

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81>

Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника*

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Тыщенко И. А., Шилина Н. Н., Стрельцова А. М.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

Для цитирования: Стаценко М. Е., Туркина С. В., Тыщенко И. А., Шилина Н. Н., Стрельцова А. М. Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 74–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81

✉ Для переписки:

Туркина

Светлана

Владимировна

turkina.vlg@gmail.com

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней

Тыщенко Ирина Андреевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней

Шилина Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Стрельцова Анастасия Михайловна, очный аспирант кафедры внутренних болезней

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. II–III).

Цель: оценка эффективности и безопасности применения ребамипида (препарат Ребамипид-СЗ, НАО «Северная звезда») в ходе 8-недельной терапии пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и/или синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы: обследовано 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 40 лет с подтвержденными ФД и/или СРК. Все пациенты получали базисную терапию функционального заболевания ЖКТ. Больным основной группы дополнительно был назначен препарат ребамипид по 100 мг 3 раза в сутки. Всем обследуемым проводилось тестирование по Опроснику 7x7 для оценки выраженности симптоматики функциональной диспепсии и синдрома раздраженной кишки, оценка выраженности симптомов тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), определялся уровень зонулина в крови (методом ИФА) исходно и через 8 недель терапии.

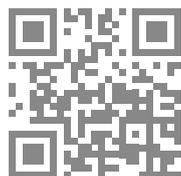
Результаты: прием ребамипида у пациентов основной группы привел к более выраженному снижению среднего балла по шкалам опросника 7x7, таким как ощущение переполнения (0 [0; 0] баллов vs 1 [1; 1] баллов, $p=0,000$), чувство раннего насыщения (0 [0; 0] баллов vs 0,5 [0; 1] баллов, $p=0,005$), вздутие живота (0 [0; 2] баллов vs 2 [2; 2] баллов, $p=0,001$). Только у пациентов основной группы отмечено достоверное снижение уровня зонулина крови как в подгруппе ФД ($\Delta\% = -49\%$), так и в подгруппе ФД+СРК ($\Delta\% = -20,85\%$).

Выводы: использование ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 8 недель в составе базовой терапии пациентов с функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, ФД+СРК приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния пациентов и достоверному снижению уровня зонулина в сыворотке крови.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, overlap-синдром, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, зонулин, ребамипид

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена при спонсорской поддержке НАО Северная звезда.

EDN: WSDQPX





Evaluation of the efficacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment*

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, I. A. Tyshchenko, N. N. Shilina, A. M. Streltsova

Volgograd State Medical University, build. 1, Square of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia

For citation: M. E. Statsenko, S. V. Turkina, I. A. Tyshchenko, N. N. Shilina, A. M. Streltsova Evaluation of the efficacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 74–81. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81

✉ **Corresponding**

author:

Svetlana V. Turkina

turkina.vlg@gmail.com

Mikhail E. Statsenko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases; *ORCID: 0000-0002-3306-0312*

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases;

ORCID: 0000-0002-8844-2465

Irina A. Tyshchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; *ORCID: 0000-0002-3046-7264*

Nataliya N. Shilina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases;

ORCID: 0000-0002-1982-6510

Anastasiya M. Streltsova, full-time postgraduate student of the Department of Internal Diseases; *ORCID: 0000-0001-9016-3011*

Summary

Purpose: to evaluate the efficacy and safety of the use of rebamipide (Rebamipide-SZ, Severnaya Zvezda NAO) during 8-week therapy in patients with functional dyspepsia (FD) and/or irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and methods: 60 patients of both sexes aged 18 to 40 years with confirmed FD and/or IBS were examined. All patients received basic therapy for functional gastrointestinal disease. Patients of the main group were additionally prescribed rebamipide 100 mg 3 times a day. All patients were tested according to the 7x7 questionnaire to assess the severity of FD and IBS symptoms; the severity of anxiety and depression symptoms was assessed according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); the level of zonulin in blood was determined by the ELISA method at baseline and after 8 weeks of therapy.

Results: in the main group of patients, taking rebamipide led to a more pronounced decrease in the average score on the scales of the 7x7 questionnaire, such as feeling full (0 [0; 0] points vs 1 [1; 1] points, $p=0.000$), early satiety (0 [0; 0] points vs 0.5 [0; 1] points, $p=0.005$), bloating (0 [0; 2] points vs 2 [2; 2] points, $p=0.001$). Only patients of the main group showed a significant decrease in blood zonulin levels both in the FD subgroup ($\Delta\%=-49\%$) and in the FD+IBS subgroup ($\Delta\%=-20.85\%$).

Conclusions: the use of rebamipide at the dose of 100 mg 3 times a day for 8 weeks as part of the basic therapy of patients with functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome leads to a statistically significant improvement in the clinical condition of patients and a significant decrease in the level of zonulin in blood serum.

* **Illustrations to**

the article are on the colored inset of the Journal (p. II–III).

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overlap syndrome, leaky epithelial syndrome, zonulin, rebamipide

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) был описан много лет назад и в настоящее время привлекает все большее внимание в научной литературе из-за его предполагаемой связи с многочисленными состояниями и заболеваниями [1]. Не составляют исключение и функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР): функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК), а также перекреста (overlap) этих заболеваний [2–4]. В настоящее время патофизиология функциональных

заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) продолжает активно изучаться и в качестве одного из предполагаемых звеньев патогенеза рассматривает нарушение строения и функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ. Как при ФД, так и СРК отмечены изменения барьерной функции слизистой оболочки кишечника, связанные с компрометацией белков плотных контактов клеток, повышение проницаемости и поступление различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, а следовательно,

к активации иммунокомпетентных клеток. Нарушение проницаемости эпителиального барьера опосредованно приводит к развитию неспецифического низкоуровневого воспаления в кишечной стенке, результатом чего является развитие висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики кишечника [5, 6], что приводит к появлению характерной клинической симптоматики ФГИР. Таким образом, повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ в настоящий момент потенциально является одной из приоритетных терапевтических мишеней в рамках лечения СРК и ФД. Сегодня активно изучаются методы, направленные на восстановление барьерной функции кишечника, отмечен положительный эффект немедикаментозных мероприятий (снижение потребления алкоголя, глютенсодержащих продуктов, ограничение использования антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов) [7, 8]. В качестве медикаментозных средств в экспериментальных и клинических исследованиях обсуждается эффективность пищевых волокон, пре- и пробиотиков, короткоцепочечных жирных кислот, аминокислот, витаминов А и D, препаратов цинка, любипростона, стабилизаторов тучных клеток и флавоноидов [9]. Различные этапы исследований проходят ингибиторы зонулина, которые потенциально способны эффективно нивелировать повышенную проницаемость слизистой, в частности ацетат ларазотида [10, 11]. В современной клинической практике в целях восстановления нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника используются цитопротективные препараты, влияющие на слизистый и эпителиальный компартменты кишечного барьера. Среди препаратов, представленных в России, этому требованию отвечает ребамипид – индуктор синтеза эндогенных простагландинов E2 и I2, влияющий на факторы роста, адгезии молекул, *H. pylori* [12, 13]. Проведенные исследования продемонстрировали уникальные свойства ребамипида и убедительно показали, что он увеличивает содержание гликопротеиновых компонентов желудочной слизи, стимулирует миграцию и пролиферацию монослоев поврежденных эпителиальных клеток, увеличивает

экспрессию эпидермального фактора роста и его рецептора в нормальной и изъязвленной слизистой оболочке желудка и удаляет активные радикалы кислорода. Препарат также ослабляет активность нейтрофилов и продукцию воспалительных цитокинов, стимулированную НПВП и/или *H. pylori*, усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [14–17]. Помимо этого, ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста [18]. Препарат нашел свое применение в лечении язвенной болезни (рекомендации РГА «Диагностика и лечение язвенной болезни» [19], НПВП гастро- и энтеропатии (рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [20]; Национальные клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП» Ассоциации ревматологов России, РГА, Российского общества по изучению боли [21], в комбинированной терапии хеликобактерной инфекции (Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [22], используется в практике лечения с коронавирусной инфекцией («Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» (2020)) [23]. Доказательная база клинической эффективности ребамипида при функциональных заболеваниях более скромна. В мета анализе 17 рандомизированных исследований у пациентов с органической и функциональной диспепсией [24] отмечено, что терапии ребамипидом сопровождалась уменьшением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо/контрольными препаратами (отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93; $p < 0,001$). Клиническая эффективность ребамипида при СРК и overlap синдроме ФД и СРК практически не изучена.

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности применения ребамипида (препарата Ребамипид-СЗ, НАО «Северная Звезда») в ходе 8-недельной терапии пациентов с функциональной диспепсией и/или синдромом раздраженного кишечника.

Материалы и методы

Было проведено открытое сравнительное рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах. В исследование было включено 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 40 лет с подтвержденными функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ): функциональной диспепсией и/или синдромом раздраженного кишечника. Все пациенты были с верифицированным ранее диагнозом ФЗ ЖКТ согласно диагностическим критериям, изложенным в клинических рекомендациях по ФД и СРК Российской ассоциации гастроэнтерологов. Критериями исключения являлись: онкологическое заболевание, злоупотребление алкоголем, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, беременность и лактация,

органические заболевания ЖКТ, прием в течение последних 6 месяцев препарата ребамипид или других препаратов, обладающих гастропротекторным действием, отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству и индивидуальная непереносимость ребамипида. Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 30 пациентов (м/ж=7/23, средний возраст 24,5 [20,0; 28,0]) которым в дополнение к базисной терапии ФЗ ЖКТ согласно клиническим рекомендациям был назначен препарат ребамипид (Ребамипид СЗ, НАО «Северная звезда», Россия) по 100 мг 3 раза в сутки. В контрольную группу было включено 30 пациентов обоего пола (м/ж=14/16, средний возраст 24,0 [22,0; 33,0]), которые получали только базисную терапию. Длительность наблюдения составила

8 недель. При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

Всем пациентам проводилось тестирование по Опроснику «7×7» для оценки выраженности симптоматики функциональной диспепсии и синдрома раздраженной кишки [25] исходно и через 8 недель терапии. Учитывая частое развитие аффективных расстройств у пациентов с ФЗ ЖКТ, дополнительно проводилась оценка выраженности симптомов тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). В качестве лабораторного маркера синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, лежащего в основе формирования ФЗ ЖКТ, был выбран метод определения концентрации белка зонулина в сыворотке крови [26, 27]. Уровень зонулина (нг/мл) определялся в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием поликлонального антитела к ZN (производитель набора BG (BLUE GENE) на анализаторе АИФР – 01. Данный показатель также определялся исходно и через 8 недель терапии. Для оценки безопасности

терапии ребамипидом проводилась оценка в динамике уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Все группы переменных проверялись на соответствие закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. При определении у переменных соответствия нормальности распределения данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; при отклонении от нормальности – $Me [IQR]$, где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль; 75 перцентиль. При сравнении количественных данных использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных групп и U-критерий Манна – Уитни (Mann-Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения связанных показателей применялся критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Корреляционные связи оценивали с помощью критерия Спирмена (Spearman rank correlation coefficient). Статистически значимым считали различие в показателях групп более 95% ($p < 0,05$).

Результаты

При анализе исходных данных (табл. 1) было показано, что пациенты основной и контрольной групп не имели межгрупповых значимых отличий по основным показателям (возрасту, клиническим проявлениям заболеваний по данным опросника «7×7» выраженности тревоги и депрессии).

Стоит отметить, что по данным опросника «7×7» большая часть пациентов обеих групп оценила выраженность симптомов ФЗ ЖКТ как «умеренно выраженное расстройство». Из аффективных нарушений чаще встречалась субклинически выраженная тревога и/или депрессия (по данным опросника HADS). Исходно у всех пациентов основной и контрольной групп не

проводилось сравнение уровня зонулина крови, так как данный показатель имел большую вариативность в зависимости от варианта ФЗ ЖКТ.

При анализе динамики основных показателей во всей когорте пациентов было отмечено, что у пациентов и основной, и контрольной группы в ходе поведения базисной терапии удалось купировать симптоматику ФЗ ЖКТ, что отражалось в снижении балла по опроснику «7×7» (рис. 1). В обеих группах отмечено достоверное снижение выраженности тревоги и депрессии, что характеризует выбранную базисную терапию ФЗ ЖКТ как эффективную. Однако, использование ребамипида в составе комбинированной терапии позволило

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика групп (значения показателей представлены в виде $Me [25; 75]$).

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Пол, м/ж	14/16	7/23
Средний возраст, лет	24,0 [22,0; 33,0]	24,5 [20,0; 28,0]
ФД, человек	16	11
СРК, человек	7	7
ФД+СРК, человек	7	12
Боли в эпигастральной области, баллы	4 [2; 5]	3,5 [3; 4]
Жжение в эпигастр области, баллы	4 [3; 5]	3 [2,5; 4]
Ощущение переполнения, баллы	3 [2; 3]	2 [1; 3]
Чувство раннего насыщения	2 [2; 3]	2 [1,5; 3]
Боли в животе, баллы	3,5 [2;4]	4 [3; 4]
Вздутие живота, баллы	3 [3; 5]	4 [3;5]
Запор, баллы	5 [0; 5]	0 [0; 1]
Диарея, баллы	3 [0; 5]	2 [0; 2]
Жидкий, баллы	2,5 [1; 3,5]	2 [1;2]
Твердый, баллы	0,5 [0; 1]	1 [0; 2]
Общий балл, баллы	15 [13; 16]	20,5 [16; 22]
Тревога HADS, баллы	9 [6; 10]	9 [5; 10]
Депрессия HADS, баллы	5 [4; 8]	7 [3,5; 8]

получить более выраженный клинический эффект по ряду симптомов, таких как: ощущение переполнения (0 [0; 0] баллов vs 1 [1; 1] баллов, $p=0,000$), чувство раннего насыщения (0 [0; 0] баллов vs 0,5 [0; 1] баллов, $p=0,005$), вздутие живота (0 [0; 2] баллов vs 2 [2; 2] баллов, $p=0,001$), что привело к более значимому и достоверному снижению общего балла по опроснику «7×7» по сравнению с группой контроля (4 [0;5,5] баллов vs 5 [3; 6] баллов, $p=0,044$).

Учитывая разнородность клинических проявлений и различия в исходном уровне зонулина, в каждой группе нами были выделены 3 подгруппы для дальнейшего анализа: пациенты с изолированной функциональной диспепсией, с изолированным синдромом раздраженного кишечника и с перекрестом ФД и СРК. До начала терапии у всех пациентов с ФД, СРК и ФД+СРК по данным опросника «7×7» отмечались характерные для этих функциональных заболеваний симптомы. В динамике у пациентов всех подгрупп отмечено клиническое улучшение как по данным опросника «7×7», так и по выраженности тревоги и депрессии по данным шкалы HADS (рис. 2–5). Достоверно значимые изменения были отмечены у пациентов основной группы с ФД по сравнению с группой контроля по ощущению переполнения (0 [0;0,5] баллов vs 1 [1;1] баллов, $p=0,002$) и чувству раннего насыщения (0 [0;0] баллов vs 0 [0;1] баллов, $p=0,0,38$) (рис. 2). Кроме того, отмечено достоверное снижение уровня зонулина крови на фоне приема ребамипида как по сравнению с исходным

значением (0,259 [0,179;0,263] vs 0,132 [0,128;0,191], $p=0,001$, $\Delta\%=-49\%$), так и по сравнению с группой контроля (рис. 3).

В подгруппе с перекрестом ФД и СРК достоверные различия между основной и контрольной группами были выявлены по выраженности депрессии (2 [1;3] баллов vs 5,5 [4;7] баллов, $p=0,000$), ощущению переполнения (0 [0;0] баллов vs 1 [1;2] баллов, $p=0,000$), вздутию живота (0 [0;0] баллов vs 2 [2;3] баллов $p=0,003$), общему баллу по опроснику «7×7» (3 [0;5] баллов vs 7 [5,5;9,8] баллов, $p=0,000$) и, что особенно важно, по уровню зонулина крови (158,43 [0,153;194,66] нг/мл vs 265,14 [221,36;292,96] нг/мл, $p=0,002$, $\Delta\%=-20,85$) (рис. 4, 5).

В подгруппе СРК не было выявлено достоверных различий между группами как по выраженности клинической симптоматики, так и по уровню зонулина крови.

Проведенный корреляционный анализ показал, что в контрольной группе пациентов с ФД и СРК уровень зонулина статистически значимо коррелировал с выраженностью таких симптомов как диарея ($r=0,930$, $p=0,001$) и жидкий стул ($r=0,748$, $p=0,033$). В основной группе больных с ФД уровень зонулина в сыворотке крови как исходно, так и после проведенной терапии коррелировал с выраженностью таких симптомов как: боль в эпигастрии ($r=-0,756$, $p=0,002$ и $r=-0,882$, $p<0,001$ соответственно), ощущение переполнения ($r=0,907$, $p<0,001$ исходно), а в группе ФД и СРК – вздутие живота ($r=0,539$, $p=0,031$ и $r=0,648$, $p=0,007$).

Обсуждение полученных результатов

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что цитопротекторный препарат ребамипид может с успехом применяться в лечении пациентов с такими функциональными заболеваниями ЖКТ как ФД, как было отмечено в проведенных ранее исследованиях [24], но и СРК, а также ФД+СРК. Нами отмечено, что в подгруппе пациентов с ФД, несмотря на более выраженную клиническую симптоматику исходно, через 8 недель приема ребамипида была отмечена более значимая положительная динамика клинического состояния по сравнению с группой контроля. По данным опросника «7×7» у пациентов основной группы исчезло «ощущения переполнения» и «чувство раннего насыщения» ($\Delta\% -100\%$), тогда как в контрольной группе, несмотря на положительную динамику клинического состояния, эти симптомы сохранялись. Разница между группами по показателю «ощущение переполнения» статистически значима.

Отмеченное улучшение клинического состояния, по нашему мнению, связано с доказанным противовоспалительным эффектом ребамипида [1]. Безусловно, патофизиология ФД сложна и многофакторна, в ней участвуют ряд таких потенциально важных механизмов как нарушение желудочной аккомодации [28], повышенная чувствительность желудка или двенадцатиперстной кишки к вздутию, кислоте и другим внутрипросветным раздражителям [29, 30], слабо выраженное воспаление двенадцатиперстной кишки [31], психосоциальные

факторы [32]. Недавнее исследование продемонстрировало повышенную проницаемость слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с вялотекущим воспалением у пациентов с ФД [33]. Развивающаяся парадигма утверждает, что рекрутирование избыточных эозинофилов (возможно, в ответ на предшествующую инфекцию или воздействие аллергена) приводит к дегрануляции и локальному повреждению нервов, предрасполагая пациентов к боли, повышению проницаемости слизистой оболочки и нарушением моторной функции [34]. Во-вторых, высвобождение цитокинов из дегранулированных эозинофилов может опосредовать не только гастродуоденальную дисфункцию, но и внекишечные эффекты (включая центральные симптомы, такие как тревога) у пациентов с ФД [34]. Прием ребамипида, по всей видимости, способствуя ограничению высвобождения провоспалительных цитокинов, ограничивает последовательную цепь неблагоприятных патофизиологических событий, тем самым обеспечивая облегчение симптомов. Косвенным подтверждением положительного влияния ребамипида при этом служило значимое уменьшение уровня зонулина в основной группе пациентов с ФД, принимающих ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в день. В этой группе больных показатель зонулина в сыворотке крови уменьшился практически в два раза ($\Delta\% -49\%$), тогда как в контрольной группе, получающих базисную терапию ФД практически не изменился

($\Delta\%$ – 2,46%). Разница между группами статистически значима (рис. 3). Зонулин представляет собой белок массой 47 кДа, первоначально описанный Wang et al. в 2000 г. [35], который действует как эндогенный регулятор кишечной парацеллюлярной проницаемости. Как уже отмечалось выше, СПЭП, патогномичный для ФД и СРК, облигатно сочетается с низкоуровневым воспалением СО. Хотя в физиологических условиях большинство цитокинов проявляют свои эффекты локально в местах секреции, при патологических состояниях их высокие уровни секретируются в кровотоки, действуя на дистальные клетки эндокринным образом, опосредуя системные реакции [36], модулируя не только иммунный ответ на уровне кишечника при СРК, но и влияя на клинические исходы различных состояний.

В основной группе пациентов с СРК отмечено статистически значимое уменьшение выраженности такого симптома как «ощущение вздутия живота» ($\Delta\%$ – 100%), что также может быть опосредовано возможностью ребамипида корректировать выраженность СПЭП, ингибировать активные формы кислорода, активацию нейтрофилов и продукцию воспалительных цитокинов и хемокинов, усиливать образование циклооксигеназы-2 и, как следствие, простагландинов E2 (PGE2) [37]. Возрастающий синтез гликопротеинов и муцинов способствует восстановлению структуры и толщины слизистого слоя на поверхности кишки и обеспечивает преэпителиальный уровень защиты, а нейтрализация свободных радикалов, ингибирование активации нейтрофилов, снижение синтеза провоспалительных цитокинов и воспаления низкой степени, стимуляция ангиогенеза – субэпителиальный уровень защиты [1]. Выше уже отмечалась возможность влияния ребамипида на проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта посредством увеличения экспрессии белков zonula occludens 1 и клаудинов, формирующих плотные контакты эпителиоцитов, что способствует стабилизации эпителиального слоя защиты [38].

Предполагают, что такие факторы как психологический стресс, тревога и депрессия, вероятно, могут быть связаны с изменением профилей про- и противовоспалительных цитокинов [39]. В работе Bennet SM et al (2016) [39] анализ сыворотки крови у 144 больных СРК и 42 здоровых добровольцев на уровне различных цитокинов продемонстрировал повышение уровня IL-6 и IL-8 и их корреляцию с тяжестью психологических, желудочно-кишечных симптомов. Поскольку промотор зонулина находится под контролем цитокина IL-6 [40], сверхэкспрессия зонулина в головном мозге также может быть связана с присутствием IL-6 в капиллярах головного мозга, обеспечивая более выраженную симптоматику у пациентов с перекрестом СРК и ФД. Интересно, что в ходе нашего исследования у пациентов с overlap – синдромом уровень зонулина сыворотки крови был на порядок выше в сравнении с пациентами групп ФД и СРК. Однако и в этой клинической ситуации в ходе 8-недельного приема ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в составе базисной терапии отмечено статистически значимое снижение его уровня. В ходе проводимой терапии у пациентов подгруппы перекреста ФД и СРК отмечено уменьшение выраженности тревоги и депрессии, однако более значимое в основной группе, принимающей дополнительно к базовой терапии ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки. Разница между группами была статистически значима.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что использование ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 8 недель в составе базовой терапии пациентов с функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, ФД+СРК приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния пациентов. Важным выводом, сделанным нами в ходе исследования, стала констатация факта достоверного снижения уровня зонулина, что, по-видимому, опосредуется патогенетическими возможностями препарата по коррекции выраженности СПЭП.

Литература | References

1. Simanenkova V.I., Maev I. V., Tkacheva O. N., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758.
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеева С. А., 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.
2. Hanning N., Edwinton A. L., Ceuleers H., Peters S. A., De Man J. G., Hassett L. C., De Winter B. Y., Grover M. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Feb 24;14:1756284821993586. doi: 10.1177/1756284821993586. PMID: 33717210; PMCID: PMC7925957.
3. Tack J., Schol J., Van den Houde K., Huang I. H., Carbone F. Paradigm Shift: Functional Dyspepsia-A “Leaky Gut” Disorder? *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;116(2):274–275. doi: 10.14309/ajg.000000000001077. PMID: 33298703
4. Von Wulffen M., Talley N. J., Hammer J., et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2019; 64 (2): 480–6. doi: 10.1007/s10620–018–5343–6.
5. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016 Oct;1(3):135–145. doi: 10.1159/000447252. Epub 2016 Jul 20. PMID: 29922669; PMCID: PMC5988153.
6. Ng Q.X., Soh A. Y.S., Loke W., Lim D. Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018 Sep 21;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982. PMID: 30288077; PMCID: PMC6159811.

7. Calleja-Conde J., Echeverry-Alzate V., Bühler K. M., et al. The Immune System through the Lens of Alcohol Intake and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 13;22(14):7485. doi: 10.3390/ijms22147485.
8. Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med.* 2019 Jun;25(6):623–636. doi: 10.1089/acm.2018.0374.
9. Fortea M., Albert-Bayo M., Abril-Gil M., et al. Present and Future Therapeutic Approaches to Barrier Dysfunction. *Front. Nutr.* 2021; 8:718093. doi: 10.3389/fnut.2021.718093.
10. Gopalakrishnan S., Durai M., Kitchens K., Tamiz A. P., Somerville R., Ginski M., et al. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo. *Peptides.* (2012) 35:86–94. doi: 10.1016/j.peptides.2012.02.015.
11. 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.
12. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci.* 2005 Oct;50 Suppl 1: S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9. PMID: 16184418.
13. Andreev D. N., Maev I. V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92 (12): 97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455
 Андреев Д. Н., Маев И. В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
14. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;4(3):261–70. doi: 10.1586/egh.10.25.
15. Song D.U., Ryu M.H., Chay K.O., et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12(5):546–52. doi: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00984.x.
16. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci.* 2008; 106 (3): 469–77. doi: 10.1254/jphs.fp0071422.
17. 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.
18. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004 Feb;49(2):202–9. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
19. Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P.V., 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 Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
 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. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
20. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs “NSAID”. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(3):4–18. (In Russ.)
 Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Бакулина Н. В., и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;151(3): 4–18.
21. Karateev A. E., Nasonov E. L., Yakhno N. N., et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Ивашкин В. Т., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
22. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2018; 28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
 Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
23. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V. I., et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;179(7): 4–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
 Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;179(7): 4–51. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
24. Jaafar M.H., Safi S. Z., Tan M. P., et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1250–1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9.
25. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Poluektova E. A., et al. Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(3):24–33. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33
 Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Полуэктова Е. А., Рейхарт Д. В., Белостоцкий А. В., Дроздова А. А., Арнаутов В. С. Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики

- симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):24–33. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–3–24–33
26. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9: F1000 Faculty Rev-69. doi: 10.12688/f1000research.20510.1.
 27. Singh P, Silvester J, Chen X, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;205064061982641. doi: 10.1177/2050640619826419.
 28. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1685–91. doi: 10.1136/gut.2005.085365. Epub 2006 Jul 19.
 29. Lee K.J., Kim J. H., Cho S. W. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):515–520. doi:10.1111/j.1440–1746.2005.03976.x.
 30. Page A.J., Li H. Meal-Sensing Signaling Pathways in Functional Dyspepsia. *Front Syst Neurosci*. 2018 Apr 5;12:10. doi: 10.3389/fnsys.2018.00010.
 31. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneac'h CJ, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Agreus L. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Apr 1;29(7):765–73. doi: 10.1111/j.1365–2036.2009.03937.x.
 32. Talley N.J., Ford A. C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1853–63. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
 33. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262–71. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303857.
 34. Fan K., Talley N.J. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis*. 2017;18(12):667–677. doi:10.1111/1751–2980.12556.
 35. Wang W., Uzzau S., Goldblum S.E., Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113 Pt 24:4435–4440. doi:10.1242/jcs.113.24.4435.
 36. Silva A.C., Lobo J.M.S. Cytokines and Growth Factors. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2020;171:87–113. doi: 10.1007/10_2019_105.
 37. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T., Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 1998 Sep;43(9 Suppl):5S-13S. PMID: 9753220.
 38. Markovic M., Zur M., Dahan A., Cvijić S. Biopharmaceutical characterization of rebamipide: The role of mucus binding in regional-dependent intestinal permeability. *Eur J Pharm Sci*. 2020 Sep 1;152:105440. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105440.
 39. Bennet S.M., Polster A., Törnblom H., et al. Global Cytokine Profiles and Association With Clinical Characteristics in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1165–76. doi: 10.1038/ajg.2016.223.
 40. Oliviero S., Cortese R. The human haptoglobin gene promoter: interleukin-6-responsive elements interact with a DNA-binding protein induced by interleukin-6. *EMBO J*. 1989 Apr;8(4):1145–51. *Erratum in: EMBO J*. 1989 Jul;8(7):2121. PMID: 2787245; PMCID: PMC400927.

К статье

Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (стр. 74–81)

To article

Evaluation of the efficacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment (p. 74–81)

Рисунок 1.
Динамика основных показателей у пациентов основной и контрольной группы в ходе 8-недельного наблюдения.
Примечание:
* – достоверность различий внутри групп (при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона),
** – достоверность различий между группами (при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

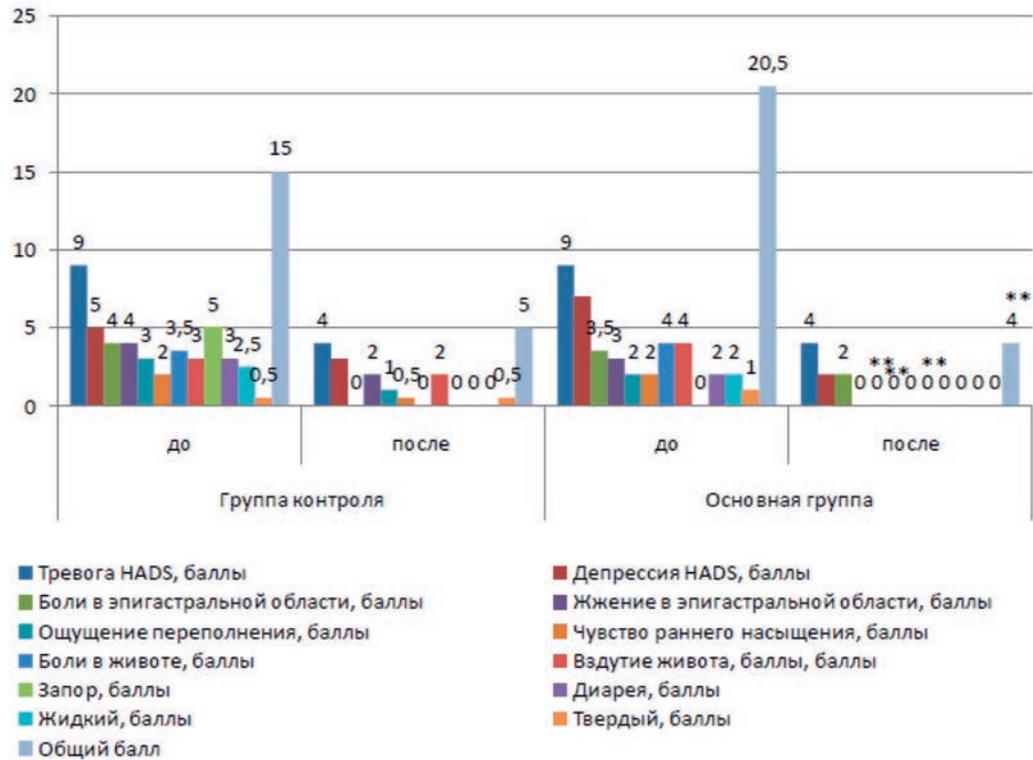


Рисунок 2.
Динамика основных показателей у пациентов подгруппы ФД в ходе 8-недельного наблюдения.
Примечание:
* – достоверность различий внутри групп (при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона),
** – достоверность различий между группами (при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

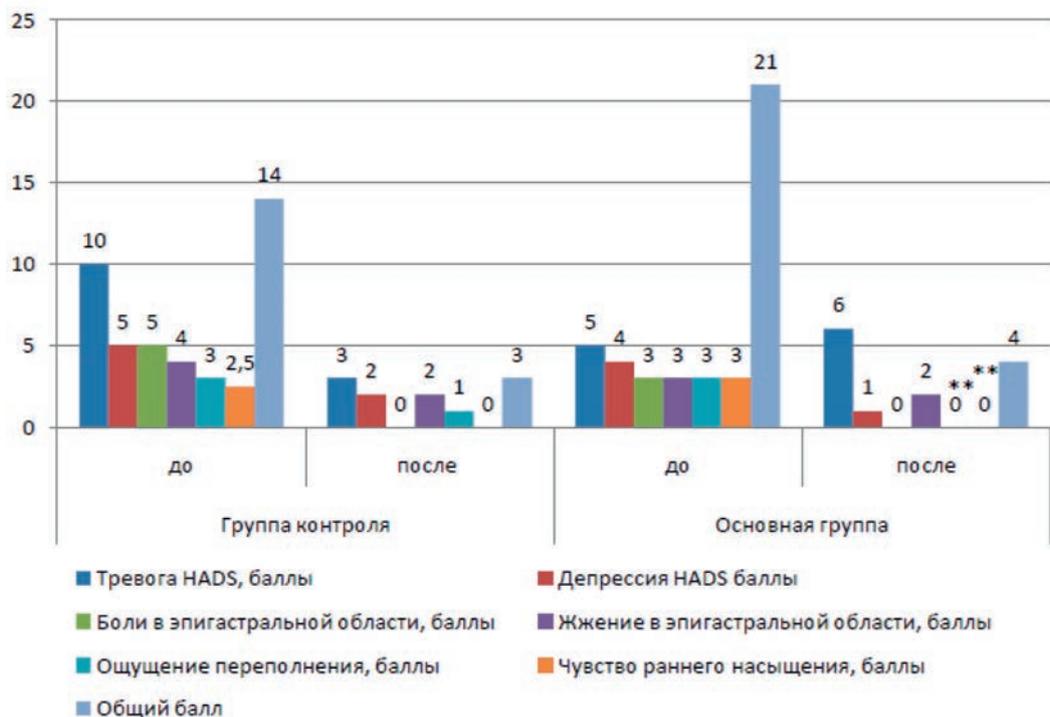


Рисунок 3.

Динамика уровня зонулина в сыворотке крови у пациентов подгруппы ФД в ходе 8-недельного наблюдения.

Примечание:

* – достоверность различий внутри групп (при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона)
 ** – достоверность различий между группами (при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

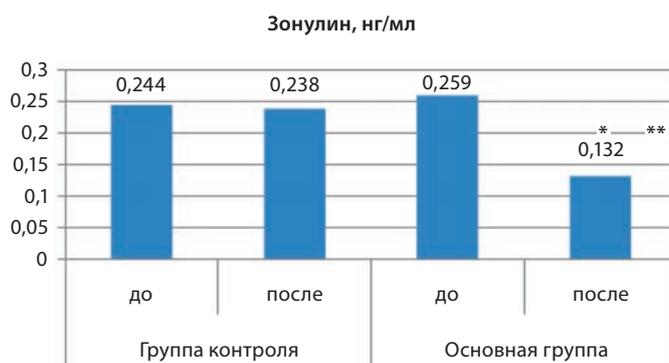


Рисунок 4.

Динамика основных показателей у пациентов подгруппы перекреста ФД и СРК в ходе 8-недельного наблюдения.

Примечание:

* – достоверность различий внутри групп (при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона)
 ** – достоверность различий между группами (при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

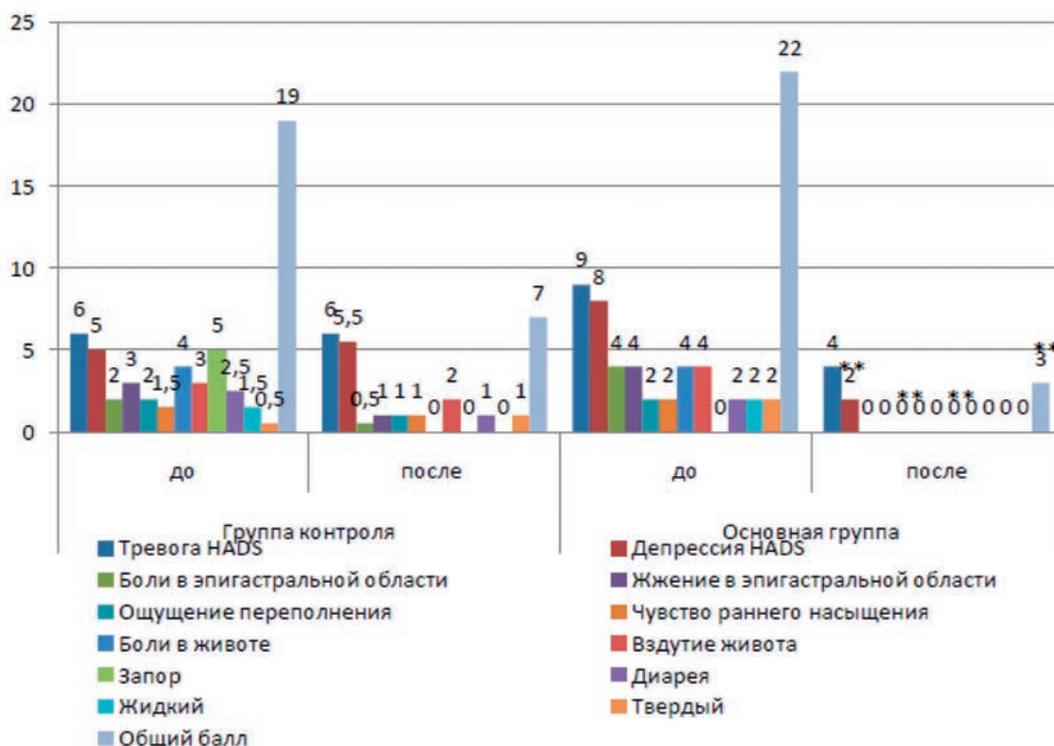


Рисунок 5.

Динамика уровня зонулина в сыворотке крови у пациентов подгруппы перекреста ФД и СРК в ходе 8-недельного наблюдения.

Примечание:

* – достоверность различий внутри групп (при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона),
 ** – достоверность различий между группами (при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

