

# Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: систематизация литературных данных

Д.Н. Андреев✉, Е.В. Ульянкина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В 2021 г. в России опубликован первый Мультидисциплинарный национальный консенсус, целью которого был всесторонний анализ патофизиологических, клинических и фармакотерапевтических аспектов синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) как одного из базовых механизмов развития патологии человека. Отдельная часть этого согласительного документа была посвящена значению СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая продемонстрировала релевантность данного патофизиологического механизма в генезе рассматриваемой группы патологий. Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных о роли СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, хронический гастрит и язвенную болезнь желудка.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, плотные контакты, ребамипид

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: систематизация литературных данных. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 422–427. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200893

## REVIEW

# Increased epithelial permeability syndrome in organic diseases of the upper gastrointestinal tract: systematization of literature data

Dmitrii N. Andreev✉, Elena V. Ul'iankina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

In 2021, the first Multidisciplinary national consensus was published in Russia. The document provides a comprehensive analysis of pathophysiological, clinical and pharmacotherapeutic aspects of the increased epithelial permeability syndrome (IEPS) as one of the main mechanisms of human diseases. A separate chapter of the consensus devoted to the role of IEPS in organic diseases of the upper gastrointestinal tract demonstrates the importance of this pathophysiological mechanism in the genesis of this group of diseases. This review aims to systematize the literature data on the role of IEPS in organic diseases of the upper gastrointestinal tract, including gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis and gastric ulcer.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, peptic ulcer, increased epithelial permeability syndrome, tight junctions, rebamipide

**For citation:** Andreev DN, Ul'iankina EV. Increased epithelial permeability syndrome in organic diseases of the upper gastrointestinal tract: systematization of literature data. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 422–427. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200893

## Введение

В настоящее время органические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (ХГ) и язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки занимают ведущее место в структуре болезней гастроэнтерологического профиля [1, 2]. Во многом данный факт объясняется широкой распространенностью этой группы патологий в мировой популяции и преимущественным поражением лиц работо-

способного возраста [1]. С другой стороны, своевременная диагностика и лечение этих заболеваний являются значимыми медико-социальными задачами, внося вклад в канцеропревенцию органов пищеварения, так как большинство перечисленных нозологий являются инициальными в развитии предраковых изменений и/или рассматриваются как факторы риска злокачественных новообразований [3].

Последние десятилетия ознаменовались существенными достижениями в области диагностики и лечения органических заболеваний верхних отделов ЖКТ, что связано с

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Ульянкина Елена Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8417-6825

✉ Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Elena V. Ul'iankina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-8417-6825

широкой интеграцией новых технологий в области эндоскопии и манометрии, повсеместным трендом на использование наиболее передового класса антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП) при ГЭРБ и ЯБ, а также с активной тактикой выявления инфекции *Helicobacter pylori* и ее последующей эрадикацией [1, 2]. Вместе с тем в ведении пациентов с этой группой заболеваний остаются проблемы. Так, одной из важных проблем фармакотерапии ГЭРБ на современном этапе развития гастроэнтерологии остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность к ИПП [4, 5]. В систематическом обзоре Н. El-Serag и соавт. (2010 г.) было показано, что в рандомизированных контролируемых исследованиях в среднем у 28–32% пациентов остаются клинические признаки ГЭРБ, несмотря на проведенную терапию ИПП [6]. В рамках лечения ХГ существуют данные, что после успешной эрадикации *H. pylori* воспалительный компонент, связанный с лимфоцитарной инфильтрацией слизистой, может сохраняться достаточно долго (от нескольких месяцев до нескольких лет) [7]. Такие изменения являются клинически релевантными, так как длительно персистирующее воспаление слизистой рассматривается в настоящий момент как фактор риска рака желудка (РЖ) [8]. Отчасти перечисленные неблагоприятные маркеры могут быть обусловлены синдромом повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), который может развиваться под действием кислотно-пептической атаки в случае с ГЭРБ или под влиянием факторов вирулентности *H. pylori* в случае ХГ [9–11]. Данный синдром тесно сопряжен с альтерацией белков плотных контактов эпителиальных клеток и повышением парацеллюлярной проницаемости [12].

В 2021 г. был опубликован первый Мультидисциплинарный национальный консенсус, целью которого явился всесторонний анализ патофизиологических, клинических и фармакотерапевтических аспектов СПЭП как одного из базовых механизмов развития патологии человека [12]. Отдельная часть этого согласительного документа была посвящена значению СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов ЖКТ, которая продемонстрировала релевантность данного патофизиологического механизма в генезе данной группы патологий.

Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных о роли СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов ЖКТ, включая ГЭРБ, ХГ и ЯБ желудка.

### СПЭП при ГЭРБ

ГЭРБ представляет собой чрезвычайно распространенное в мировой популяции заболевание верхних отделов ЖКТ, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений [13, 14]. Согласно крупнейшему метаанализу J. Nirwan и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты более 100 исследований, общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% доверительный интервал – ДИ 12,47–15,56%) [15]. ГЭРБ является доказанным фактором риска пищевода Баррета (предраковое состояние) и аденокарциномы пищевода [16, 17]. Недавний метаанализ L. Eusebi и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 44 исследований, показал, что частота выявления гистологически верифицированного пищевода Баррета у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ 5,4–9,3) [17]. Более ранний метаанализ J. Rubenstein и соавт. (2010 г.) продемонстрировал, что при наличии еженедельных симптомов ГЭРБ риск развития аденокарциномы пищевода повышается в 5 раз (отношение шансов – ОШ 4,92, 95% ДИ 3,90–6,22), тогда как ежедневные симптомы увеличивали шансы более чем в 7 раз (ОШ 7,40, 95% ДИ 4,94–11,1) [18].

Появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств сли-

зистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности к проводимой терапии ИПП [9, 19, 20]. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами [9, 21, 22]. Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, опубликованный в 2017 г., идентифицировал 30 локусов предрасположенности к ГЭРБ, большинство из которых ответственно за транслокацию ионов и эпителиальную проницаемость, связанную с межклеточными контактами [23]. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода [9, 19, 20]. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и другие компоненты желчи при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминалы нервных волокон, играя роль в индукции и персистировании симптоматики заболевания [9, 20, 24].

В 1996 г. в работе N. Tobey и соавт. с применением трансмиссионной электронной микроскопии было показано, что диаметр межклеточных пространств значительно расширен в образцах пациентов с ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами [25]. Эти данные позже были верифицированы в исследовании R. Caviglia и соавт. (2007 г.), которое по данным трансмиссионной электронной микроскопии продемонстрировало, что у всех пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ средний диаметр межклеточных пространств в дистальном и проксимальном отделе пищевода в 2–3 раза больше по сравнению с контрольной группой [26]. В 2011 г. В. Jovov и соавт. методом вестерн-блоттинга и иммуногистохимического анализа выявили, что у пациентов с ГЭРБ отмечается повышенная парацеллюлярная проницаемость эпителия, связанная с деградацией E-катгерина [27]. В работе, аналогичной по методологии, E. Björkman и соавт. (2013 г.) также было показано, что у пациентов с ГЭРБ значительно снижены уровни экспрессии других белков комплекса плотных контактов – клаудина-1 и клаудина-4 [28]. Исследование P. Weijenborg и соавт. (2014 г.) с изучением трансэпителиального сопротивления и трансэпителиальной проницаемости продемонстрировало, что целостность слизистой оболочки пищевода была значительно нарушена у пациентов с ГЭРБ, что демонстрировалось более высокой трансэпителиальной проницаемостью и более низким внеклеточным импедансом [29].

### СПЭП при ХГ и ЯБ желудка

ХГ и ЯБ желудка являются одними из наиболее распространенных органических заболеваний верхних отделов ЖКТ [1, 30]. Учитывая, что ХГ развивается у всех инфицированных *H. pylori* лиц, можно сделать вывод, что общемировая распространенность данного заболевания составляет около 44,3–48,5% [31, 32]. Согласно последнему обзору, частота развития ЯБ в течение жизни варьирует от 5 до 10%, при этом у *H. pylori*-позитивных пациентов риск развития может достигать 20% [33]. Данные заболевания желудка, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, рассматриваются как факторы риска РЖ [1, 3, 34]. Еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло инфекцию *H. pylori* к канцерогенам I класса [35]. Факторами, мультиплицирующими риск РЖ при инфицировании *H. pylori*, являются экспрессия патогеном цитотоксина CagA (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,48–2,94) и адгезина BabA2 (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,30–3,24) [36, 37]. В одном из крупнейших популяционных когортных исследований было показано, что стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) РЖ у пациентов с неатрофическим ХГ составляет 1,8 (95% ДИ 1,7–1,9) и прогрессивно возрастает при развитии

атрофических изменений (СОЗ 2,8, 95% ДИ 2,3–3,3) и кишечной метаплазии слизистой (СОЗ 3,4, 95% ДИ 2,7–4,2) [38]. В двух независимых когортных исследованиях с длительным периодом наблюдения продемонстрировано, что у пациентов с ЯБ желудка отмечается повышенный риск развития РЖ (СОЗ 1,8, 95 ДИ 1,6–2,0; СОЗ 1,92, 95% ДИ 1,65–2,23) [39, 40].

Одним из патофизиологических механизмов СПЭП при ХГ и ЯБ желудка является негативное влияние *H. pylori* на структурные компоненты плотных контактов эпителиоцитов [10–12]. Цитотоксин-ассоциируемый белок CagA и уреазы микроорганизма способны инициировать дезорганизацию плотных контактов клеток за счет увеличения фосфорилирования легкой цепи миозина, а также инактивации протеинкиназы семейства PARI, регулирующей функции цитоскелета клетки [10, 11, 41]. Повышенная эпителиальная проницаемость способствует транслокации интралюминальных антигенных структур в собственную пластинку слизистой оболочки, амплифицируя воспалительный ответ, связанный с лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией слизистой [7]. Предполагается, что данные клетки, вырабатывая ряд цитокинов, приводят к локальным микроциркуляторным нарушениям, а также к функциональной инактивации клеток Кахала и другим нейтральным альтерациям в слизистой, индуцируя формирование диспепсических проявлений [42].

На настоящий момент показано, что активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка прямо коррелирует с выраженностью СПЭП. Так, в патоморфологическом исследовании Н. Pristautz (1984 г.) было продемонстрировано, что у пациентов с ХГ отмечаются микроскопические признаки повышенной проницаемости, наиболее выраженные при атрофическом гастрите, кишечной метаплазии и эрозивном гастрите [43]. В более поздних работах для оценки степени проницаемости эпителиального барьера ЖКТ при гастритах и ЯБ наиболее часто использовался тест проницаемости сахарозы [12]. Сахароза – дисахарид, не обладающий способностью пересекать эпителиальный барьер слизистой, так как апикальная поверхность эпителиоцитов не экспрессирует специфические белки-транспортеры сахарозы [12]. Таким образом, данный дисахарид может проникнуть через эпителиальный барьер слизистой верхних отделов ЖКТ только парацеллюлярным путем при наличии скомпрометированных плотных контактов клеток или при нарушении целостности эпителиального барьера ввиду изъязвлений слизистой [12]. Работа L. Sutherland и соавт. (1994 г.) показала, что данный тест имеет достаточно высокую диагностическую точность в предикции наличия эрозивно-язвенных изменений желудка с чувствительностью 84% и специфичностью 96% [44]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании J. Vega и соавт. (1997 г.) на педиатрической популяции пациентов, где чувствительность и специфичность теста проницаемости сахарозы при детекции повреждения слизистой желудка составили 83,3 и 90,3% соответственно [45]. В исследовании С. Zsigmond и соавт. (2005 г.) было показано, что количество сахарозы, выделяемой с мочой после перорального приема данного дисахариды, у пациентов с атрофическим гастритом значительно увеличено в сравнении с группой контроля (медиана 0,08% против 0,04%;  $p=0,003$ ) [46]. При этом экскреция сахарозы прямо коррелировала со степенью хронического воспаления слизистой (легкое воспаление – 0,06%, умеренное воспаление – 0,08%, тяжелое воспаление – 0,18%;  $p=0,04$ ), а не выраженностью атрофических изменений. Наличие кишечной метаплазии также было ассоциировано со значительно более высоким уровнем экскреции сахарозы с мочой [46]. Н. Kawabata и соавт. (1998 г.) продемонстрировали, что экскреция сахарозы с мочой значительно повышена у пациентов с ЯБ желудка по сравнению с лицами

контроля и ее количество коррелирует с размером язвенного дефекта слизистой [47].

### Роль цитопротективной терапии при органических заболеваниях ЖКТ

Использование цитопротективной терапии является одним из перспективных направлений в ведении пациентов с органическими заболеваниями ЖКТ, позволяя оптимизировать конвенционные методы лечения, основанные на применении ИПП и эрадикации *H. pylori*. Ребамипид представляет собой цитопротектор, обладающий различными плейотропными эффектами по отношению к ЖКТ [48, 49]. Принципиальным механизмом действия данного препарата является регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [48, 49]. Помимо этого ребамипид усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера. Данные результаты были продемонстрированы в экспериментальных работах на моделях ГЭРБ, аспирииндуцированного поражения ЖКТ, а также лучевого энтерита и колита [50–53]. В настоящее время данный препарат зарегистрирован и применяется в более чем 10 странах мира, включая Российскую Федерацию, где он используется для лечения ХГ, ЯБ желудка, а также поражений ЖКТ, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [49, 54].

Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [54, 55]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida и соавт. (2010 г.) было показано, что совместное применение лансопризола и ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом [56]. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ( $p<0,05$ ) [56]. В крупном мультицентровом исследовании S. Hong и соавт. (2016 г.) с участием 501 пациента с ГЭРБ было продемонстрировано, что комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболевания, нежели монотерапия эзомепразолом, по данным специальных опросников [57]. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед лечения составило -18,1±13,8 балла в группе комбинированной терапии и -15,1±11,9 балла в группе монотерапии ( $p=0,011$ ). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию (-8,4±6,6 балла против -6,8±5,9 балла,  $p=0,009$ ) [57].

В Мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном СПЭП в клинической практике (2021 г.), подчеркивается, что расширение клеточных пространств эпителия пищевода и повышение его проницаемости является одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ [12]. Использование ребамипида в терапии ГЭРБ открывает новые перспективы в лечении этого заболевания ввиду наличия у препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных звеньев патогенеза заболевания, включая СПЭП [12]. Ребамипид включен в последние Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020 г.), где указывается на возможность комбинированной терапии (ИПП и ребамипид) [13].

Доказательная база применения ребамипида при ХГ и ЯБ значительно шире. В метаанализе М. Ли и соавт. (2015 г.), обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения ХГ (такими как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с отношением рисков 1,04 (95% ДИ 0,95–1,14). При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики ХГ в сравнении с монотерапией (отношением рисков 1,23; 95% ДИ 1,06–1,41) [58]. В двух независимых исследованиях К. Нагата и соавт. (2002 г.) и Т. Камата и соавт. (2015 г.) с длительным периодом наблюдения (12 мес) продемонстрировано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [59, 60]. Важно отметить, что включение ребамипида в схемы эрадикации инфекции *H. pylori* способствует повышению эффективности элиминации микроорганизма. Так, в метаанализе D. Andreev и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (Япония, Южная Корея, Россия), было показано, что добавление ребамипида в схемы лечения достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343,  $p < 0,001$ ) [61].

В Мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном СПЭП в клинической практике (2021 г.), подчеркивается, что согласно патоморфологическим данным, а также исследованиям с применением теста проницаемости сахарозы при ХГ и ЯБ отмечается СПЭП, выраженность которого коррелирует с активностью воспалительного процесса в слизистой желудка [12]. Согласно последним

Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению гастрита и дуоденита (2021 г.), пациентам с ХГ, в том числе атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед [62]. В свою очередь, в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению ЯБ (2020 г.) говорится, что пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образуемого рубца рекомендуется применение ребамипида [34].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Кислотозависимые заболевания. М., 2020 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Acid-related diseases. Moscow, 2020 (in Russian)].
2. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. Elsevier, 2020.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Maev IV, Kaprin AD, et al. Rannee vyivlenie onkologicheskikh zabolevanii organov pishchevarenia (metodicheskoe rukovodstvo Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii onkologov Rossii dlia vrachei pervichnogo zvena zdravookhraneniia). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антицидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;2:65-72 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Rol' i mesto antacidov v sovremennykh algoritmah terapii kislotozavisimyykh zabolevaniy. *Farmateka*. 2013;2:65-72 (in Russian)].
5. Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343-59. DOI:10.1016/j.giec.2019.12.003
6. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720-37. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
7. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957-63. DOI:10.3748/wjg.v20.i27.8957
8. Bockerstett KA, DiPaolo RJ. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):47-53.
9. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;5:30-7 [Andreev DN, Zaborovskii AV, Lobanova EG. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni': novye podkhody k optimizatsii farmakoterapii. *Meditsinskii sovet*. 2021;5:30-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-30-37
10. Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, et al. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology*. 2009;136(1):236-46.
11. Saadat I, Higashi H, Obuse C, et al. Helicobacter pylori CagA targets PARI/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*. 2007;447(7142):330-3.
12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Sindrom povyshennoi epiteliial'noi pronitsaemosti v klinicheskoi praktike. Multidistsiplinarnyi natsional'nyi konsensus. *Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni'. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
14. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Diseases of the esophagus. Moscow, GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
15. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
16. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508. DOI:10.1371/journal.pone.0103508
17. Eusebi LH, Cirota GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456-63. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321365
18. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1222-7. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x
19. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190-4. DOI:10.1007/s11894-009-0030-6
20. Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7-13.e3
21. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. Narushenie pronitsaemosti slizистой obolochki kishechnika kak faktor etiopatogeneza funktsional'nykh zabolevaniy zheludочно-kishechnogo trakta. *Meditsinskii sovet*. 2020;5:87-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-5-87-95
22. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). DOI:10.1111/nmo.12923
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
24. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 [Maev IV, Gulenchenko YuS, Andreev DN, et al. Duodeno-gastroezofageal'nyy refluks: klinicheskoe znachenie i podkhody k terapii. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 (in Russian)].
25. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux - damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200-5.
26. Caviglia R, Riboli M, Gentile M, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629-36.
27. Jovov B, Que J, Tobey NA, et al. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039-47. DOI:10.1038/ajg.2011.102
28. Björkman EV, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118-26.
29. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323-9. DOI:10.1152/ajpgi.00345.2013
30. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. *Фарматека*. 2016;6:24-33 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, et al. Evoliutsia predstavlenii o defintsii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiei Helicobacter pylori. *Farmateka*. 2016;6:24-33 (in Russian)].
31. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
32. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
33. Lanasa A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnostika i lechenie izavnennoi bolezni u vzroslykh (Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Rossiiskogo obshchestva kolorektal'nykh khirurgov i Rossiiskogo endoskopicheskogo obshchestva). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1994 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487770/> Accessed: 15.05.2021.
36. Matos JJ, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(12):1431-41. DOI:10.1097/MEG.0b013e328364b53e
37. Kpoghoma MA, Wang J, Wang T, Jin G. Association of Helicobacter pylori baba2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):465. DOI:10.1186/s12885-020-06962-7
38. Song H, Ekhedon IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015;351:h3867. DOI:10.1136/bmj.h3867
39. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):242-9. DOI:10.1056/NEJM199607253350404
40. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, et al. Long-term risk of gastrointestinal cancers in persons with gastric or duodenal ulcers. *Cancer Med*. 2016;5(6):1341-51. DOI:10.1002/cam4.680
41. Wroblewski LE, Peek RM Jr. Targeted disruption of the epithelial-barrier by Helicobacter pylori. *Cell Commun Signal*. 2011;9(1):29.
42. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):168-74. DOI:10.1038/nrgastro.2013.9
43. Pristautz H. Evaluation of the epithelial gastric mucosal barrier in gastric diseases using supravital staining of mucosal biopsies. *Wien Med Wochenschr Suppl*. 1984;86:1-15.
44. Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, et al. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *Lancet*. 1994;343(8904):998-1000.
45. Vera JF, Gotteland M, Chavez E, et al. Sucrose permeability in children with gastric damage and Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(5):506-11.
46. Zsigmond CS, Hannestad U, Franzén L, et al. Atrophic gastritis is associated with increased sucrose permeability related to chronic inflammation. *Digestion*. 2005;72(4):201-6.
47. Kawabata H, Meddings JB, Uchida Y, et al. Sucrose permeability as a means of detecting diseases of the upper digestive tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(10):1002-6.
48. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 [Andreev DN, Kulieva AK. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.8.200373
49. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70.

50. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al.; Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46-50. DOI:10.5009/gnl17078
51. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469-77. DOI:10.1254/jphs.fp0071422
52. Shim S, Jang HS, Myung HW, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;329:40-7. DOI:10.1016/j.taap.2017.05.012
53. Jang H, Park S, Lee J, et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):878-86. DOI:10.1111/jgh.14021
54. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97-104 [Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200455
55. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):98-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
56. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393-8. DOI:10.1007/s10620-010-1166-9
57. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910-6. DOI:10.5009/gnl15537
58. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
59. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7.
60. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146.
61. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
62. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению гастрита и дуоденита. М., 2021 [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Endoscopic Society for the diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. Moscow, 2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU