

# Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции

С.С.Вялов✉

Клиника GMS. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1  
✉svialov@mail.ru

В статье приводится обзор современных представлений о строении слизисто-эпителиального барьера и его проницаемости. Обсуждается взаимосвязь нарушений функции желудочно-кишечного тракта и нарушения структуры плотных контактов. Анализируются диагностические возможности исследования проницаемости и барьерной функции эпителия в реальной практике и клинических исследованиях. Описан вклад нарушений проницаемости в патогенез различных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** проницаемость, эпителий, барьерная функция, плотные контакты, ребамипид.

**Для цитирования:** Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062

## Review

### Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities

S.S.Vialov✉

GMS Clinic. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikolshchepovskii per., d. 6, str. 1  
✉svialov@mail.ru

#### Abstract

The article presents modern view on mucosal epithelial barrier structure and its permeability. Interrelation of gastrointestinal tract dysfunction and tight junctions' structural damage is discussed. Diagnostic possibilities of epithelium permeability and barrier function study in everyday practice and clinical studies are analyzed. Contribution of permeability disturbances in pathogenesis of different gastrointestinal tract functional disorders is discussed.

**Key words:** permeability, epithelium, barrier function, tight junctions, rebamipide.

**For citation:** Vialov S.S. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062

Структура эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена слоем клеток эпителия тонкой и толстой кишки, отделяющим содержимое просвета желудка и кишечника от основной массы клеток и тканей организма. Содержимое просвета ЖКТ содержит пищу, бактериальную среду, их метаболиты и множество других соединений, относящихся к разным группам веществ. Кроме собственно клеток эпителия, эпителиальный барьер представлен секреторным компонентом, слизью, которая выделяется на просветную поверхность кишечной трубки. В состав барьера также входит субэпителиальный слой, обеспечивающий кровоснабжение и иммунную реакцию за счет находящихся в субэпителиальном слое иммунных клеток [1, 2].

#### Слизистый компонент

Слизистая часть барьера представлена в желудке и тонкой кишке одинарным, а в толстой кишке – двойным слоем связанных с мембраной муцинов (MUC 1, 13, 17) и секретируемых муцинов (MUC 2). Следует отметить, что толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое слизи.

Экспериментальные данные подтверждают, что отсутствие генов продукции слизи MUC 2 приводит к развитию диареи и достоверному снижению массы тела. При воспалительных заболеваниях, что подтверждено ограниченными данными, изменяется структура слизи.

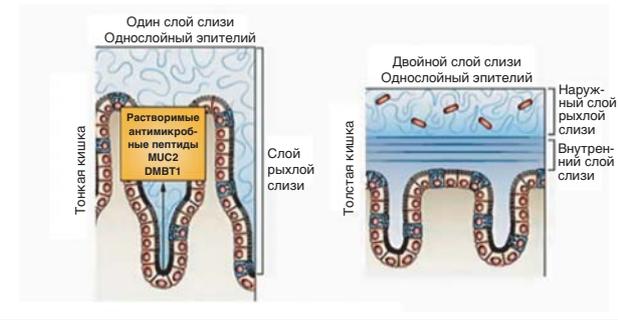
Пристеночный слой слизи обеспечивает первую линию защиты и сохранение в околоэпителиальной зоне секреторных иммуноглобулинов А и антибактериальных субстанций, в том числе дефензинов, лизоцима, рибонуклеаз (рис. 1) [3–6].

#### Эпителиальный компонент

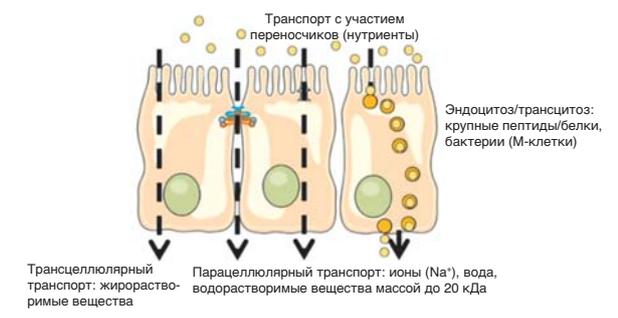
Более изученной является эпителиальная часть слизистого барьера. Известно несколько путей транспорта через эпителий (рис. 2). Парацеллюлярный или околоклеточный транспорт обеспечивает проникновение через барьер воды, ионов, натрия, хлора, электролитов и солей, водорастворимых веществ массой до 20 кДа. Этот путь транспорта исключает проникновение бактерий. Для транспорта жирорастворимых веществ существует внутриклеточный транспорт. Тем же внутриклеточным путем, но с участием переносчика, транспортируются крупные молекулы нутриентов. Отдельным путем эндоцитоза переносятся крупные пептиды и белки. Бактерии и бактериальные компоненты переносятся через мембрану М-клетками.

Наиболее значимый околоклеточный транспорт обеспечивается различными соединительными комплексами и межклеточными структурами. Самыми поверхностными из них являются плотные контакты, служащие своего рода входными воротами околоклеточного пути. Плотные контакты состоят из разных типов белков, ключевыми из которых являются окклюдины и клаудины, а также фиксированные с ними белки ZO (zonula occludens).

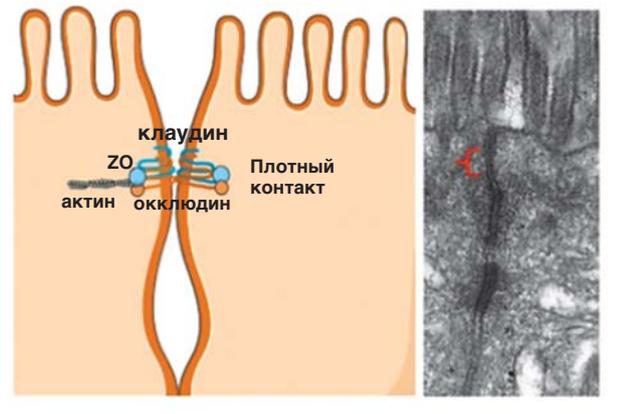
**Рис. 1. Строение слизистого слоя эпителиального барьера [3].**



**Рис. 2. Виды транспорта через эпителиальный барьер.**



**Рис. 3. Плотные контакты (схема слева, микрофотография справа).**



Глубже по отношению к плотным контактам расположены связывающие зоны, состоящие из белков кадгеринов и катенинов. Самый отдаленный компонент, десмосомы, состоит из белков десмоколлина и десмоглеина. Различия по функциям соединений просты: плотные контакты регули-

руют пропускную способность межклеточного пространства, а связывающие зоны и десмосомы обеспечивают фиксацию клеток между собой. Поэтому с клинической точки зрения в большей степени интерес представляют именно плотные контакты (рис. 3) [7–11].

Пропускная способность плотных контактов зависит от состояния белков, преимущественно клаудина. В зависимости от состояния эпителия экспрессия клаудинов может меняться, что подтверждено исследованиями, например, при воспалительных заболеваниях кишечника. Индукция белков клаудина осуществляется интерлейкином (ИЛ)-13 и фактором некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . В нормальном физиологическом состоянии проницаемость эпителия находится в гомеостатическом равновесии. При развитии патологии возникает дисбаланс регулирующих субстанций, что изменяет проницаемость эпителия в сторону ее повышения (рис. 4) [12–17].

**Оценка проницаемости эпителия кишки**

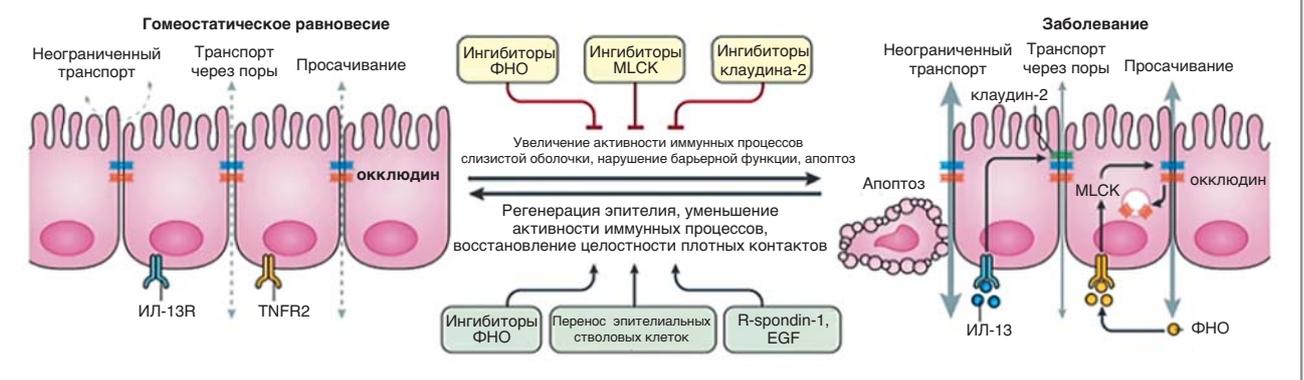
На сегодняшний день разработаны методы диагностики проницаемости кишечной стенки *ex vivo*: трансэпителиальная электрическая резистентность и трансмукозальный макромолекулярный поток. Электрическая резистентность измеряет транспортную функцию в отношении ионов, макромолекулярный поток, соответственно, оценивает транспорт крупных молекул. Оба метода не имеют перспектив для использования в реальной клинической практике.

Клиническое применение может найти метод измерения проницаемости *in vivo* – двойной тест экскреции сахаров с определением скорости изменения концентраций лактулозы и маннитола в моче. Сахара ферментируются в кишке и абсорбируются в зависимости от размеров молекул и с разной скоростью выделяются почками в мочу. Таким образом, по соотношению экскретируемых почками сахаров возможно количественное измерение проницаемости тонкого кишечника. Данный метод уже используется в клинических исследованиях для оценки изменения проницаемости кишки при стрессе или заболеваниях и, скорее всего, найдет широкое применение в клинической практике ввиду простоты, дешевизны и технической доступности [18–22].

**Функциональная единица и проницаемость эпителиального барьера**

Под термином «функциональная единица» понимают минимальную часть органа или ткани, содержащую необходимые для выполнения функций компоненты и способную выполнять основные его функции. Такой частью эпителиального барьера является 3-компонентная структура, содержащая в своем составе слизистый поверхностный слой, обращенный в просвет кишечной трубки, собственно слой эпителиальных клеток с межклеточными плотными контактами и внутреннюю сосудистую сеть, также

**Рис. 4. Регуляция изменения проницаемости эпителиального барьера.**



обеспечивающую барьерную и транспортные функции.

В таком понимании проницаемость эпителиального барьера зависит от множества факторов, как повреждающих барьер, т.е. повышающих проницаемость, так и восстанавливающих барьер, т.е. уменьшающих проницаемость стенки, в основном за счет влияния на плотные контакты. К факторам, повышающим проницаемость, по современным представлениям относятся генетическая предрасположенность, воспалительные изменения слизистой оболочки (СО) любой интенсивности, алкоголь, богатая насыщенными жирами пища, нестероидные противовоспалительные препараты, глютен, эмульсификаторы (полисорбат-80, карбоксиметилцеллюлоза), различные аллергены, биологическое стрессовое воздействие и психоэмоциональный стресс, а также процессы старения. К факторам, восстанавливающим физиологическую проницаемость эпителиального барьера, относят пробиотики, противовоспалительные простагландины, ретиноевую кислоту, витамин D, цинк и некоторые микроэлементы [23–26].

### **Влияние нарушения проницаемости эпителиального барьера**

Правильное понимание концепции нарушения проницаемости возможно только в контексте актуального понимания патогенеза симптомов функциональных нарушений и факторов, влияющих на их развитие. Множество просветных факторов и содержимое кишечной трубки оказывают влияние на проницаемость стенки, в том числе продукты питания и компоненты диеты, сложный состав микробиоты кишечника и желчные кислоты. Повышение кишечной проницаемости способствует проникновению большого количества веществ в подслизистый слой. Это активирует локальную иммунную систему, приводя к развитию микроскопического или субклинического воспаления, а также активирует нервный сигнал в центральную нервную систему, что и вызывает ощущение симптомов (рис. 5) [27, 28].

Таким образом, нарушенная проницаемость приводит к развитию патологических состояний. Накоплена достаточно большая доказательная база присутствия нарушенной проницаемости как фактора патогенеза некоторых заболеваний и в качестве вклада в патогенез заболеваний другой локализации. Степень доказанности для разной патологии различна, так же как и степень нарушения самой проницаемости стенки кишечной трубки.

Имеются достаточные доказательства нарушения проницаемости при воспалительных заболеваниях кишеч-

ника, целиакии, синдроме раздраженного кишечника (СРК), пищевой аллергии, сахарном диабете 1-го типа, аутизме, экземе. Существуют ограниченные подтверждающие данные о влиянии повышенной проницаемости кишечника на патогенез неалкогольной жировой болезни печени, цирроза печени, острого панкреатита, псориаза, болезни Паркинсона, фибромиалгии, депрессии, синдрома хронической усталости и даже бронхиальной астмы. Однако данные по этим заболеваниям нуждаются в уточнении [29].

### **Последовательность и спектр нарушения проницаемости эпителия при патологии**

В клинической практике врач сталкивается с некой последовательной сменой градаций или степеней нарушения проницаемости эпителия. Наиболее выраженные эндоскопические признаки воспалительных изменений СО соответствуют значительным нарушениям проницаемости эпителия. В то же время отсутствие эндоскопических признаков воспаления у пациентов с функциональными нарушениями не исключает нарушенной проницаемости, а целый ряд исследований подтверждает повышение проницаемости эпителиального барьера у данной группы больных (рис. 6).

Наиболее наглядными являются исследования постинфекционного воспаления и развития постинфекционного СРК. По сравнению с контрольной группой здоровых людей проницаемость кишечника резко возрастает в период острой инфекции, затем к 12-й неделе постинфекционного периода снижается у выздоровевших. В то же время у пациентов с развившимся постинфекционным СРК повышенная проницаемость продолжает нарастать после элиминации возбудителя, превышая показатели острого инфекционного периода.

У пациентов с СРК с диареей определена прямая корреляция между проницаемостью кишки и плотными контактами с диареей, болью и висцеральной гиперчувствительностью. Патогенетическое объяснение этого соответствия получено путем морфологических исследований и выявления нарушений в плотных контактах, которые приводят к повышению проницаемости кишечной стенки, появлению боли и диареи ( $r=0,74$ ;  $p=0,002$ ). Данные других исследований на пациентах с разными вариантами СРК подтверждают корреляцию экспрессии генов плотных контактов и проницаемости с абдоминальной болью ( $p<0,01$ ) [30–33].

Исследования патогенеза функциональной диспепсии также подтверждают взаимосвязь повышенной проницаемости плотных контактов между

клетками желудка и висцеральной гиперчувствительностью, а также наличие минимального или субклинического воспаления в СО ( $r=-0,62$ ;  $p=0,03$ ) [34].

Схожая симптоматика наблюдается у пациентов с пищевой аллергией и пищевой непереносимостью и пациентов с СРК. Исследования по пищевой аллергии, семейному анамнезу atopических заболеваний, повышению уровня иммуноглобулина Е и эозинофилии также подтверждают наличие повышенной проницаемости и нарушений плотных контактов ( $r=0,48$ ;  $p=0,004$ ). При СРК и пищевой непереносимости обнаружена взаимосвязь повышенной проницаемости с развитием симптоматики при употреблении коровьего молока, пшеницы, дрожжей и сои. Глютеносвязанные энтеропатии в отсутствие целиакии не имеют морфологических признаков воспаления, в то же время они демонстрируют клиническую картину, схожую с СРК, и отмечают улучшение на безглютеновой диете, что также связано с повышенной проницаемостью [35–37].

### Восстановление нарушенной проницаемости и плотных контактов

С появлением новых данных и обновлением понимания патогенеза функциональных и органических заболеваний как единого спектра патологии в зависимости от степени нарушения плотных контактов и проницаемости появилась новая цель в лечении. Целесообразным представляется добавление патогенетической терапии при подавляющем большинстве заболеваний с повышенной эпителиальной проницаемостью. Общий подход к коррекции патогенетических факторов функциональных нарушений представлен на рис. 7.

Подобный подход считается большинством экспертов рациональным и оправданным, поскольку многообразие этиологических факторов (действие нейромедиаторов, иммунная активация, нарушение микробиоты, влияние питания) не позволяет рассчитывать на устранение всех факторов, но возможно обеспечить восстановление СО и ее проницаемости.

В настоящее время исследуются возможности коррекции нарушенной проницаемости с помощью блокаторов ФНО- $\alpha$ , ингибиторов киназы легких цепей миозина и синтеза клаудина-2. Обсуждаются технологии и потенциал использования трансплантации эпителиальных стволовых клеток с целью нормализации нарушенной проницаемости. Разрабатываются аналоги эпителиального фактора роста в надежде получить препарат, стимулирующий регенерацию эпителия.

На сегодняшний день из препаратов, доказанно действующих на проницаемость и систему плотных контактов, доступным является только ребамипид.

На уровне слизистого компонента эпителиального барьера он увеличивает продукцию гликопротеинов на 53–60%. На субэпителиальном уровне он восстанавливает и улучшает кровоснабжение собственно эпителиального слоя [38–40].

Механизм действия ребамипида связан с усилением синтеза собственных простагландинов в СО ЖКТ на всем его протяжении. Ребамипид повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления в желудке, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз эпителия, проницаемость эпителиальных клеток. Ребамипид усиливает плотные контакты клеток эпителия путем поддержания экспрессии белка окклюдина и клаудина [41–44].

Целесообразность данного подхода подтверждается практическими и научными данными, полученными в крупном метаанализе M.Jaafar, включающем 248 публикаций и результаты 17 рандомизированных клинических исследований с участием 1224 пациентов, принимавших ребамипид, против 946 пациентов, принимавших плацебо. В монотерапии против плацебо ребамипид продемонстри-

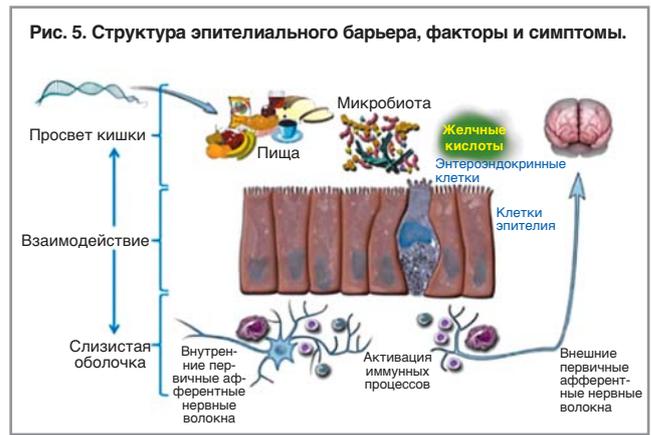


Рис. 5. Структура эпителиального барьера, факторы и симптомы.



Рис. 6. Зависимость патологии от степени нарушения проницаемости эпителиального барьера.

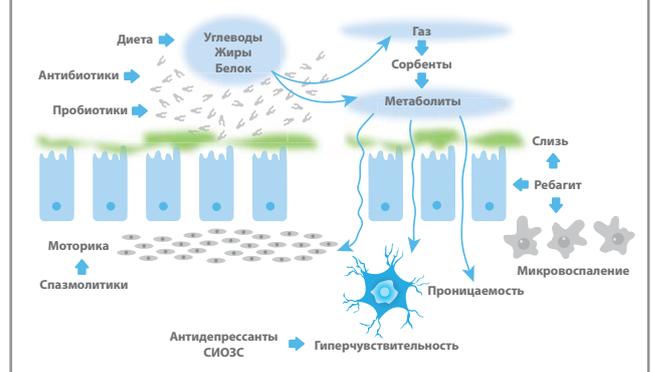


Рис. 7. Общий подход к коррекции патогенетических факторов функциональных нарушений.

ровал эффективность у 64% пациентов с функциональной и органической диспепсией [45].

На сегодняшний день в нашей стране действующее вещество ребамипид представлено единственным препаратом Ребагит, т.е. не имеет аналогов или генериков. Это единственный представитель класса индукторов синтеза простагландинов ЖКТ, принципиально не имеющий альтернатив или аналогов. С клинической точки зрения целесообразно отнести его к препаратам, восстанавливающим СО и эпителиальный барьер в пищеводе, желудке и кишечнике, как при функциональных, так и органических заболеваниях. С точки зрения патогенеза функциональных нарушений, функциональной диспепсии и СРК представляется целесообразным применение ребамипида с целью восстановления плотных контактов и снижения повышенной проницаемости СО. По данным большого ран-

домозированного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования, частота нежелательных реакций при приеме ребамипида не отличалась от плацебо, что свидетельствует о достаточной безопасности препарата и возможности его использования в лечении функциональных нарушений [46–49].

Следует дополнить, что Ребагит благодаря обширной доказательной базе, накопленной в течение многих лет по всему миру, а также в силу высокой клинической эффективности вошел в рекомендации профильных российских медицинских сообществ в области терапии и гастроэнтерологии.

## Выводы и рекомендации

1. Повышение проницаемости эпителиального барьера ЖКТ и нарушения плотных контактов являются фактором патогенеза множества заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний желудка и кишечника, а также функциональных нарушений.

2. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ приводит к спектру симптомов, в том числе висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики, что вызывает боль и расстройство функционирования органов ЖКТ.

3. Лекарственные средства для коррекции нарушенной проницаемости находятся на стадии изучения. Единственным доступным для клинической практики препаратом, действующим на белки плотных контактов и восстанавливающим слизисто-эпителиальный барьер на трех структурных уровнях по всему протяжению ЖКТ, является ребамипид.

## Литература/References

- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (11): 799–809. DOI: 10.1038/nri2653
- Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350 (6262): 830–4. DOI: 10.1126/science.aad0135
- Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (6): 352–61. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35
- Johansson ME, Phillipson M, Petersson J et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (39): 15064–9. DOI: 10.1073/pnas.0803124105
- Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006; 131 (1): 117–29.
- Johansson ME. Mucus layers in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (11): 2124–31. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000117
- Shen L, Weber CR, Raleigh DR et al. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 283–309. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150
- Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2 (4): 285–93.
- Suzuki H, Tani K, Tamura A et al. Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions. *J Mol Biol* 2015; 427 (2): 291–7. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.10.020
- Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions. *Curr Biol* 2008; 18 (20): R941–3. DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.083
- Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci* 2008; 121 (Pt 3): 298–305. DOI: 10.1242/jcs.021485
- Weber CR, Raleigh DR, Su L et al. Epithelial myosin light chain kinase activation induces mucosal interleukin-13 expression to alter tight junction ion selectivity. *J Biol Chem* 2010; 285 (16): 12037–46. DOI: 10.1074/jbc.M109.064808
- Heller F, Florian P, Bojarski C et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 550–64.
- Turner JR, Rill BK, Carlson SL et al. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am J Physiol* 1997; 273 (4 Pt 1): C1378–85.
- Clayburgh DR, Musch MW, Leitges M et al. Coordinated epithelial NHE3 inhibition and barrier dysfunction are required for TNF-mediated diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2006; 116 (10): 2682–94.
- Su L, Nalle SC, Shen et al. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology* 2013; 145 (2): 407–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.011
- Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14 (1): 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
- Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217. DOI: 10.1007/164\_2016\_107
- Bednarska O, Walter SA, Casado-Bedmar M et al. Vasoactive Intestinal Polypeptide and Mast Cells Regulate Increased Passage of Colonic Bacteria in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153 (4): 948–60.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.051
- Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63 (8): 1293–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690
- France MM, Turner JR. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci* 2017; 130 (2): 307–14. DOI: 10.1242/jcs.193482
- Barbaro MR, Fuschi D, Cremon C et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 restores epithelial permeability alterations induced by irritable bowel syndrome mediators. *Neurogastroenterol Motil* 2018; e13388. DOI: 10.1111/nmo.13388
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
- Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol* 2017; 8: 838. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00838
- Buhner S, Buning C, Genschel J et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006; 55 (3): 342–7.
- Agua M, Garrigues V, Bastida G et al. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) in first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5 (3): 227–33. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.008
- Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016. pii: S0016-5085(16)00219-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
- D'Inca R, Di Leo V, Corrao G et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (10): 2956–60.
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1075–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47 (6): 804–11.
- Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146 (1–2): 41–6. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017
- Martínez C, Lobo B, Pigrau M et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62 (8): 1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
- Piche T, Barbara G, Aubert P et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58 (2): 196–201. DOI: 10.1136/gut.2007.140806
- Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63 (2): 262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
- Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R et al. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (1): 75–81. DOI: 10.1038/ajg.2011.315
- Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147 (5): 1012–20.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
- Lijima K et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (7): 1500–7.
- Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 153–9.
- 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): 202–9.

41. Ishihara K et al. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (12): 1462–6.
42. Suzuki T 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: 469–77.
43. Nagano Y et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl. 1): 76–83.
44. Lai Yu et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of  $\beta$ -Catenin. *PLoS ONE* 2015; 10.
45. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (5): 1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9
46. Vyalov S. Efficacy of rebamipide to prevent low-dose aspirin-induced small intestinal injury. *UEG Journal* 2017; 5 (5S): a827, P1938.
47. Vyalov S. Efficacy and tolerability of rebamipide in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized clinical trial. *UEG Journal* 2017; 5 (5S): a605, P1261.
48. Вялов С.С. Восстановление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка. Приоритеты в лечении. Эффективная фармакотерапия. 2016; 1. / Vialov S.S. Vosstanovlenie slizistoi obolochki zheludочно-kishechnogo trakta ili snizhenie kislotnosti zheludka. *Prioritety v lechenii. Effektivnaia farmakoterapiia*. 2016; 1. [in Russian]
49. Du Y, Li Z, Zhan X et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARS study. *Dig Dis Sci* 2008; 53 (11): 2886–95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Вялов Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, гепатолог, клиника GMS. E-mail: svialov@mail.ru