

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>

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

服用瑞巴匹特背景下肠易激综合征临床表现的动力学: SOCRIC研究中期结果

Vladimir I. Simanenkova, 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

论证。肠易激综合征是最常见的胃肠道疾病之一。其症状显著降低了病人的生活质量。由于目前对这种综合征的治疗缺乏疗效,有必要寻找药理作用针对其形成的发病机制的新药。目前,人们越来越关注上皮通透性增加综合征对肠易激综合征的影响,将通用的细胞保护剂瑞巴匹特纳入患者的综合治疗中是很有希望的。

这项研究的**目的**是评估瑞巴匹特对肠易激综合征病程的影响。

材料与方法。本文介绍了SOCRIC研究的中期结果,该研究对40名肠易激综合征患者进行了检查,将其分为性别、年龄和疾病类型可比较的两组。主要组($n=21$)患者在标准抗痉挛治疗的基础上给予瑞巴匹特治疗,对照组($n=19$)患者给予三钾二枸橼酸铋。采用GSRS、7×7问卷、IBS-QOL和视觉模拟量表对患者治疗前后的胃肠病主诉进行评估。

结果。两种药物都改善了病人的状况,但瑞巴匹特的积极作用更明显,这表现在主组病人的腹痛和便秘引起的症状的频率和严重程度都明显降低。

结论。研究表明,瑞巴匹特的保护活性不仅能减轻症状,而且对肠易激综合征的病程也有积极影响。

关键词: 肠易激综合征; 瑞巴匹特; 上皮通透性增加综合征; 细胞保护剂。

引用本文:

Simanenkova VI, Bakulina NV, Nekrasova AS, Elokhina EA, Topalova YuG. 服用瑞巴匹特背景下肠易激综合征临床表现的药理学: SOCRIC研究中期结果. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov88094>

论 证

肠易激综合征 (IBS) 是一种胃肠道疾病, 全球患病率为9—23%, 在俄罗斯人口中的患病率为8.3%—19%[1, 2]。大多数IBS患者处于工作年龄[3, 4], 并已患此病数年, 大大降低了他们的生活质量[5]和社会功能[6]。现有的IBS治疗方法对大约一半的病人有效, 因此迫切需要找到新的治疗方法来进行治疗[7]。

根据罗马标准IV和临床指南, IBS表现为每周至少发生一次腹痛, 与排便行为和大便频率和/或形状的变化有关[8, 9]。遗传倾向[2, 10]、饮食习惯[11]、急性肠道感染[8, 10]、以前的抗生素治疗[8, 10]、心理情绪压力[2, 7]、益生菌失调[7, 12]、肠道微生物群的代谢活动变化[12]、上皮通透性增加综合征[7, 13]、低位肠道炎症的发展[4, 7]、肠道免疫系统的细胞因子失衡[14, 15]、内脏超敏的发展[16—18]、运动与疏散障碍[19]、神经内分泌变化(肠-脑轴)[20]等综合因素在IBS的发病机制中起重要作用。

在研究IBS的病理生理学, 人们越来越关注上皮通透性增加综合征[7, 13]。正是黏膜上皮通透性的异常, 间接导致肠壁低活性的非特异性炎症的发展, 其结果是内脏超敏反应和肠道运动活动紊乱, 决定IBS主要症状的发展[21]。上皮细胞通透性增加综合征对IBS发展的影响间接证明了目前的治疗方案疗效低下, 缺乏具有细胞保护功能的药物。在标准治疗的背景下, 30%的患者有改善, 只有10%的IBS患者进入持续的临床缓解期[10]。

治疗IBS的新病理方法需要确保肠道上皮的屏障功能得到加强。使用通用药物瑞巴匹特治疗IBS, 其保护活性旨在恢复上皮前、上皮和上皮下的粘膜保护水平, 被认为是有所希望的[13, 22, 23]。

研究目的是评估在复合治疗中使用瑞巴匹特的背景下IBS临床表现的动态变化。

材料与方法

本文介绍了North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov内科、临床药理学和肾脏病学系进行的一项多中心开放性随机比较前瞻性SOCRIC (SOCRIC—Syndrome of increased mucosal permeability in functional and organic diseases of the Colon) 研究的中期结果。该研究涉及40名IBS患者一年龄在18至70岁之间的男性和女性, 没有失代偿期的躯体疾病、急性传染病或癌症、怀孕和哺乳期。

IBS的诊断是在根据罗马标准IV进行全面的实验室仪器检查的基础上作出的[9]。接受检查的患者被分为两组, 在性别、年龄和IBS患者类型方面具有可比性(图1)。主要组患者($n=21$)除了接受标准的解痉治疗外, 还接受了细胞保护剂瑞巴匹特, 对比组患者($n=19$)接受了三钾二枸橼酸铋, 其也具有明显的细胞保护特性, 并在一些研究中被证明对治疗IBS有效[24—27]。

采用GSRS (胃肠道症状评分表)、7×7 (7天内的7个症状) 和IBS-QOL (肠易激综合征生活质量) 问卷来评估治疗效果。GSRS问卷包括五个子量表, 用于测量腹痛、反流、腹泻和消化不良综合征以及便秘的严重程度, 以及总结性评分。我们用7×7问卷来评估功能性消化不良和IBS的症状动态, 用IBS-QOL来评估IBS患者的生活质量。此外, 疼痛的严重程度和胃肠道疾病对日常生活的影响是用视觉模拟量表来确定的(图2)。对治疗前后的结果进行打分。

在治疗期间, 患者必须记录不良事件的发生。到治疗结束时, 一名依从性低的患者退出了主要研究组。

使用Statistica 10.0软件进行统计数据处理。由于需要用评分系统来评估疾病的临床表现, 所以选择了非参数统计方法。结果以中位数、下四分之一和上四分之一表示。Wilcoxon检验被用来分析相关变量。指标之间的差异在 $p<0.05$ 时

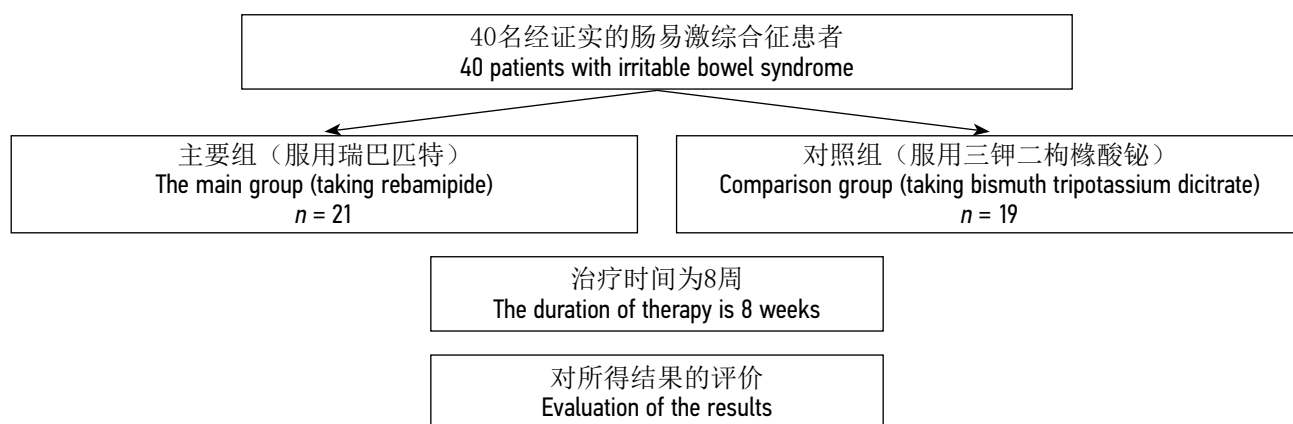


图 1 研究设计
Fig. 1. Study design

被认为是显著的。所研究的病人的平均年龄为 39.8 ± 13.8 岁。13名(32%)是男性, 27名(68%)是女性。18名参与者的IBS有严重的便秘, 9名有严重的腹泻, 13名有混合型IBS。

研究成果

在治疗开始前, 所有参与者都出现了腹痛综合征。作为治疗的结果, 两组都有积极的动态记录。主要组的腹痛发生率和严重程度从GSRS的7(5; 8.5)降至3(2.5; 4)($p=0.004$), 视觉模拟量表从6(2; 8)降至3.5(2; 5)($p=0.007$)。根据GSRS问卷, 对比组患者的腹痛强度从6(5; 8)分降至4(3; 7)分($p=0.02$), 根据视觉模拟量表, 腹痛强度从6(3; 8)分降至4(2; 8)分($p=0.03$)。比较分析显示, 使用瑞巴匹特治疗的IBS患者组的疼痛强度下降对比组更明显($p<0.05$) (图3)。

在治疗期间, 根据GSRS调查问卷的结果, 主要组患者的便秘投诉(过去一周的便秘和排空不完全的频率, 存在硬便)明显减少—从7.5(4.5; 10.5)降至5(4; 7.5)($p=0.02$)。这一效果在对比组没有达到($p>0.05$)。所有参与者都显示出类似的趋势, 即反流、腹泻和消化不良综合症的减少($p>0.05$)。

在分析治疗对GSRS总分量表的影响时, 注意到主组的积极变化更为显著。在接受瑞巴匹特的病人中, 这个分数从33(28; 41)分下降到24.5(20; 28)分($p=0.005$), 而在对比组中从32(27; 40)分下降到26.5(21; 30)分($p=0.02$) (图4)。这一事实可能是由于主组的治疗对腹痛和便秘的严重程度有更大的影响。

根据反映肠易激综合征和功能性消化不良基本症状动态的7×7问卷调查显示, 在服用瑞巴匹特期间, 主要组患者有明显改善, 累积指数从15(8; 21)点降至10.5(3; 17)点($p=0.005$)。与主要组的患者相比, 使用三钾二枸橼酸铋治疗的患者

1、在过去的4周内, 您有多担心与腹痛相关的问题?

1. In the past 4 weeks, how much have stomach pains been worrying you?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2、在过去4周内, 胃肠道疾病对您的日常生活有多大影响?

2. How badly have gastrointestinal diseases affected your daily life during the past 4 weeks?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

图2 用于评估疼痛严重程度和胃肠道疾病对日常生活影响的视觉模拟量表

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

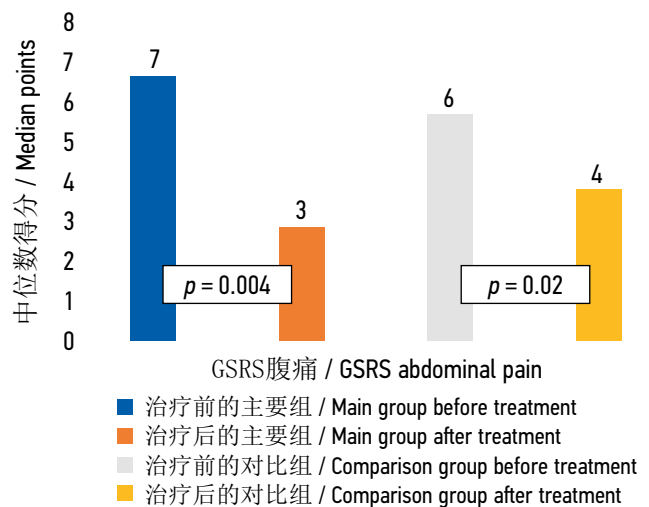


图3 治疗后腹痛评分与基线的变化(根据GSRS腹痛分量表)

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)

显示出较少的积极动态, 平均得分从13.5(7; 22)降至10(4; 16)($p=0.01$) (图5)。

在治疗的背景下, IBS临床过程的改善反映在所研究的病人的生活质量上, 由视觉模拟量表和IBS-QOL问卷来评估。服用瑞巴匹特的患者报告说,

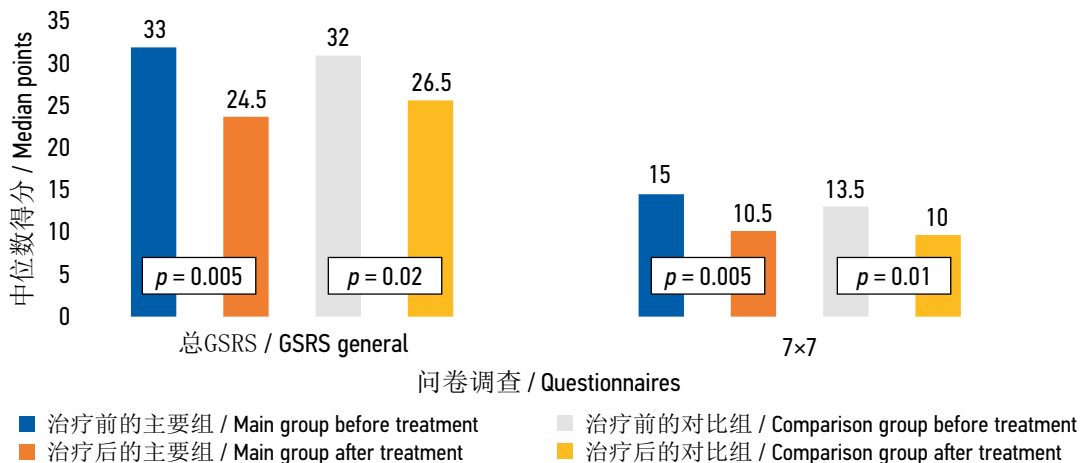


图4 与基线相比, 治疗后总体症状严重程度的变化(根据GSRS和7×7问卷调查)

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

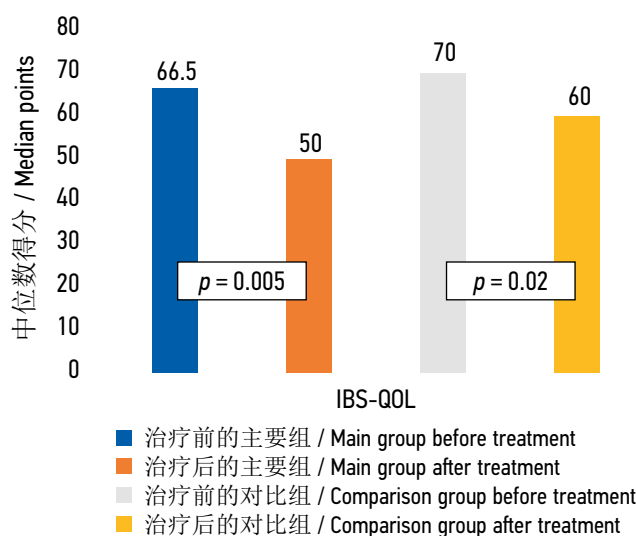


图5 治疗后生活质量与基线相比的变化(根据IBS-QOL问卷)

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)

胃肠道疾病对其日常生活的影响明显减少,视觉模拟量表的中位数从6 (5; 8) 减少到2 (2; 3) ($p=0.007$)。对照组的改善较少,视觉模拟量表的中位数从6 (5; 9) 降至4 (2; 7) ($p=0.01$)。根据IBS-QOL问卷,主要组患者的生活质量有明显改善,中位数从66.5 (60; 92) 降至50 (43; 68) ($p=0.005$)。在对比组中,该指数从70 (60; 90) 降至60 (45; 76) ($p=0.02$)。

研究结果表明,与额外服用瑞巴匹特有关的IBS治疗疗效增加。

讨论成果

目前,IBS的治疗效果往往不尽人意。在标准疗法中加入影响IBS发病机制的药物可以显著提高治疗效果。SOCRIC研究表明,使用通用细胞保护剂瑞巴匹特作为IBS患者综合治疗的一部分,可以改善患者的健康状况,腹痛和便秘的频率和严重程度显著降低。在病人身上看到的积极动态使他们的生活质量得到了改善。

瑞巴匹特的药理作用是通过诱导细胞外信号调节激酶(ERK1和ERK2)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶

酶B(Akt)、c-Jun N端激酶(JNK)、丝裂原激活蛋白激酶p38(p38MAPK)和哺乳动物雷帕霉素激酶(mTOR)的信号通路实现的。它们的激活导致环氧合酶-2的形成增加,从而形成前列腺素E2(PGE2) [7,28]。PGE2增加糖蛋白和粘蛋白的合成,这有助于恢复肠道粘膜的结构和厚度,并提供前上皮水平的保护[7,13]。在瑞巴匹特的影响下,PGE2和前列环素(前列腺素I2)的产生增加,有助于中和自由基,抑制中性粒细胞的激活,减少促炎症细胞因子的合成[29,30]和刺激血管生成[28],减少低活性炎症,调节上皮下的保护水平[7,15]。此外,细胞保护性前列腺素的形成增加导致胃肠道粘膜通透性的变化,通过增加表达zonula occludens 1蛋白(人闭锁小带蛋白1)和claudins(闭合蛋白),形成紧密的上皮细胞接触[31],增加保护性上皮层的稳定性[7,13]。

瑞巴匹特对胃肠粘膜有复杂的作用,恢复上皮前、上皮和上皮下的保护水平,纠正肠粘膜上皮通透性的增加[7]。瑞巴匹特对上皮通透性增加综合征的影响以及雷帕米特的多功能性决定了其在IBS患者中的临床疗效,并使其在病理上有理由将这种药物纳入复合治疗中。

结论

1. 用瑞巴匹特治疗IBS,可使疼痛的严重程度减轻,便秘减少,病人的生活质量得到改善。
2. 服用瑞巴匹特不仅能缓解症状,而且对IBS的病程也有积极影响。
3. 与三钾二枸橼酸铋相比,瑞巴匹特对治疗IBS更有效。

附加信息

资金来源。这项研究没有财政支持或赞助。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献,在发表前阅读并批准了最终版本。

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.2017421
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. Healthrelated 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. Simanenkova 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 razdrazhennoho kishechnika. 2021–2023 [Internet]. *Minzdrav RF*. Available from: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-razdrazhennoho-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 razdrazhennoho 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 razdrazhennoho kishechnika s preobladaniem diarei. *Lechashchiy 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 razdrazhennoho 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

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., Лощинина 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: клинико-психологические и психосоциальные соотношения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 12(172). С. 34–39. DOI: 10.31146/1682-8658-esp-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-razdrazhen-nogo-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
 21. Johansson M.E.V., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 10, No. 6. P. 352–361. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35
 22. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 88–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95
 23. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид — новые возможности гастроэнтеропротекции // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 12. С. 134–137. DOI: 10.17116/terarkh20158712134-137
 24. Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Элениди В.Н. и др. Оптимизация некоторых показателей локального иммунитета пациентов с синдромом раздраженного кишечника при лечении препаратом висмута // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1–2. С. 11–14.
 25. Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Данилова И.А. и др. Использование препарата висмута трикалия дицитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи // Лечащий врач. 2016. № 6. С. 81–84.
 26. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В. Препараты висмута трикалия дицитрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1, № 6(381). С. 23–28. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28
 27. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Ситкин С.И. и др. Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013. № 3–4. С. 11–14.
 28. 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. Vol. 49, No. 2. P. 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. Vol. 43, No. 9. P. 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. Vol. 79, No. 4. P. 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. Vol. 106, No. 3. P. 469–477. DOI: 10.1254/jphs.fp0071422

AUTHORS INFO

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ОБ АВТОРАХ

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