

УДК 616.34-009.1-06:615.243

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov88094>

# Динамика клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника на фоне приема ребамипида: промежуточные результаты исследования СОКРАТ

В.И. Симаненков, Н.В. Бакулина, А.С. Некрасова, Е.А. Елохина, Ю.Г. Топалова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Синдром раздраженного кишечника — одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Его симптомы существенно снижают качество жизни больного. Из-за недостаточной эффективности современных способов лечения этого синдрома необходимо искать новые лекарственные препараты, фармакологическое действие которых направлено на патогенетические механизмы его формирования. В настоящее время все большее внимание уделяют влиянию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости на раздраженный кишечник, в связи с чем перспективным является включение в комплексную терапию пациентов универсального цитопротектора ребамипида.

**Цель работы** — оценить влияние ребамипида на течение синдрома раздраженного кишечника.

**Материалы и методы.** В статье представлены промежуточные итоги исследования СОКРАТ в котором обследовали 40 больных синдромом раздраженного кишечника, разделенных на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и типу заболевания. Пациенты основной группы ( $n = 21$ ) получали дополнительно к стандартной спазмолитической терапии ребамипид, а пациенты группы сравнения ( $n = 19$ ) — висмута трикалия дицитрат. Оценку гастроэнтерологических жалоб больных проводили до и после лечения при помощи опросников GSRS, 7 × 7, IBS-QOL и визуально-аналоговой шкалы.

**Результаты.** Оба препарата улучшили состояние пациентов, но более значимую положительную динамику стимулировал прием ребамипида, о чем свидетельствовало существенное уменьшение частоты и выраженности абдоминальных болей и симптомов, обусловленных констипацией, у пациентов основной группы.

**Заключение.** Исследование показало, что протективная активность ребамипида не только редуцирует симптомы, но и позитивно влияет на течение синдрома раздраженного кишечника.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника; ребамипид; синдром повышенной эпителиальной проницаемости; цитопротектор.

## Как цитировать:

Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Елохина Е.А., Топалова Ю.Г. 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. Т. 13. № 3. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov88094>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov88094>

# Dynamics of clinical manifestations of irritable bowel syndrome against the background of cytoprotector rebamipide intake: intermediate results of the SOKRAT program

Vladimir I. Simanenkov, Natalya V. Bakulina, Anna S. Nekrasova, Evgeniya A. Elokhina, Yuliya G. Topalova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, the detection rate of which in the general population is 9–23%, in the Russian Federation – 8.3–19%. IBS is the cause of chronic pain which accompanies patients throughout their life, significantly reducing its quality and disrupting social adaptation. Insufficient effectiveness of modern methods of treating IBS dictates the need to search for new drugs, the pharmacological action of which is aimed at the pathogenetic mechanisms of IBS formation. Currently, more and more attention in the development of IBS is paid to the syndrome of increased epithelial permeability, in connection with which it is promising to include the universal cytoprotector rebamipide in the complex therapy of patients with IBS.

**AIM:** To evaluate the effect of rebamipide on the course of irritable bowel syndrome.

**MATERIALS AND METHODS:** This article presents the intermediate results of the SOKRAT study, which has assessed the effect of rebamipide on the course of IBS. For this purpose, 40 patients with IBS have been examined and subsequently randomized into two groups comparable in gender, age and type of IBS. The patients of the main group ( $n = 21$ ) received cytoprotector rebamipide in addition to standard antispasmodic therapy, and the patients of the comparison group ( $n = 19$ ) received cytoprotector bismuth tripotassium dicitrate. Patients' gastroenterological complaints have been assessed before and after treatment using GSRS, 7x7, IBS-QOL questionnaires and a visual analogue scale.

**RESULTS:** According to the study findings, the well-being of the patients has improved in the both study groups. However, more significant positive dynamics has been observed in the main group, as evidenced by a significant decrease in the frequency and severity of abdominal pain and symptoms caused by constipation, which, in turn, led to an increase in the quality of life of the studied patients.

**CONCLUSIONS:** Thus, protective therapy of epithelium with rebamipide has not only a symptom-reducing effect, but also a positive effect on the course of IBS.

**Keywords:** irritable bowel syndrome; rebamipide; increased epithelial permeability syndrome; cytoprotector.

## To cite this article:

Simanenkov VI, Bakulina NV, Nekrasova AS, Elokhina EA, Topalova YuG. Dynamics of clinical manifestations of irritable bowel syndrome against the background of cytoprotector rebamipide intake: intermediate results of the SOKRAT program. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov88094>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — это заболевание желудочно-кишечного тракта, распространенность которого составляет в общемировой популяции 9–23 %, в российской — 8,3–19 % [1, 2]. Большая часть больных СРК — люди трудоспособного возраста [3, 4], у которых это заболевание протекает несколько лет, существенно снижая качество жизни [5] и нарушая социальную адаптацию [6]. Существующие способы терапии СРК эффективны примерно для половины больных, что обуславливает актуальность поиска новых терапевтических подходов к лечению [7].

Согласно Римским критериям IV и клиническим рекомендациям СРК выражен болью в животе, возникающей не менее 1 раза в неделю, которая связана с актом дефекации и изменением частоты и/или формы стула [8, 9]. В патогенезе СРК важную роль играет совокупность таких факторов, как генетическая предрасположенность [2, 10], особенности рациона питания [11], перенесенная острая кишечная инфекция [8, 10], предшествующая антибиотикотерапия [8, 10], психоэмоциональный стресс [2, 7], дисбиотические нарушения [7, 12], изменения метаболической активности кишечной микрофлоры [12], синдром повышенной эпителиальной проницаемости [7, 13], развитие воспаления низкой активности в кишке [4, 7], цитокиновый дисбаланс энтеральной иммунной системы [14, 15], развитие висцеральной гиперчувствительности [16–18], моторно-эвакуаторные нарушения [19], изменения нейро-эндокринной системы (ось «кишечник – мозг») [20].

В настоящее время все большее внимание в изучении патофизиологии СРК уделяют синдрому повышенной эпителиальной проницаемости [7, 13]. Именно нарушение эпителиальной проницаемости слизистой оболочки опосредованно приводит к развитию неспецифического воспаления низкой степени активности в кишечной стенке, в результате которого возникают висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторной активности кишечника, определяющие развитие основных симптомов СРК [21]. О влиянии

синдрома повышенной эпителиальной проницаемости на развитие СРК косвенно свидетельствует низкая эффективность современных схем терапии, в составе которых отсутствуют лекарственные препараты с цитопротективными свойствами. Улучшение самочувствия на фоне стандартной терапии отмечают 30 % больных, и только у 10 % — СРК переходит в стойкую клиническую ремиссию [10].

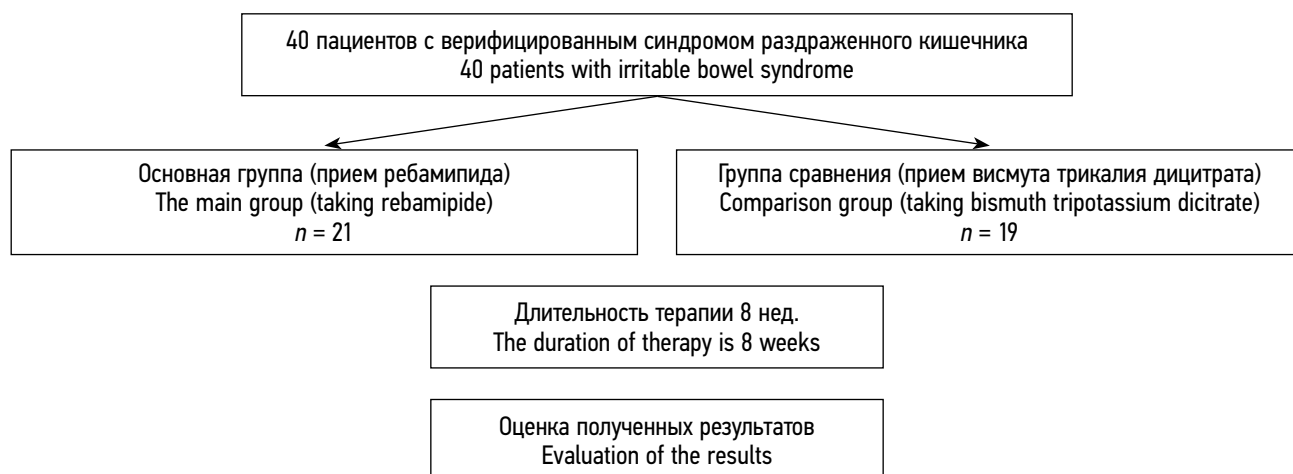
В новых патогенетических подходах к лечению СРК необходимо обеспечить усиление барьерной функции эпителия кишечника. Перспективной считают терапию СРК с использованием универсального препарата — ребамипида, протекторная активность которого направлена на восстановление презептимального, эпителиального и субэпителиального уровней защиты слизистой оболочки [13, 22, 23].

**Цель работы** — оценить динамику клинических проявлений СРК на фоне применения ребамипида в составе комплексной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены промежуточные итоги моноцентрового открытого сравнительного рандомизированного проспективного исследования СОКРАТ (Синдром повышенной проницаемости слизистой при функциональных и органических заболеваниях Толстой кишки), проведенного на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. В нем приняли участие 40 пациентов с СРК — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет без декомпенсированных соматических, острых инфекционных и онкологических заболеваний, беременности и лактации.

Диагноз СРК ставили на основании комплексного лабораторно-инструментального обследования в соответствии с Римскими критериями IV [9]. Обследуемых пациентов разделили на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и типу СРК пациентов (рис. 1). Больные основной группы ( $n = 21$ ) получали дополнительно к стандартной



**Рис. 1.** Дизайн исследования

**Fig. 1.** Study design

1. Насколько сильно за последние 4 нед. Вас беспокоили проблемы, связанные с болью в животе?
1. In the past 4 weeks, how much have stomach pains been worrying you?



2. Насколько сильно заболевания желудочно-кишечного тракта влияли на Вашу повседневную жизнь в течение последних 4 нед.?
2. How badly have gastrointestinal diseases affected your daily life during the past 4 weeks?

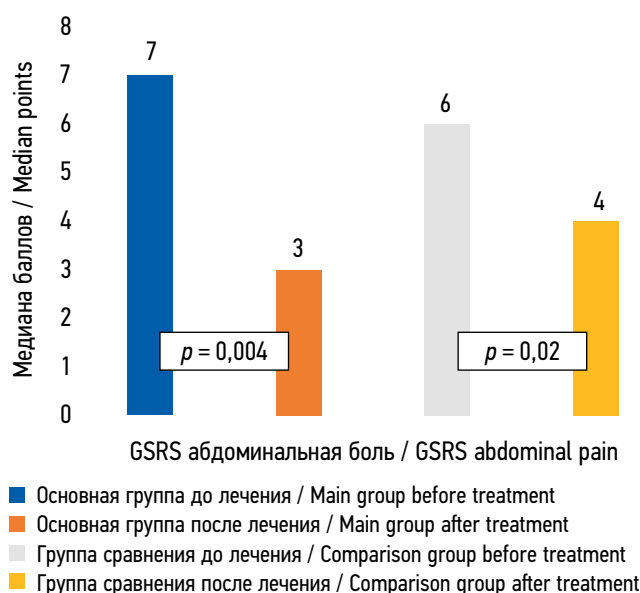


**Рис. 2.** Визуально-аналоговые шкалы оценки выраженности болевого синдрома и влияния заболеваний желудочно-кишечного тракта на повседневную жизнь

**Fig. 2.** Visual analogue scales for assessing pain and the impact of gastrointestinal problems on the quality of life

спазмолитической терапии цитопротектор ребамипид, а пациенты группы сравнения ( $n = 19$ ) — висмута трикалия дицитрат, также обладающий выраженными цитопротективными свойствами и демонстрирующий свою эффективность при лечении СРК в ряде исследований [24–27].

Для оценки эффективности проводимой терапии фиксировали клинические проявления СРК при помощи опросников: GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale),  $7 \times 7$  (7 симптомов за 7 дней) и IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life). Опросник GSRS включает пять подшкал для измерения выраженности абдоминальной боли, рефлюкс-, диарейного и диспептического синдромов и констипации, а также суммирования показателей. Опросник  $7 \times 7$  мы применили для оценки динамики



**Рис. 3.** Изменение балла абдоминальной боли относительно исходного значения на фоне терапии (согласно подшкале измерения абдоминальной боли опросника GSRS)

**Fig. 3.** Change in the score of abdominal pain relative to the baseline value during therapy (according to the abdominal pain subscale of the GSRS questionnaire)

симптомов функциональной диспепсии и СРК, IBS-QOL — для оценки качества жизни больных СРК. Дополнительно с помощью визуально-аналоговой шкалы (рис. 2) определили выраженность болевого синдрома и влияние заболеваний желудочно-кишечного тракта на повседневную жизнь. Результаты оценивали в баллах до и после лечения.

Во время терапии больные должны были фиксировать возникшие нежелательные явления. К концу проводимой терапии из основной группы исследования выбыла одна пациентка с низкой комплаентностью.

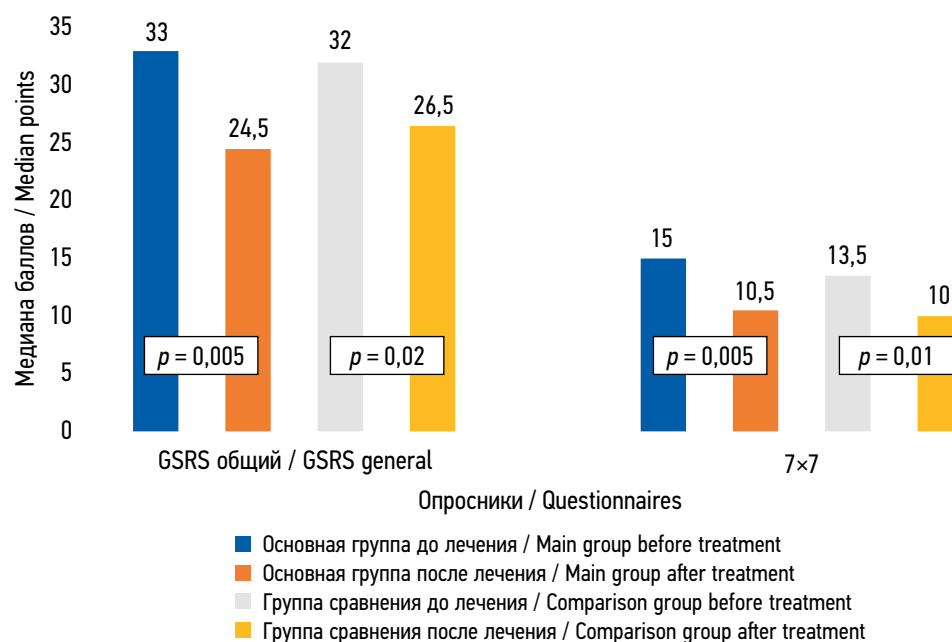
Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 10.0. Из-за необходимости оценки клинических проявлений заболевания с помощью балльной системы были выбраны непараметрические методы статистики. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для анализа связанных величин использовали критерий Вилкоксона. Различия между показателями считали значимыми при  $p < 0,05$ . Средний возраст исследуемых пациентов составил  $39,8 \pm 13,8$  лет. Мужчин — 13 (32 %), женщин — 27 (68 %). СРК с выраженной констипацией зафиксировано у 18 участников, с выраженной диареей — у 9, смешанная форма проявлений СРК — у 13.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До начала терапии абдоминальный болевой синдром наблюдали у всех участников. В результате лечения положительная динамика зафиксирована в обеих группах. В основной группе частота развития и выраженность абдоминального болевого синдрома уменьшилась с 7 (5; 8,5) до 3 (2,5; 4) баллов согласно опроснику GSRS ( $p = 0,004$ ) и с 6 (2; 8) до 3,5 (2; 5) балла — по данным визуально-аналоговой шкалы ( $p = 0,007$ ). У больных группы сравнения интенсивность болей в брюшной полости уменьшилась с 6 (5; 8) до 4 (3; 7) баллов ( $p = 0,02$ ) согласно опроснику GSRS и с 6 (3; 8) до 4 (2; 8) баллов — по данным визуально-аналоговой шкалы ( $p = 0,03$ ). Сравнительный анализ показал, что интенсивность болевых ощущений в группе пациентов с СРК, получающих терапию ребамипидом, снизилась более значимо, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

У больных основной группы на фоне лечения по результатам опросника GSRS наблюдали значимое уменьшение количества жалоб на констипацию (частоту запоров и ощущение неполного опорожнения кишечника в течение последней недели, наличие твердого стула) — зафиксировано снижение баллов с 7,5 (4,5; 10,5) до 5 (4; 7,5) ( $p = 0,02$ ). В группе сравнения данный эффект не достигнут ( $p > 0,05$ ). У всех участников наблюдали одинаковую тенденцию к снижению выраженности рефлюкс-, диарейного и диспептического синдромов ( $p > 0,05$ ).

При анализе влияния терапии на общий балл подшкал GSRS отмечена более значимая положительная динамика в основной группе. У пациентов, получающих



**Рис. 4.** Изменение общей выраженности симптомов относительно исходного значения на фоне терапии (согласно опросникам GSRS и 7×7)

**Fig. 4.** Change in the total score of complaints relative to the baseline value during therapy (according to GSRS and 7x7 questionnaires)

ребамипид, данный показатель снизился с 33 (28; 41) до 24,5 (20; 28) балла ( $p = 0,005$ ), а в группе сравнения — с 32 (27; 40) до 26,5 (21; 30) балла ( $p = 0,02$ ) (рис. 4). Этот факт, вероятно, обусловлен более существенным влиянием лечения в основной группе на выраженность абдоминальной боли и констипации.

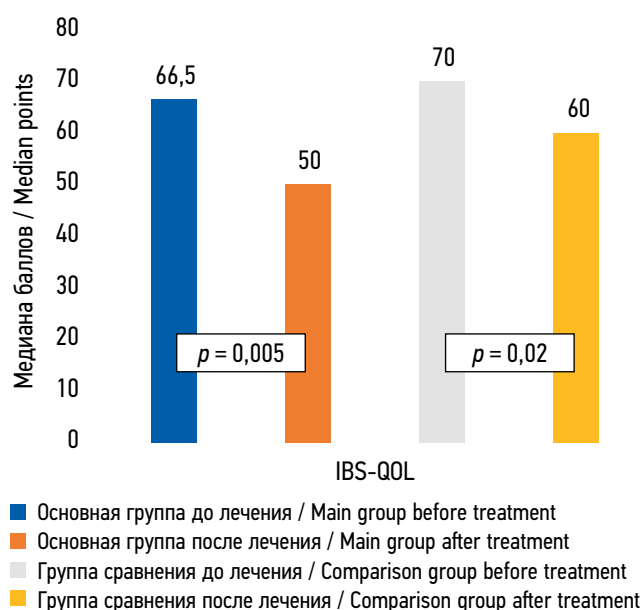
По результатам опросника 7×7, отражающего динамику основных симптомов СРК и функциональной диспепсии, на фоне применения ребамипида у пациентов основной группы зафиксировано существенное улучшение самочувствия и снижение суммарного показателя с 15 (8; 21) до 10,5 (3; 17) балла ( $p = 0,005$ ). У пациентов, получающих терапию висмута трикалия дицитратом, положительная динамика выражена меньше, чем в основной группе — снижение среднего балла с 13,5 (7; 22) до 10 (4; 16) ( $p = 0,01$ ) (рис. 5).

Улучшение клинического течения СРК на фоне терапии отразилось на качестве жизни исследуемых больных, которое определили по визуально-аналоговой шкале и опроснику IBS-QOL. Пациенты, получающие ребамипид, отметили существенное уменьшение влияния заболеваний желудочно-кишечного тракта на их повседневную жизнь — зафиксировано снижение медианы баллов с 6 (5; 8) до 2 (2; 3) на визуально-аналоговой шкале ( $p = 0,007$ ). В группе сравнения положительная динамика выражена меньше — медиана баллов визуально-аналоговой шкалы снижена с 6 (5; 9) до 4 (2; 7) баллов ( $p = 0,01$ ). По данным опросника IBS-QOL, у больных основной группы значительное улучшение качества жизни отмечено снижением медианы баллов с 66,5 (60; 92) до 50 (43; 68) ( $p = 0,005$ ). В группе сравнения данный показатель уменьшился с 70 (60; 90) до 60 (45; 76) ( $p = 0,02$ ).

Результаты исследования демонстрируют повышение эффективности лечения СРК, связанное с дополнительным приемом ребамипида.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время результаты лечения СРК часто остаются неудовлетворительными. Включение в стандартную терапию лекарственных препаратов, влияющих



**Рис. 5.** Изменение уровня качества жизни относительно исходного значения на фоне терапии (согласно опроснику IBS-QOL)

**Fig. 5.** Change in the total score of the quality of life relative to the baseline value during therapy (according to the IBS-QOL questionnaire)



на патогенетические механизмы развития СРК, позволяет значительно повысить эффективность лечения. В ходе исследования СОКРАТ показано, что использование универсального цитопротектора ребамипида в составе комплексной терапии больных СРК привело к улучшению самочувствия пациентов, о чем свидетельствует значимое уменьшение частоты и выраженности абдоминальных болей и констипации. Положительная динамика, наблюдаемая у пациентов, привела к повышению качества их жизни.

Фармакологические эффекты ребамипида реализуются через индукцию сигнальных путей киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK1 и ERK2), серин/треонин протеинкиназ В (Akt), c-Jun N-терминальных киназ (JNK), митоген-активируемых протеинкиназ p38 (p38MAPK) и киназы рапамицина млекопитающих (mTOR). В результате их активации происходит усиление образования циклооксигеназы-2 и, как следствие, простагландинов E2 (PGE2) [7, 28]. Под влиянием PGE2 возрастает синтез гликопротеинов и муцинов, что способствует восстановлению структуры и толщины слизистого слоя на поверхности кишки и обеспечивает презепителиальный уровень защиты [7, 13]. Повышенная продукция PGE2 и простаглицина (простаглицина I2) под воздействием ребамипида способствует нейтрализации свободных радикалов, ингибированию активации нейтрофилов, снижению синтеза провоспалительных цитокинов [29, 30] и стимуляции ангиогенеза [28], уменьшая воспаление низкой активности и обуславливая субэпителиальный уровень защиты [7, 15]. Кроме того, усиление образования цитопротективных простаглицдинов приводит к изменению проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта посредством увеличения экспрессии белков zonula occludens 1 и клаудинов,

которые формируют плотные контакты эпителиоцитов [31], повышая стабильность эпителиального слоя защиты [7, 13].

Ребамипид оказывает комплексное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, восстанавливая презепителиальный, эпителиальный и субэпителиальный уровни защиты и корректируя повышенную эпителиальную проницаемость слизистой оболочки кишечника [7]. Влияние на синдром повышенной эпителиальной проницаемости и универсальность действия ребамипида обуславливает его клиническую эффективность у пациентов с СРК и делает патогенетически оправданным включение данного лекарственного препарата в состав комплексной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Терапия СРК ребамипидом приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, редукции констипации и повышению качества жизни больного.
2. Прием ребамипида не только устраняет симптомы, но и позитивно влияет на течение СРК.
3. По сравнению с висмута трикалия дицитратом ребамипид более эффективен для лечения СРК.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

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

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aziz I., Palsson O.S., Tömbloom H. et al. The prevalence and impact of overlapping rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113, No. 1. P. 86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
2. Амбулаторная гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. И.Г. Бакулина. М., 2020.
3. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощина Ю.Н., Калашникова М.А. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // *Лечащий врач.* 2015. № 12. С. 79–86.
4. Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Воробьев С.Л. Иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2020. № 3–4. С. 3–12.
5. El Serag H.B., Olden K., Bjorkman D. Healthrelated quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16, No. 6. P. 1171–1185. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01290.x
6. Барановский А.Ю., Вассерман Л.И., Федорова В.Л., Чугунов Д.Н. Синдром раздраженной кишки: клинко-психологи-

ческие и психосоциальные соотношения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019. № 12(172). С. 34–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-34-39

7. 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. Т. 20, № 1. С. 121–278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758

8. Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника. 2021–2023 [Электронный ресурс] // Минздрав РФ. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-razdrzhennogo-kishechnika-utv-minzdravom-rossii/>. Дата обращения: 15.09.2021.

9. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26, № 5. С. 99–103. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-99-103

10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике

и лечению синдрома раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017. Т. 27, № 5. С. 76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93

11. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 13, No. 4. P. 345–359. DOI: 10.1080/17474124.2019.1570137

12. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2019. Т. 29, № 1. С. 84–92. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92

13. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21, № 8. С. 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539

14. Casado-Bedmar M., Keita A.V. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020. Vol. 13. P. 1756284820910630. DOI: 10.1177/1756284820910630

15. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life // *Cytokine.* 2017. Vol. 93. P. 34–43. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.05.005

16. Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments // *Neurogastroenterol. Motil.* 2016. Vol. 22, No. 4. P. 558–574. DOI: 10.5056/jnm16001

17. Farré R., Vanheel H., Vanuytsel T. et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity // *Gastroenterology.* 2013. Vol. 145, No. 3. P. 566–573. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.018

18. Ludidi S., Mujagic Z., Jonkers D. et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26, No. 8. P. 1104–1111. DOI: 10.1111/nmo.12365

19. Kanazawa M., Palsson O.S., Thiwan S.M. et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103, No. 10. P. 2550–2561. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x

20. Coss-Adame E., Rao S.S. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2014. Vol. 16, No. 4. P. 379. DOI: 10.1007/s11894-014-0379-z

## REFERENCES

1. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. The Prevalence and impact of overlapping rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
2. Ambulatornaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. Ed. by I.G. Bakulin. Moscow; 2020. (In Russ.)
3. Ardatskaya MD, Topchy TB, Loschinina YuN, Kalashnikova MA. Clinical efficiency of butyric acid and inulin in rapid relief of pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2015;(12):79–86. (In Russ.)
4. Pushkina AV, Avalueva EB, Vorobiev SL. Immunohistochemical characteristics of the colonic mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2020;(3–4):3–12. (In Russ.)
5. El Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1171–1185. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01290.x
6. Baranovsky AY, Wasserman LI, Fedorova VL, Chugunov DN. Irritable bowel syndrome: clinical, psychological and psychosocial interdependence. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(12(172)):3. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-34-39
7. Simanenko VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):121–278. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
8. Klinicheskie rekomendatsii. Sindrom razdrazhennogo kishechnika. 2021–2023 [Internet]. *Minzdrav RF.* Available from: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-razdrazhennogo-kishechnika-utv-minzdravom-rossii/>. Accessed: Sep 15, 2021. (In Russ.)
9. Sheptulin A, Vize-Khripunova MA. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(5):99–103. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-99-103
10. Ivashkin VT, Shelygin YA, Baranskaya EK, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the

Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93

11. Barbalho SM, Goulart RA, Araújo AC, et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):345–359. DOI: 10.1080/17474124.2019.1570137

12. Ivashkin VT, Zolnikova OYu. Irritable bowel syndrome in terms of changes in the microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):84–92. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92

13. Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539

14. Casado-Bedmar M, Keita AV. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820910630. DOI: 10.1177/1756284820910630

15. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine*. 2017;93:34–43. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.05.005

16. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):558–574. DOI: 10.5056/jnm16001

17. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology*. 2013;145(3):566–573. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.018

18. Ludidi S, Mujagic Z, Jonkers D, et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1104–1111. DOI: 10.1111/nmo.12365

19. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SM, et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2550–2561. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x

20. Coss-Adame E, Rao SS. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):379. DOI: 10.1007/s11894-014-0379-z

21. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352–361. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35

22. Simanenkova VI, Lutaenko EA, Nikogosyan AA. Clinical and pharmacological characteristics of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract. *Medical Council*. 2016;19(88–95). (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95

23. Simanenkova VI, Tikhonov SV. Rebamipide: new opportunities for gastroenteroprotection. *Therapeutic Archive*. 2015;87(12):134–137. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158712134-137

24. Punkina AV, Avalueva EB, Ellinidi VN, et al. Optimizatsiya nekotorykh pokazateley lokal'nogo immuniteta patsientov s sindromom razrazhennogo kishechnika pri lechenii preparatom vismuta. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2016;(1–2):11–14. (In Russ.)

25. Punkina AV, Avalueva EB, Danilova IA, et al. Ispol'zovanie preparatov vismuta trikaliya ditsitrata v lechenii sindroma razdrzhen-nogo kishechnika s preobladaniem diarei. *Lechashchii vrach*. 2016;6:81–84. (In Russ.)

26. Simanenkova VI, Bakulina NV, Tikhonov SV. Bismuth tripotassium dicitrate: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy. *Medical Alphabet*. 2019;1(6(381)):23–28. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28

27. Tkachenko EI, Avalueva EB, Sitkin SI, et al. Ispol'zovanie preparatov vismuta v lechenii sindroma razdrzhen-nogo kishechnika. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013;(3–4):11–14. (In Russ.)

28. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–209. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c

29. 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;43(9):5–13.

30. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, et al. Rebamipide – promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2009;79(4):259–262. DOI: 10.1159/000213241

31. 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):469–477. DOI: 10.1254/jphs.fp0071422

## ОБ АВТОРАХ

**Владимир Ильич Симаненков**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>;  
eLibrary SPIN: 8073-2401; e-mail: visimanenkov@mail.ru

**Наталья Валерьевна Бакулина**, д-р мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;  
Scopus Author ID: 7201739080; ResearcherID: N-7299-2014;  
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: nv\_bakulina@mail.ru

\* **Анна Сергеевна Некрасова**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
eLibrary SPIN: 7502-5036; e-mail: annanekrasova@list.ru

**Евгения Алексеевна Елохина**;  
e-mail: kopiuti1995@gmail.com

**Юлия Геннадьевна Топалова**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>;  
eLibrary SPIN: 1301-6443; e-mail: topalova.julias@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Vladimir I. Simanenkova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>;  
eLibrary SPIN: 8073-2401; e-mail: visimanenkov@mail.ru

**Natalya V. Bakulina**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;  
Scopus Author ID: 7201739080; ResearcherID: N-7299-2014;  
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: nv\_bakulina@mail.ru

\* **Anna S. Nekrasova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;  
eLibrary SPIN: 7502-5036; e-mail: annanekrasova@list.ru

**Evgeniya A. Elokhina**;  
e-mail: kopiuti1995@gmail.com

**Yuliya G. Topalova**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>;  
eLibrary SPIN: 1301-6443; e-mail: topalova.julias@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author