. 2022; 13 (29): 62–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69 [Ostroumova O.D., Orlova I.YU., Kochetkov A.I. et al. Structure of prescription of gastroprotective drugs in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Farmateka*. 2022; 13 (29): 62–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69 (in Russian).]
 86. Воробьева Н.М., Малая И.П., Лелькова А.М., Ткачева О.Н. Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022; 3: 43–9. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133 [Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Lel'kova A.M., Tkacheva O.N. Vozmozhnosti zashchity zheludочно-kishechnogo trakta pri primeneniі peroral'nykh antikoagulyantov pryamogo dejstviya u pacientov s fibrillyaciej predserdij. *Klinicheskij razbor v obshchej medicine*. 2022; 3: 43–9. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Деговцов Евгений Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232

Evgeny N. Degoutsov – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID 0000-0003-0385-8232

Новиков Александр Юрьевич – ассистент каф. общей хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: doctorsosudov@yandex.ru

Alexander Yu. Novikov – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: doctorsosudov@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received: 06.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 15.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023