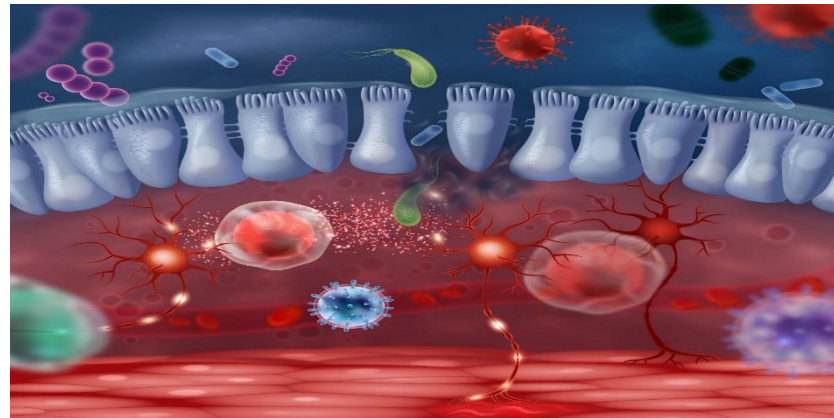
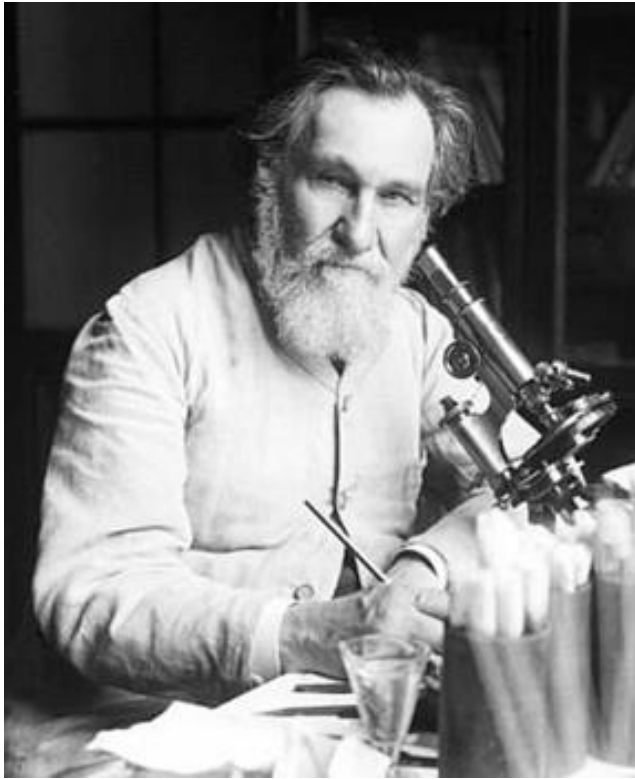


Коморбидная патология ЖКТ в новых рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения»»

**Проф. Петрова М.М.
10 октября 2019 года**



ПОВЫШЕННАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ БОЛЕЕ ВЕКА ПРИВЛЕКАЕТ ВНИМАНИЕ ВЕДУЩИХ УЧЁНЫХ

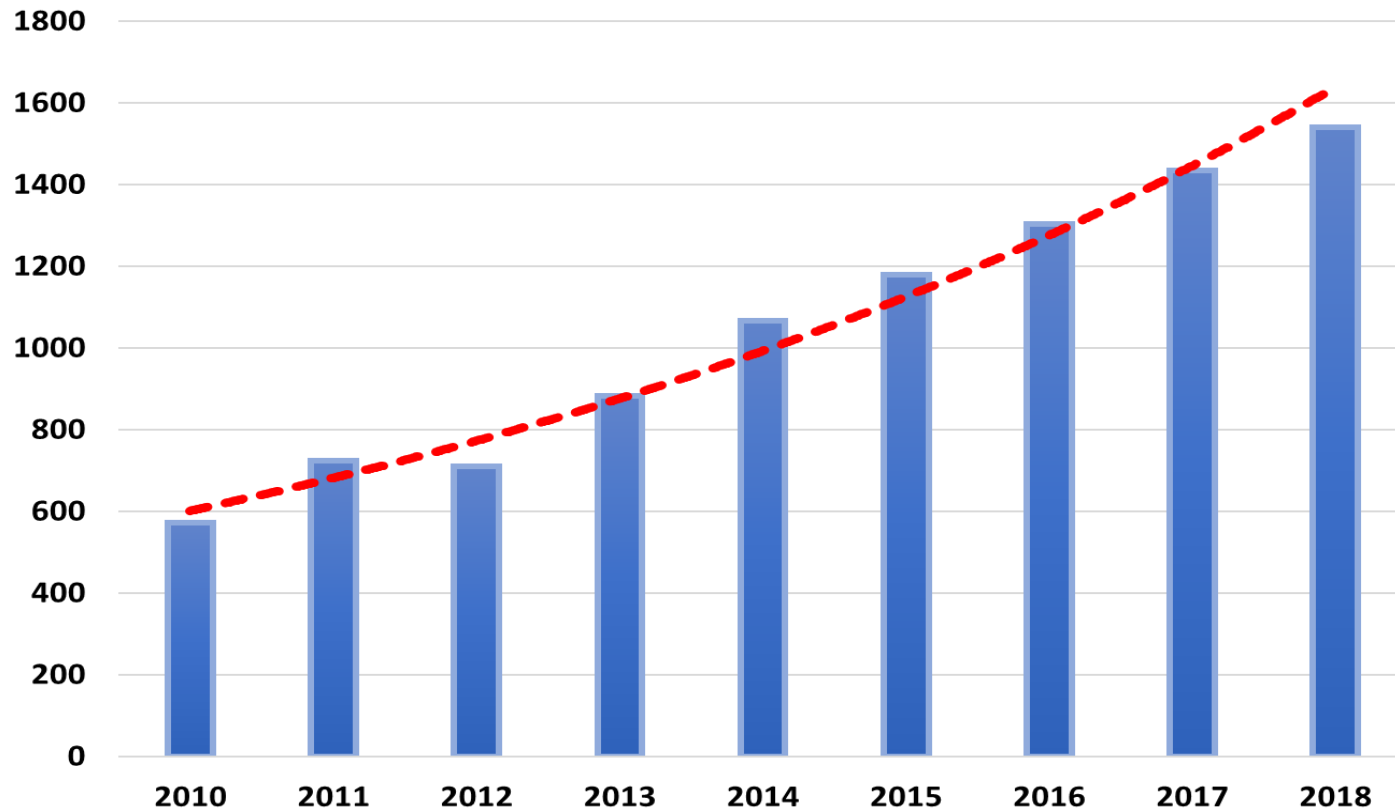


В 1907 году **И.И. Мечников** предположил, что разрушение и старение тканей являются следствием хронического системного воспаления, которое возникает **в результате повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, и проникновения через нарушенный барьер бактерий и продуктов их жизнедеятельности**

Netusha Thevaranjan et al. Age - Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017 Apr 12; 21(4): 455–466.e4.

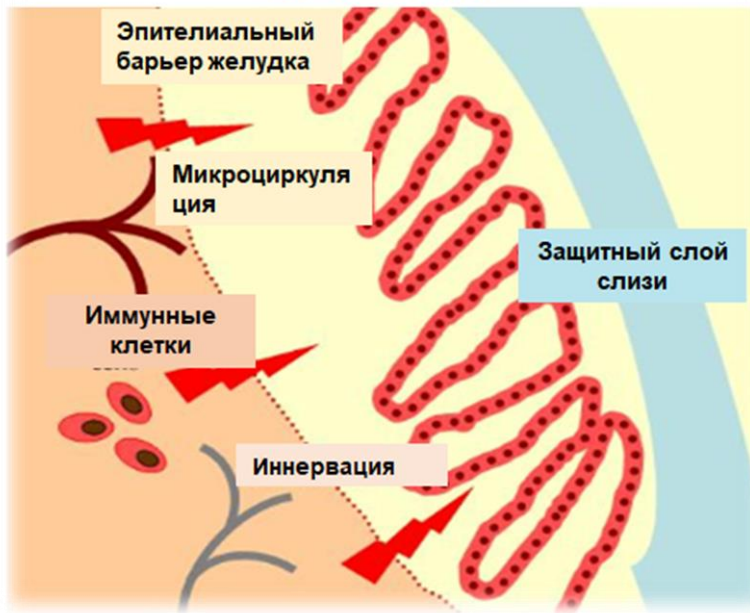
МИРОВОЙ ИНТЕРЕС К ПРОБЛЕМЕ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЗНАЧИТЕЛЬНО НАРАСТАЕТ С КАЖДЫМ ГОДОМ

За последние 30 лет по базе данных PubMed появилось почти 2000 публикаций по кишечной проницаемости с их линейным увеличением: **с 10 публикаций в год в восьмидесятых годах прошлого века до почти 100 публикаций в год в настоящее время**



Слизистая оболочка как желудка, так и кишечника, обладает тремя естественными уровнями защиты от воздействия агрессивных факторов

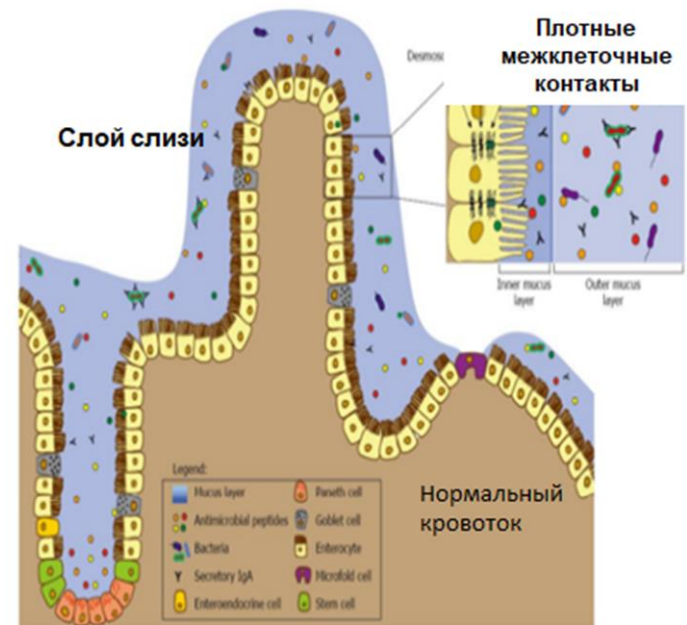
Защитные механизмы здорового слизистого барьера желудка



▪ **Преэпителиальная:**
слой слизи и бикарбонатов, покрывающей эпителий

▪ **Постэпителиальная:**
Нормальный кровоток для быстрой регенерации клеток

Защитные механизмы здорового слизистого барьера кишечника



▪ **Эпителиальная:**
Плотные межклеточные контакты
Высокая скорость регенерации эпителия

Различные симптомы со стороны ЖКТ возникают в ответ на повышение проницаемости слизистой оболочки под воздействием факторов агрессии

Экзогенные

- *Helicobacter pylori*, вирусы, этанол
- Раздражающие компоненты пищи
- Лекарства (НПВС, ГКС, антикоагулянты, цитостатики, противоопухолевые)

Эндогенные

(внутрипросветные)

- Соляная кислота
- Пепсин
- Кишечный дисбиоз / СИБР
- Деконъюгированные желчные кислоты, лизолецитин

Гематогенные

- Провоспалительные и вазоактивные медиаторы
- Продукты нарушенных метаболических процессов (мочевина, мочевая кислота и др.)
- Токсические субстанции, поступающие в организм, минуя ЖКТ



ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ

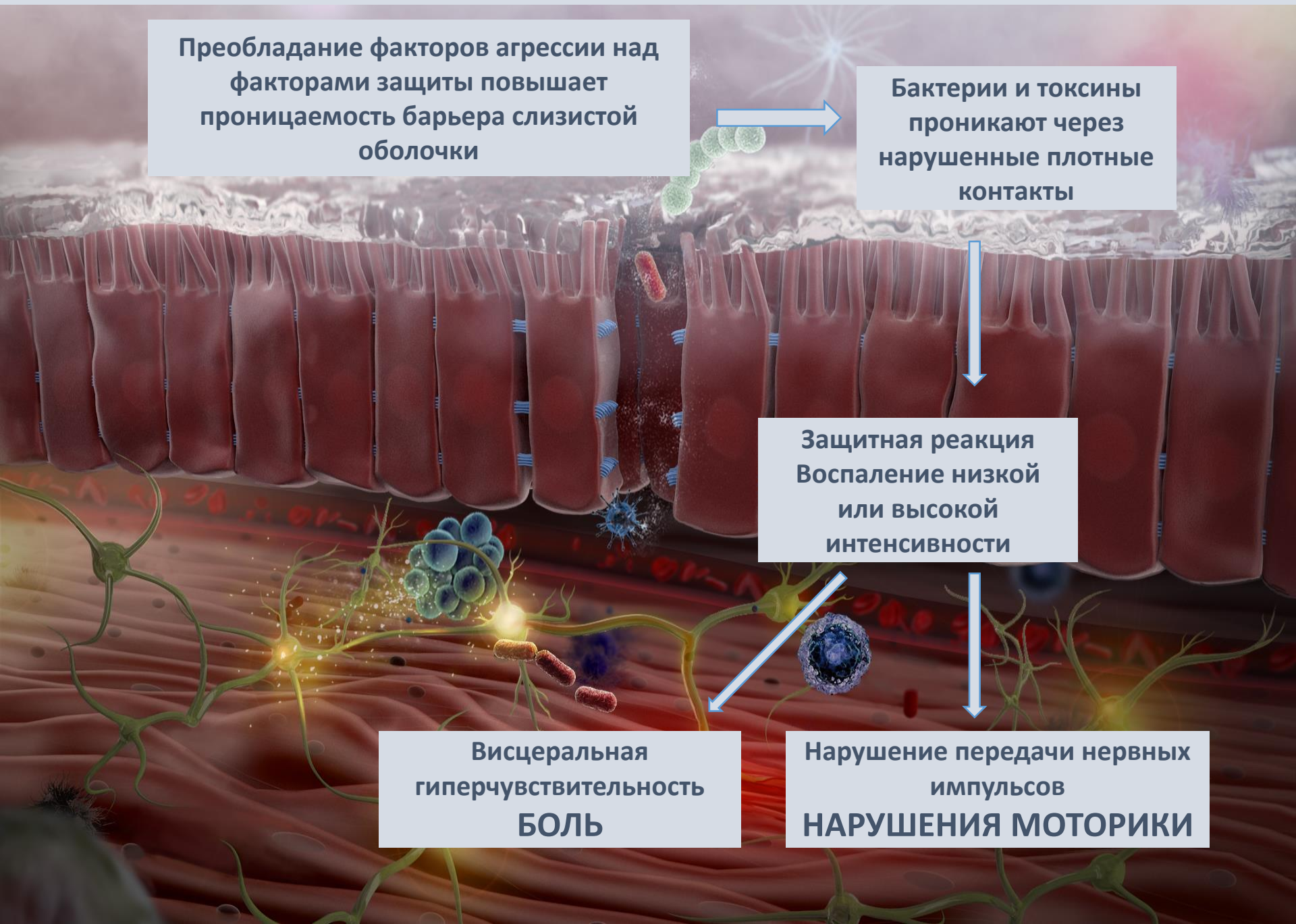
Преобладание факторов агрессии над факторами защиты повышает проницаемость барьера слизистой оболочки

Бактерии и токсины проникают через нарушенные плотные контакты

Защитная реакция
Воспаление низкой или высокой интенсивности

Висцеральная гиперчувствительность
БОЛЬ

Нарушение передачи нервных импульсов
НАРУШЕНИЯ МОТОРИКИ



ВЫЯВЛЕНА ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И РАЗВИТИЕМ БОЛЬШИНСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ ЖКТ

ЧЕРЕЗ НАРУШЕННЫЙ ЗАЩИТНЫЙ БАРЬЕР СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРОНИКАЮТ БАКТЕРИИ И ДРУГИЕ АГРЕССИВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЯ ВОСПАЛЕНИЕ

СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ

ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

- Нарушение функции органа

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ

ВОСПАЛЕНИЕ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

- Повреждения на микро- и макроуровнях

ОРГАНИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ

Функциональная диспепсия

- ✓ Постпрандиальный дистресс-синдром
- ✓ Синдром эпигастральной боли

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

- ✓ Функциональный запор
- ✓ Функциональная диарея
- ✓ Функциональное абдоминальное вздутие

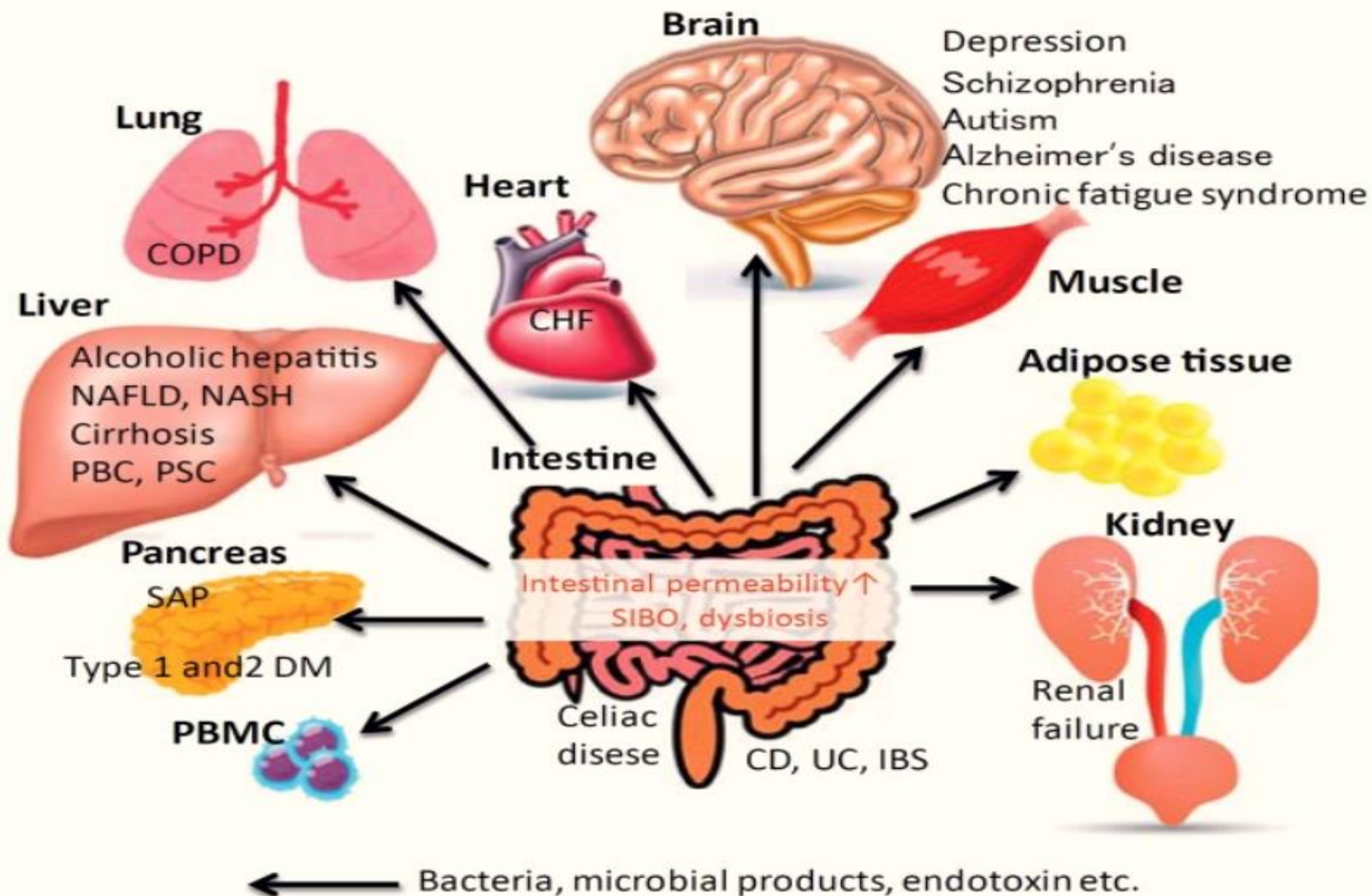
СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА:

- ✓ СРК с диареей
- ✓ СРК с запором
- ✓ СРК смешанный вариант
- ✓ СРК неклассифицируемый

- ✓ ГЭРБ
- ✓ НЭРБ

- ✓ Хронический гастрит
- ✓ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- ✓ Дуоденит
- ✓ ВЗК, включая ЯК
- ✓ Опухоли

Заболевания, при которых увеличение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ описано в литературе

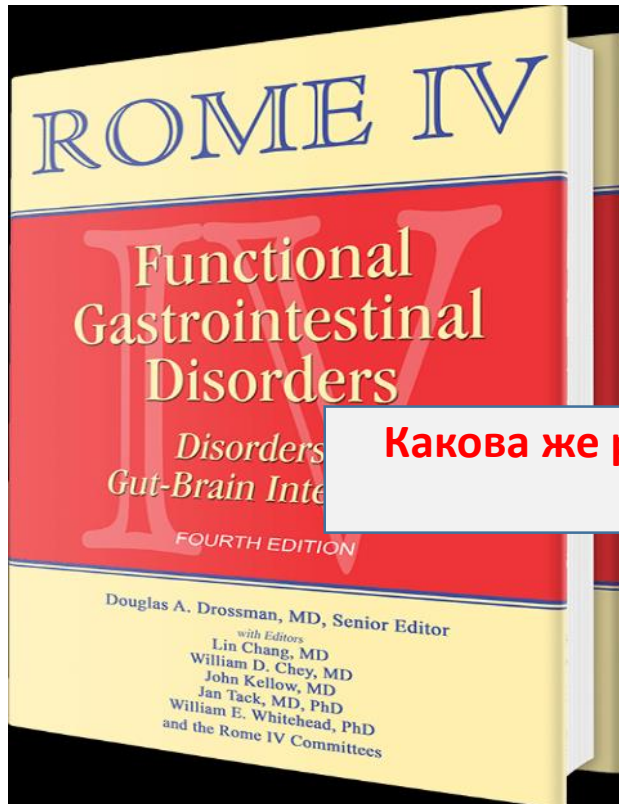


Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016;1(3):135-145.

СЛЕДСТВИЕМ НОВОГО ВЗГЛЯДА НА РОЛЬ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ В РАЗВИТИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СТАЛИ ИЗМЕНЕНИЯ В РИМСКИХ КРИТЕРИЯХ 2016 ГОДА

2016г

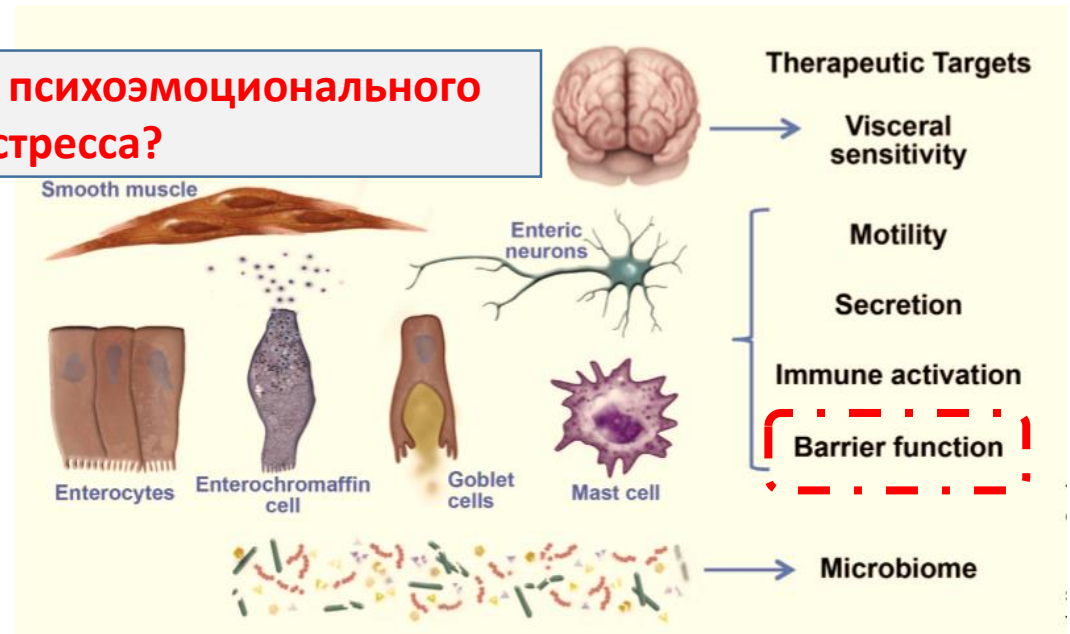
Римские критерии-4



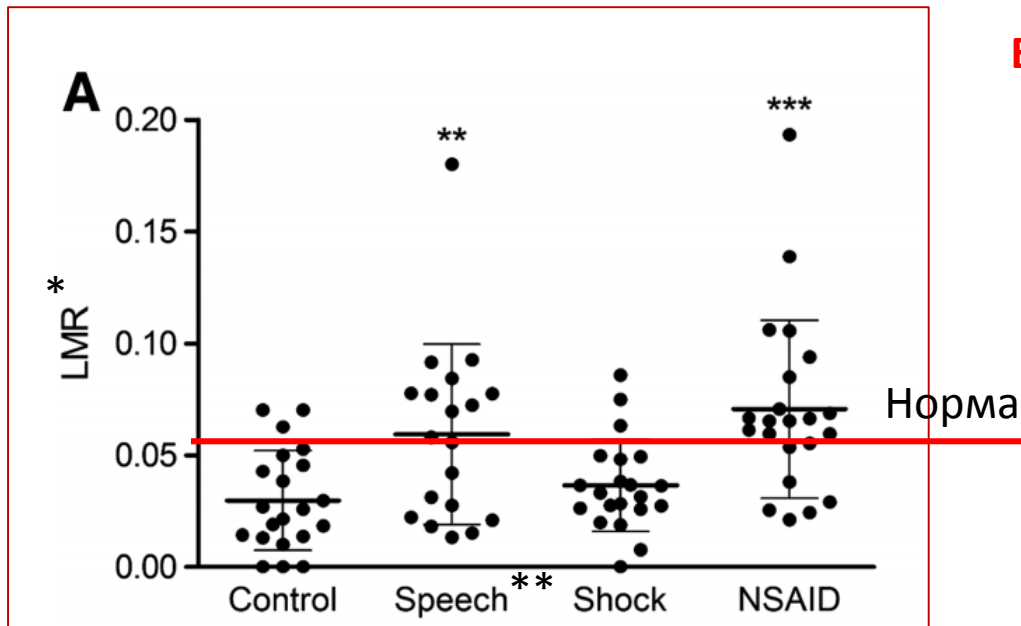
Важные изменения

1. Предложено избегать неоправданного использования термина «функциональный» и убрать его, где это возможно.
2. Отмечено, что устранение повышенной проницаемости является важным звеном в терапии СРК

Какова же роль психоэмоционального стресса?



ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС ТОЖЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ МНОГИХ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ, ПРИВОДЯЩИХ К ПОВЫШЕНИЮ ПРОНИЦАЕМОСТИ СО ЖКТ ДЛЯ БАКТЕРИЙ И ТОКСИНОВ



ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ СО ЖКТ СОПОСТАВИМО С ВЛИЯНИЕМ НПВС



*LMR - тест «лактозула/маннитол»

**Speech – испытуемые читали доклад на иностранном языке перед незнакомой аудиторией

ИЗМЕНЕНИЕ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

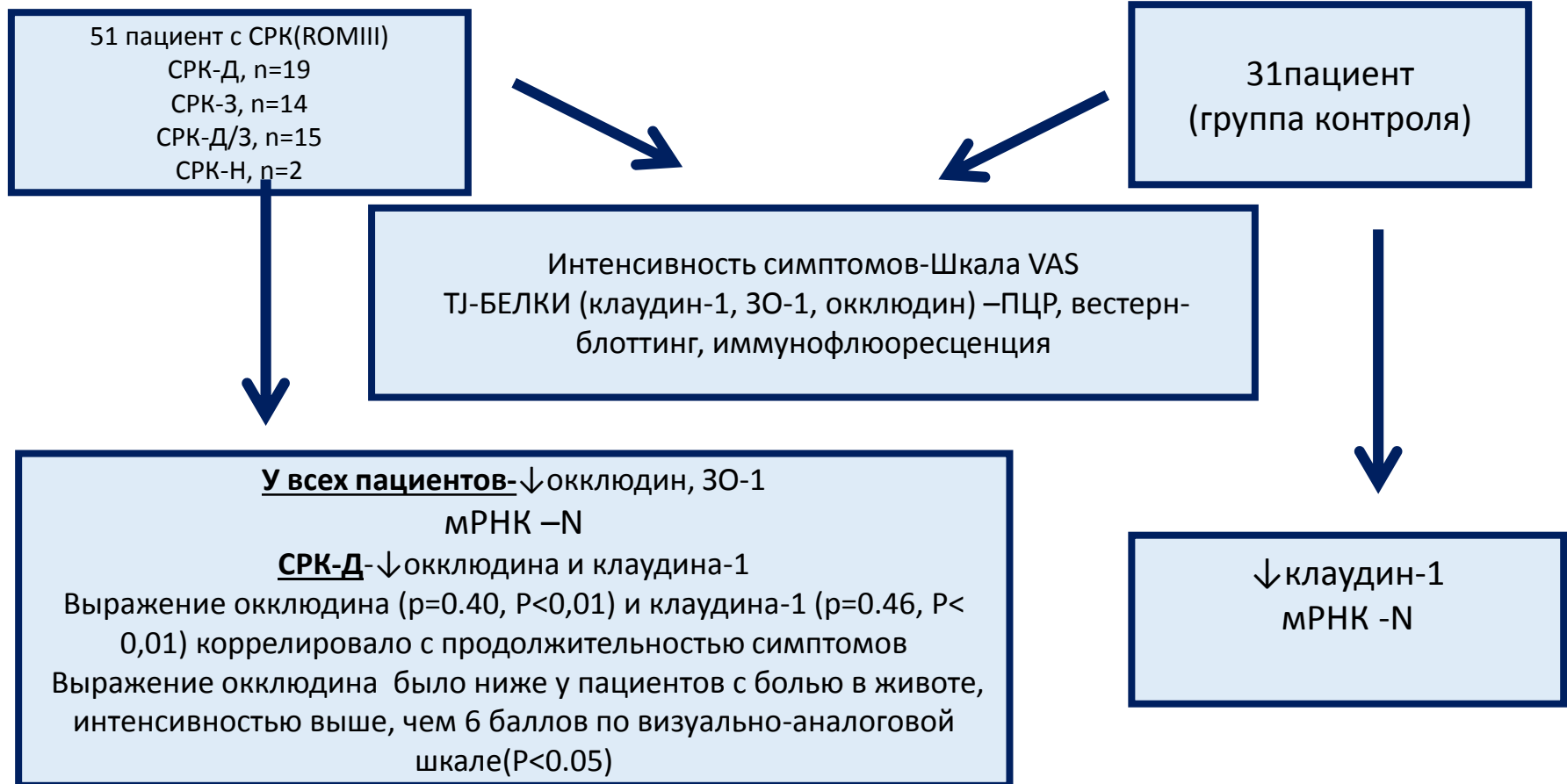
ИЗМЕНЕНИЕ ВЗГЛЯДОВ – ИЗМЕНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Новые исследования показывают, что дисфункция желудка имеет лишь незначительную роль в патогенезе ФД. Все чаще фокус начал смещаться в сторону оценки состояния слизистой оболочки дуоденума.

Talley NJ. Editorial: Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. Am J Gastroenterol. 2017 Jan;112(1):141-144.



ПОВЫШЕННАЯ КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ СРК



У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ ФИКСИРУЮТ НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ, СВЯЗАННЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ

- В данном исследовании изучали барьерную функцию пищевода и экспрессию белков плотных контактов ТДЖ у здоровых лиц и пациентов с ГЭРБ, слизистая оболочка которых подверглась воздействию дезоксихолевой кислоты и трипсина *in vitro*.
- У пациентов с ГЭРБ были значительно снижены клаудин-1 и клаудин-4.
- Высокая концентрация дезоксихолевой кислоты 2.5 mM DCA и трипсин уменьшали экспрессию белков плотных контактов клаудина-3 и клаудина-4
- **В дополнение к кислому содержимому , дуоденальные компоненты рефлюктата, такие как дезоксихолевая кислота и трипсин, нарушают функцию эпителиального барьера пищевода за счет изменения экспрессии белков плотных соединений. Экспрессия белков плотных контактов напрямую зависит от состава рефлюктата и концентрации солей желчи в нем.**

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*. Björkman EV et al., Scand J Gastroenterol. 2013 Oct;48(10):1118-26.

Эффективность традиционных методов лечения функциональной диспепсии (ФД)

- Ингибиторы протонной помпы эффективны у 33% пациентов с ФД

Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению функциональной диспепсии. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, и соавт. 2017

- Эрадикационная терапия *H.pylori* приводит к долговременному облегчению симптомов у 1 из 12 больных с ФД

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV / Florence Consensus Report.// Gut.- 2012. – V.61. – P. 646-664

Эффективность лечения диспепсии и СРК

Эффективность терапии функциональной диспепсии с позиций доказательной медицины



Эффективность терапии СРК с позиций доказательной медицины



Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *Journal of Digestive Diseases* 2013; 14: 623–625.

Ford AC et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017; 66(3):411-420.

Синдром раздраженного кишечника. Репринт из книги «Клинические рекомендации. Колопроктология». 2-е издание, под редакцией чл.-кор. РАН Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 36с.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин¹, Ю.А. Шелыгин², Е.К. Баранская¹, Е.А. Белоусова³, А.Г. Бениашвили⁴,
С.В. Васильев⁵, А.О. Головенко², О.В. Головенко⁶, Е.Г. Григорьев⁷, Н.В. Костенко⁸,
Т.Л. Лапина¹, И.Д. Лоранская⁹, О.С. Ляшенко³, И.В. Маев⁹, Е.А. Полуэктова¹,
В.Г. Румянцев¹⁰, В.М. Тимебулатов¹¹, А.С. Трухманов¹, О.Ю. Фоменко²,
И.Л. Халиф², Е.Ю. Чашкова⁷, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹, В.В. Яновой¹²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжика» Минздрава России,

г. Москва, Российская Федерация

³ФБУЗ МЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Российская Федерация

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁷ФГБНУ «Иркутский научный центр гастроэнтерологии и гепатологии», г. Иркутск, Российская Федерация

⁸ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Астрахань, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

¹⁰ООО «Он-клиника», г. Москва, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа,

Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Адыгская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ,

Российская Федерация

Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology

V.T. Ivashkin¹, Yu.A. Shelygin², Ye.K. Baranskaya¹, Ye.A. Belousova³, A.G. Beniashvili⁴,
S.V. Vasilyev⁵, A.O. Golovenko², O.V. Golovenko⁶, Ye.G. Grigoryev⁷, N.V. Kostenko⁸,
T.L. Lapina¹, I.D. Loranskaya⁹, O.S. Lyashenko³, I.V. Maev⁹, Ye.A. Poluektova¹,
V.G. Rumyantsev¹⁰, V.M. Timerbulatov¹¹, A.S. Trukhmanov¹, O.Yu. Fomenko², I.L. Khalif²,
E.Yu. Chashkova⁷, A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹, V.V. Yanovoy¹²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of Healthcare
of the Russian, Moscow, the Russian Federation

Халиф Игорь Львович — профессор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжика»
Минздрава РФ. Контактная информация: ikhalif@yandex.ru; г. Москва, ул. Салыма Адия, д.2

Khalif Igor L. — professor, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Healthcare of the Russian
Federation. Contact information: ikhalif@yandex.ru; Moscow, Salyama Adiya Str., 2

Получила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

Эффективность традиционных методов лечения СРК

- Улучшение
самочувствия
отмечается у **30%**
пациентов

- Стойкая
клиническая
ремиссия - у **10%**
пациентов

Gerald J Holtmann в своей обзорной работе «Несогласующиеся симптомокомплексы, наблюдаемые при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта в Азии: Рим снова горит?»(2018) подтвердил, что **применяемая терапия не позволяет достигать клинической ремиссии у большинства больных:**

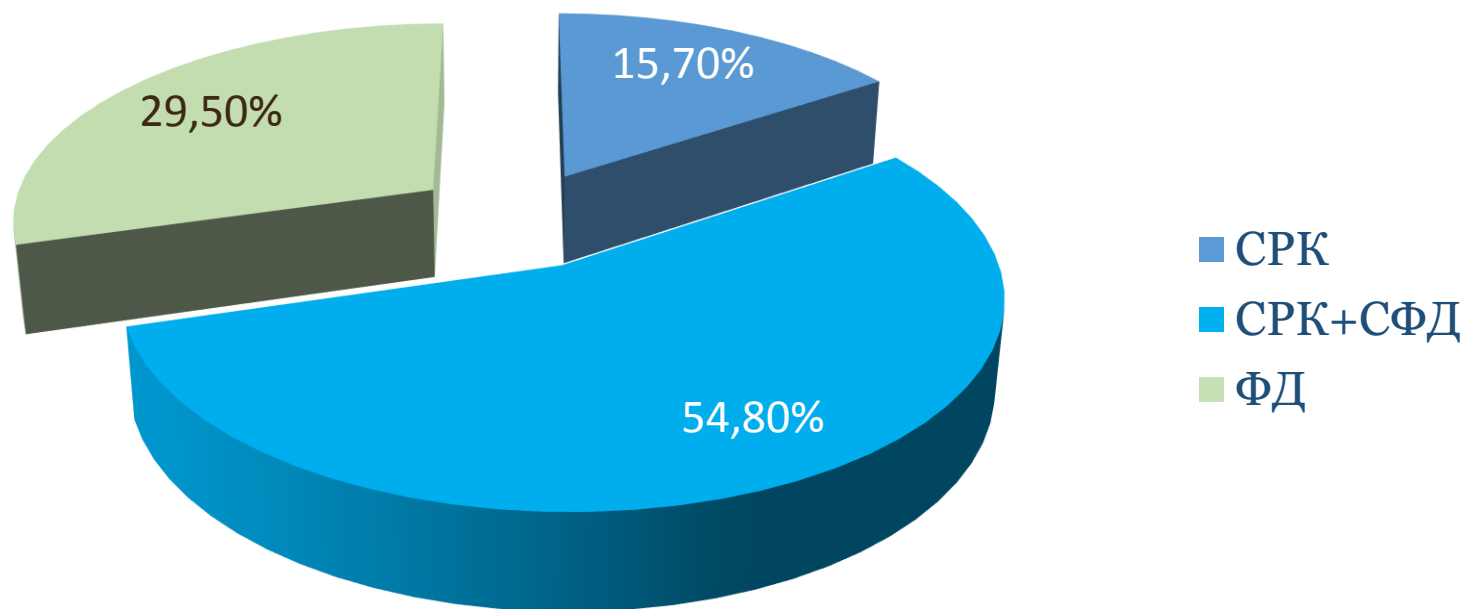


Professor Gerald Holtmann
Director of Clinical Innovation(Sec
Faculty of Medicine
Associate Dean (Clinical)
Faculty of Health and Behavioural
Sciences

«...на сегодняшний день отсутствуют способы полного излечения пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ.

Одобрённые FDA лекарственные средства далеки от идеала, их превосходство в сравнении с плацебо часто не превышает 10-15%; лишь у небольшого числа пациентов удастся добиться полного исчезновения симптомов...»

Перекрест симптомов со стороны различных отделов ЖКТ является ещё одним подтверждением единого патогенетического механизма их возникновения – повышенной проницаемости слизистой оболочки



В.Т.Ивашкин, Е.А.Полуэктова, 2017

У 27-82,6% пациентов с СРК отмечаются симптомы СФД

Perveen I, Rahman MM, et.al. 2014

Vakil N, Stelwagon M, et.al. 2016

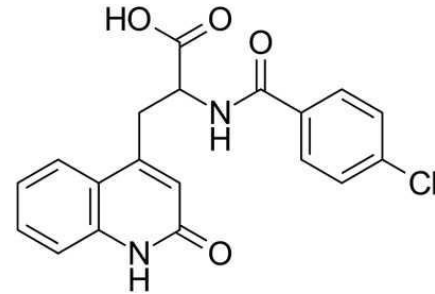
ВЫВОД

- ✓ Чтобы добиться стойкой и длительной ремиссии заболеваний ЖКТ, необходимо развивать способы лечения, направленные на восстановление нарушенной целостности слизистой на 3-х её структурных уровнях и на всем протяжении ЖКТ
- ✓ Последнее важно в связи с тем, что редко встречается изолированное повышение проницаемости только в одном отделе ЖКТ. Об этом свидетельствует перекрест патофизиологических механизмов и симптомов этих заболеваний

РЕБАГИТ

Страна происхождения: Япония

Год изобретения: 1990



МНН: Ребамипид

- является оптически активной **α -аминокислотой**
- производное хинолинона, первый и единственный регулятор синтеза простагландинов E2 и G12

Фармакотерапевтическая группа

A02BX - «Прочие противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса»

A02BX14 Ребамипид

РЕБАГИТ ДЕЙСТВУЕТ НА ТРЁХ СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ БАРЬЕРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ, НА ВСЕМ ЕГО ПРОТЯЖЕНИИ

Снижает адгезию
бактерий к слизистой

1. Пре-эпителиальная защита
СТИМУЛИРУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
СЛИЗИСТОГО СЛОЯ

2. Эпителиальная защита
РЕГЕНЕРИРУЕТ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ
«СШИВАЕТ» НАРУШЕННЫЕ ПЛОТНЫЕ
КОНТАКТЫ МЕЖДУ НИМИ

3. Пост-эпителиальная защита
УЛУЧШАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ
СПОСОБСТВУЕТ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ
РЕГУЛИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Препятствует
проникновению
бактерий и токсинов



Нормализует уровень
медиаторов
воспаления



Способствует устранению боли
и симптомов, связанных с
нарушением моторики



Ребамипид (Ребагит)

Механизм действия ребамипида

Регуляция синтеза простагландинов E2 и I2

➤ Восстановление качественного и количественного состава слоя слизи

➤ Увеличение экспрессии белков плотных контактов ZO-1, окклюдина, гликозамингликанов

➤ Нейтрализация свободных радикалов
➤ Ингибирование активации нейтрофилов
➤ Снижение уровня ИЛ-8
➤ Стимуляция ангиогенеза



Восстановление слизистого слоя

Восстановление эпителиального барьера

•Регуляция воспалительного ответа
•Восстановление кровоснабжения

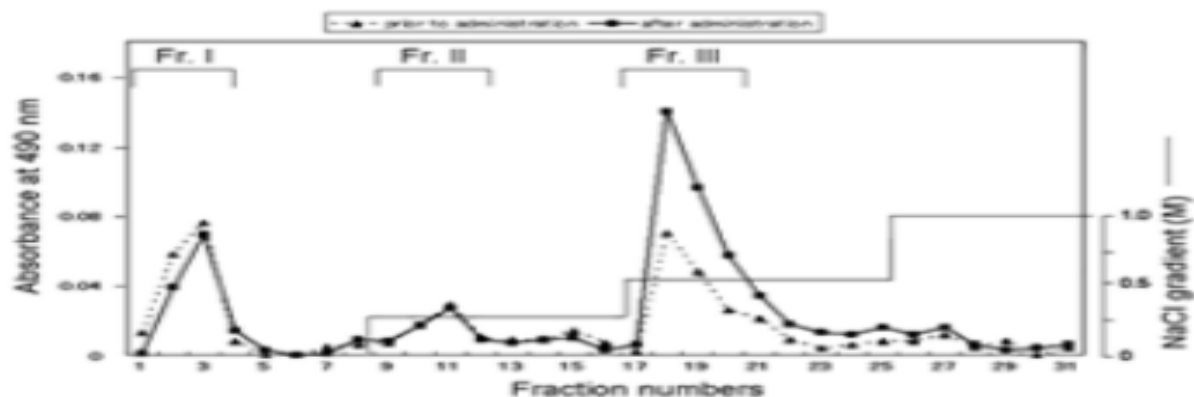
Преэпителиальная защита

Эпителиальная защита

Субэпителиальная защита

РЕБАГИТ СТИМУЛИРУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА СЛИЗИ

Ребамипид повышает секрецию муцина (фракция III) в желудке у человека (метод ионо-обменной хроматографии)



Желудочные муцины аспиринов разделены на 3 фракции (Fr I, Fr II и Fr III). Ребамипид специфически повышает продукцию Fr III – кислого муцина, богатого сиаловой кислотой

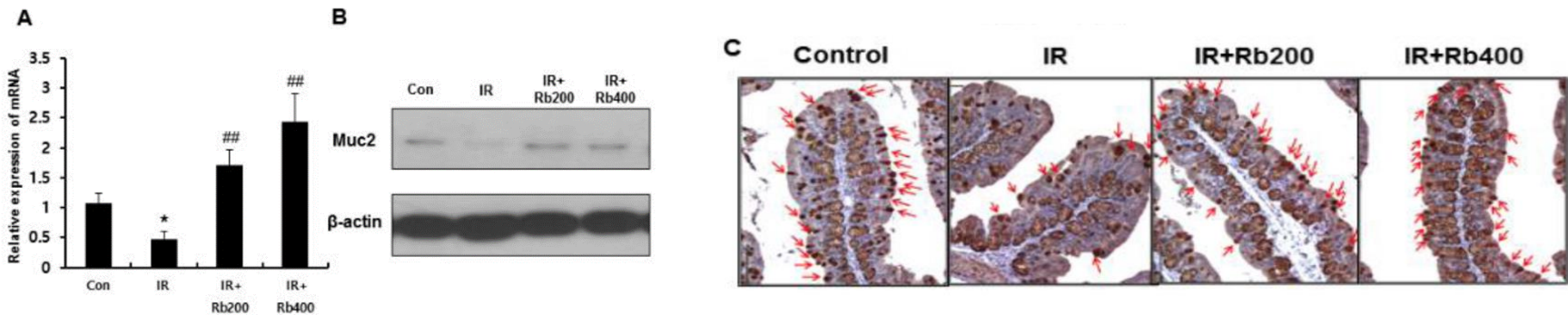
K. Lijima et al.

Lijima K. et al., Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54(7): 1500–1507.

Ishihara K. et al., Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa», Arzneimittelforschung 1992; 42(12), 1462–1466

РЕБАМИПИД НОРМАЛИЗУЕТ КОЛИЧЕСТВО БОКАЛОВИДНЫХ КЛЕТОК

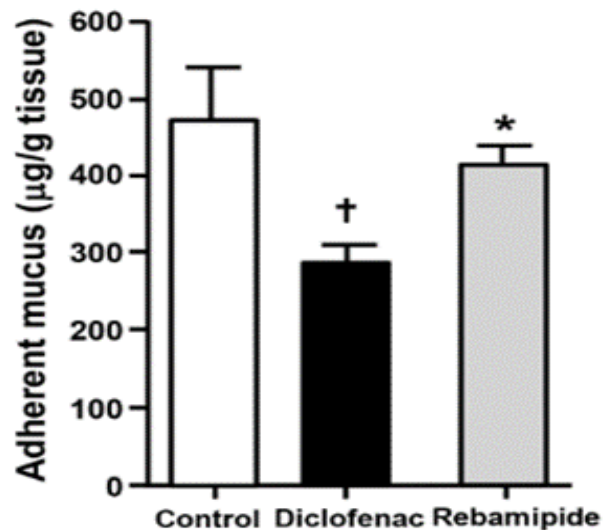
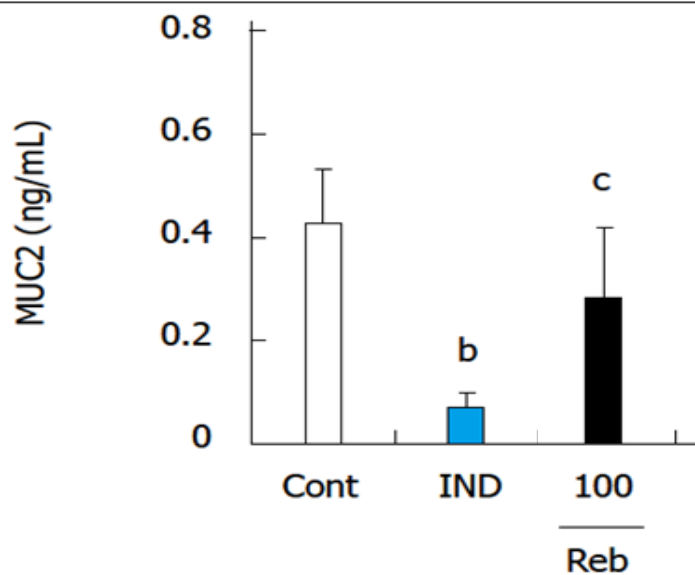
- ребамипид снижал дефицитную экспрессию MUC2 в облученной мышинной кишке на уровне транскрипции (А) и белка (В) (Jang 2017)
- ребамипид нормализовал количество бокаловидных клеток (Jang 2017)



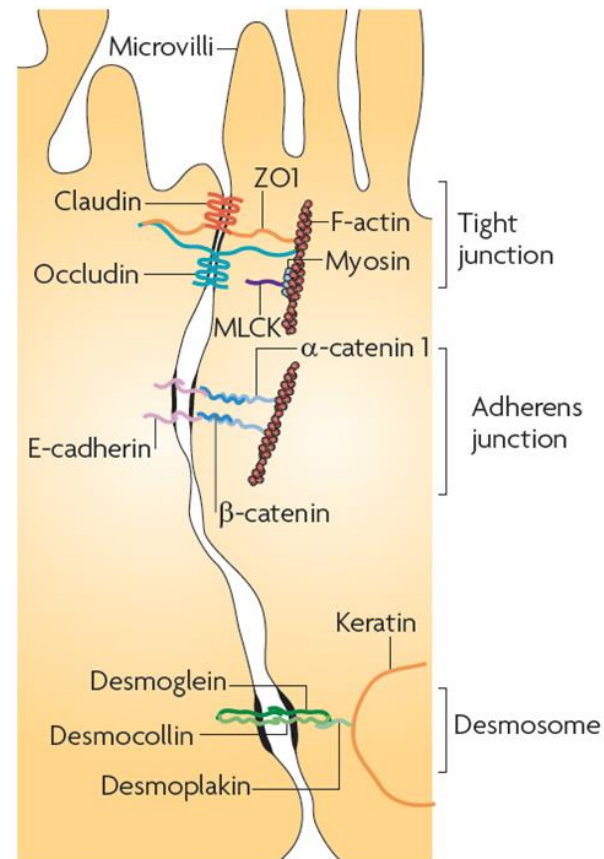
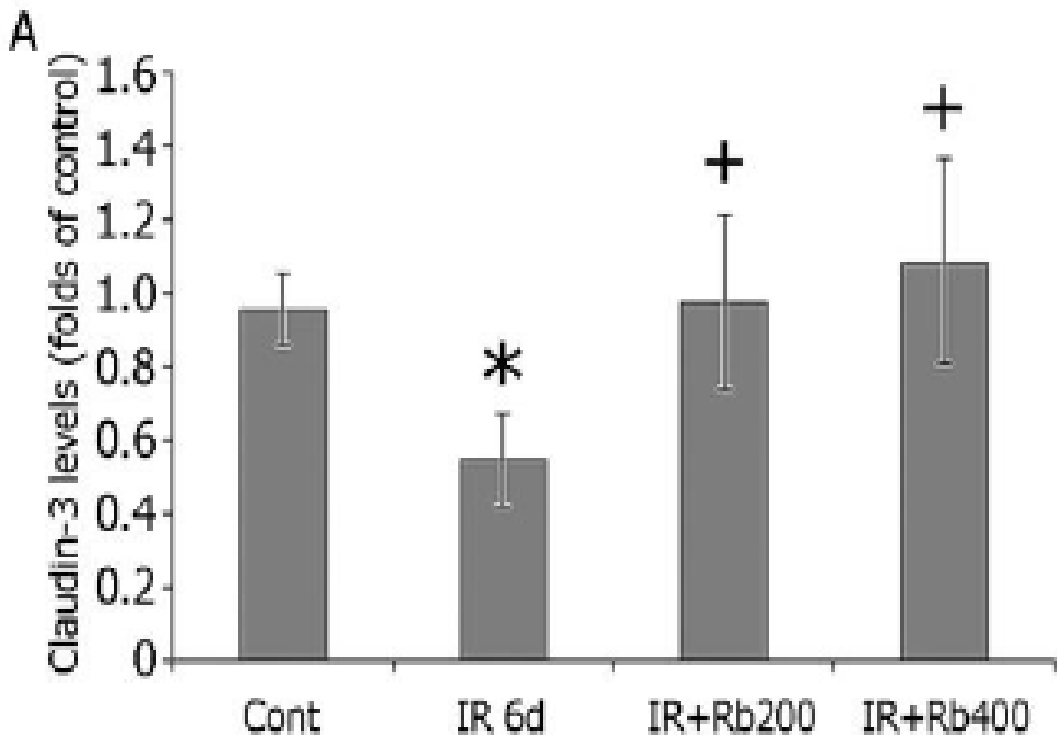
- иммуногистохимия MUC2 в толстой кишке облученных мышей
- стрелки указывают MUC2-позитивные бокаловидные клетки
- n = 5 мышей для каждой группы

РЕБАМИПИД ВОССТАНАВЛИВАЕТ СЛОЙ СЛИЗИ КАК В ЖЕЛУДКЕ, ТАК И В КИШЕЧНИКЕ

- ребамипид уменьшал индуцированное индометацином снижение уровней белка MUC2 в тонком кишечнике у крыс и также улучшал количество бокаловидных клеток, сниженное после воздействия индометацина (Yamamoto 2014)
- ребамипид уменьшал индуцированное диклофенаком снижение концентрации адгерентного слоя слизи желудка у крыс (Choi 2014)



Ребамипид усиливает плотные контакты эпителиоцитов путем увеличения экспрессии белка окклюдина и клаудина



1. «Профилактическое действие ребамипида при аспирин-индуцированных поражениях желудка и при нарушениях комплекса контактов между клетками (zonula occludens)» Suzuki T et al, 2008

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360096>

2. «Ребамипид способствует регенерации аспирин-индуцированного повреждения СО тонкого кишечника через накопление β-катенина» Lai Y. et al., 2015.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132031#references>

3. Jang 2017

РЕБАМИПИД: СНИЖЕНИЕ АДГЕЗИИ БАКТЕРИЙ К ЭПИТЕЛИОЦИТАМ СО НА ПРИМЕРЕ H.PYLORI В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК

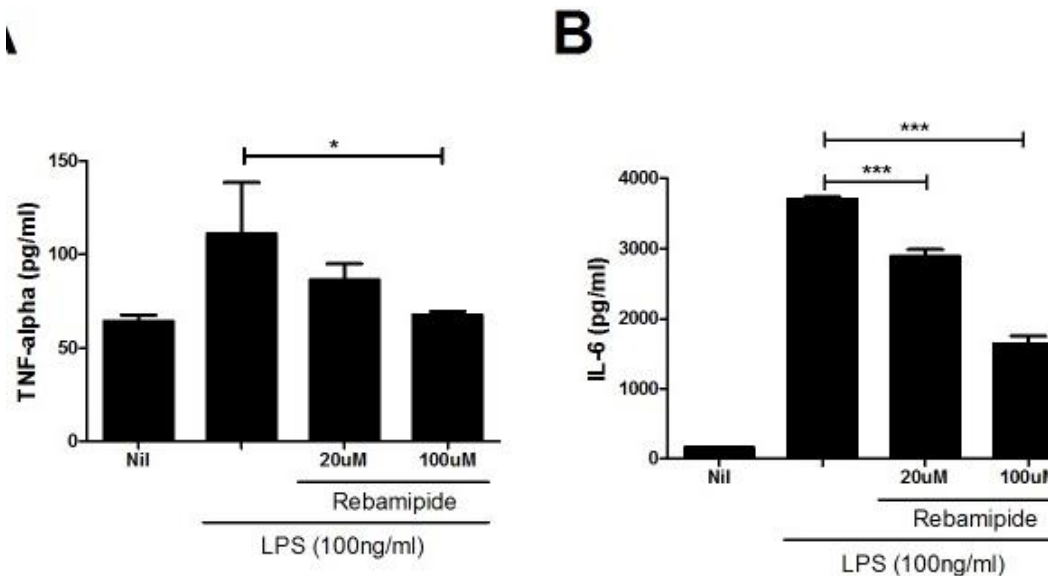
- **Ребамипид действует на эпителиальные клетки, но не на сами бактерии**
- **Эффект проявляется в силу структурного сходства ребамипида с адгезином бактерий, в частности H.pylori**
- **Антиадгезивный эффект ребамипида неспецифичен по отношению к H.pylori**
- **Терапия ребамипидом способствует предотвращению адгезии и реколонизации инфекции H.pylori**

Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 1895–9.

РЕБАГИТ РЕГУЛИРУЕТ УРОВЕНЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ

Ребамипид выступает в роли регулятора воспалительного ответа, ингибируя воспалительную инфильтрацию лейкоцитов и воспалительные реакции макрофагов

- Ингибирует активацию IL-1 β через подавление сигнального пути транскрипционного фактора NF- κ B (англ. nuclear factor κ B) и активацию каспаз-11
- Регулирует баланс Th17/Treg (in vivo), ингибирует секрецию TNF- α подавляя синтез воспалительного E-селектина²



¹Kim SK et al. Rebamipide Suppresses Monosodium Urate Crystal-Induced Interleukin-1 β Production Through Regulation of Oxidative Stress and Caspase-1 in THP-1 Cells. *Inflammation*. 2016 Feb; 39(1):473-82

²Jhun J et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *Chung Y, ed. PLoS ONE*.

2017;12(2):e0171674.

РЕБАГИТ СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖКТ

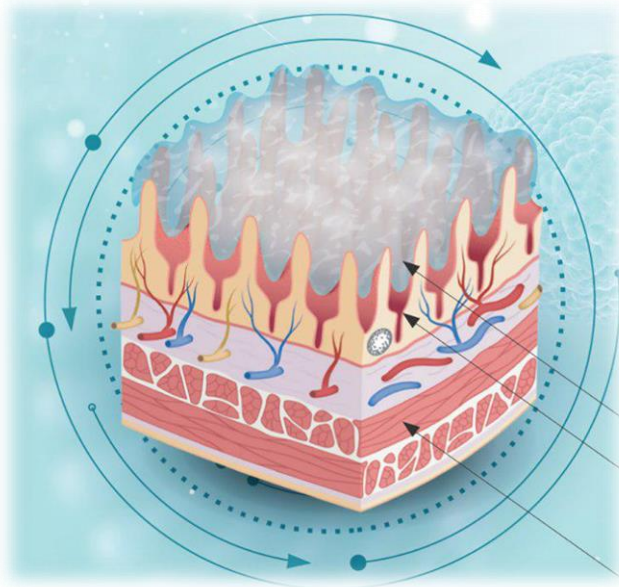
- **Ребамипид значительно уменьшает степень функциональной активности нейтрофилов и мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки¹**
- **Ребамипид стимулирует синтез гликозаминогликанов, способствующих репаративным процессам²**
- **Ребамипид повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления, уменьшает повреждение митохондрий³**

1.«An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors» Chitapanarux T. et al., Dig Dis Sci. 2008 Nov;53(11):2896-903

2. Song D. et al.,Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach Fundam Clin Pharmacol. 1998;12(5):546-52

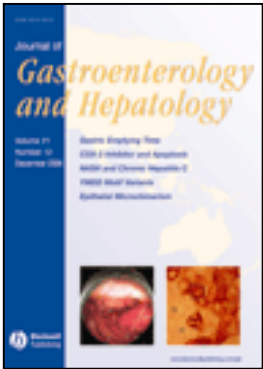
3.Hong WS et al.,The antioxidant effect of rebamipide on oxygen free radical production by H. pylori-activated human neutrophils: in comparison with N-acetylcysteine, ascorbic acid and glutathione. Pharmacol Res. 2001 Oct;44(4):293-7.

РЕБАГИТ УЛУЧШАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ, ТЕМ САМЫМ СПОСОБСТВУЕТ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ



- **Ревамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста**

Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action?, Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9



РЕБАМИПИД(РЕБАГИТ) ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ ФД

- Целью данного исследования была оценка эффективности 4-недельного применения ребамипида для облегчения общих симптомов диспепсии и улучшения качества жизни японских пациентов с ФД
- 81 пациент рандомизирован в группы: 38 пациентов с функциональной диспепсией принимали ребамипид (100мг) и 33 пациента получали плацебо в течение 4 недель. Симптомы были оценены в начале и в конце исследования по анкете симптомов.
- Число пациентов, у которых симптомы были улучшены, неизменны или ухудшились было 27 (71 %), 5 (13 %) и 6 (16 %) в группе ребамипида соответственно, и 23 (70 %), 3 (9 %) и 7 (21 %) в группе плацебо, соответственно. Количество пациентов, у которых симптомы исчезли или стали минимальным числом было 7 (18,9 %) в группе ребамипида и 5 (15,2 %) в группе плацебо.
- **Таким образом, 4-х недельное лечение ребамипидом улучшает симптомы у пациентов с ФД. При этом, количество улучшающихся симптомов в группе ребамипида было значительно больше, чем в группе плацебо, и, кроме того, лечение ребамипидом превосходит плацебо в улучшении качества жизни.**

В 2018 ГОДУ БЫЛА МЕТА-АНАЛИЗ* М. Н JAAFAR ET AL., ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕБАМИПИДА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ДИСПЕПСИИ

248 ПУБЛИКАЦИЙ

17 РКИ

2170

1224 ГРУППА РЕБАМИПИДА

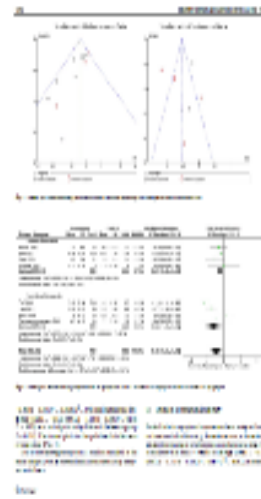
СУБЪЕКТОВ 946 ГРУППА ПЛАЦЕБО / КОНТРОЛЬ



В МОНОТЕРАПИИ РЕБАМИПИД ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У **64%** ПАЦИЕНТОВ

Abstract
Background: Rebamipide is a novel gastroprotective drug with a unique mechanism of action. It is effective in the treatment of functional and organic dyspepsia. The aim of this study was to evaluate the efficacy of rebamipide in the treatment of functional and organic dyspepsia.
Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing rebamipide with placebo or control in the treatment of functional and organic dyspepsia. The search was conducted in PubMed, Scopus, and Cochrane databases. The primary outcome was the proportion of patients who achieved a clinical response to treatment.
Results: A total of 17 RCTs were included in the meta-analysis, involving 2170 patients. The overall response rate for rebamipide was 64% compared to 36% for placebo/control. The pooled risk ratio (RR) for clinical response was 1.77 (95% CI 1.45-2.15).
Conclusion: Rebamipide is significantly more effective than placebo/control in the treatment of functional and organic dyspepsia. The results of this meta-analysis support the use of rebamipide as a first-line treatment for these conditions.

Introduction
Dyspepsia is a common gastrointestinal disorder characterized by upper abdominal pain, bloating, and early satiety. It can be functional or organic in origin. Functional dyspepsia is a diagnosis of exclusion, while organic dyspepsia is caused by identifiable structural or biochemical abnormalities. The pathogenesis of dyspepsia is complex and involves multiple factors, including gastric acid secretion, motility, and visceral hypersensitivity. Treatment options include proton pump inhibitors, H2 antagonists, prokinetics, and rebamipide. Rebamipide is a novel gastroprotective drug with a unique mechanism of action. It is effective in the treatment of functional and organic dyspepsia. The aim of this study was to evaluate the efficacy of rebamipide in the treatment of functional and organic dyspepsia.



1. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis Mohamed Hasif Jaafar et al., *Digestive Diseases and Sciences* (2018) 63:1250–1260
2. В.Т.Ивашкин и соавт. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей / М.: РГА, 2011. - 28 с.

РЕБАМИПИД ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ К ИПП ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА



- Ребамипид значительно снижает симптомы, связанные не только с функциональной, но и с органической диспепсией при хроническом гастрите
- Ребамипид также приводит к положительной динамике в эндоскопической картине и снижению уровня малонового диальдегида

300 мг ребамипида в сутки в течение **28 дней**, эндоскопические обследования, 5 биопсий

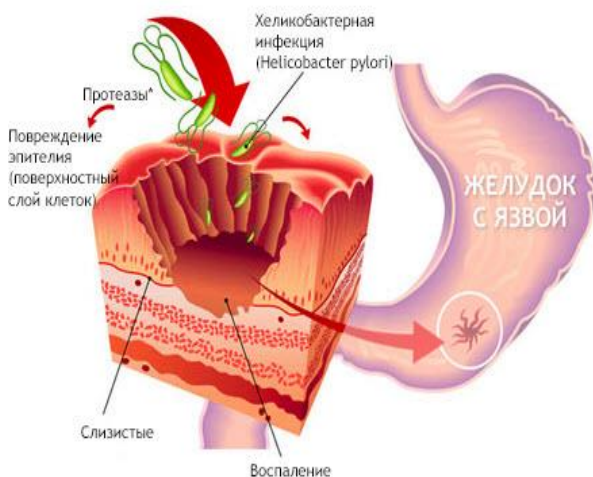


45 пациентов с умеренным и тяжелым гастритом

РЕБАГИТ СПОСОБСТВУЕТ ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



Ребамипид



*Протеазы – один из пищеварительных ферментов

1. Способствует быстрому рубцеванию язв
2. Улучшает переносимость эрадикационной терапии
3. Подавляет активность нейтрофилов- способствует разрешению гастрита
4. Препятствует адгезии *H. Pylori* – снижает риск реколонизации.
5. Увеличивает эффективность эрадикационной терапии на 10%(в сравнении с квадротерапией).

«Влияние ребамипида, на адгезию НР эпителиальных клетках желудка». Hayashi S et all, 1998. <http://aac.asm.org/content/42/8/1895.long>

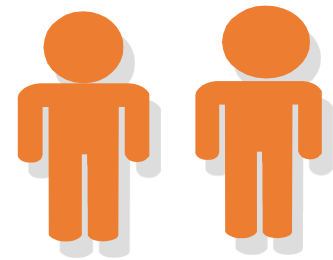
«Ребамипид предотвращает активацию нейтрофилов при инфекции НР», Yoshida N. et all., 1996. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8654144>

«Ребамипид снижает восприимчивость слизистой оболочки желудка с кислото-индуцированными повреждениями у крыс путем ингибирования активации нейтрофилов», Harada N., 2005

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184422>

Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении в схемы лечения цитопротективного препарата Ребамипид: результаты исследования «БАСТИОН» В.И. Симаненков, Н.В. Бакулина, Т.С. Филь, А.Х. Хубиева, 2017г

РЕБАМИПИД: РОССИЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения»



Цель: установить частоту энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) у **пациентов с клинической картиной функциональных заболеваний кишечника (ФЗК/СРК) и влияние Ребагита (ребамипида) на активность дисахаридаз**

У 20 практически здоровых лиц и 102 пациентов с клиническими симптомами ФЗК (по ROME IV) изучали активность глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки, полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки во время ЭГДС с применением методики Далквиста в модификации Триндера

Нормальная активность ферментов отмечалась у 11 (10,8%) больных.

Сниженная активность всех дисахаридаз у 33 (32,3%) пациентов.

Сниженная активность у 58 (56,9 %) – одного – трех ферментов.

У этих пациентов установлена ЭНМП.

Лечение ЭНМП:

низкоуглеводная диета FODMAP, кишечные антисептики, пробиотики, регуляторы моторики.

В отдельную группу были выделены больные, получавшие **энтеропротектор Ребагит 300 мг/сут в течение 12 недель.**

Данные повторных исследований активности дисахаридаз показали ее повышение в СОТК на 30–60% у пациентов, применявших ребамипид.

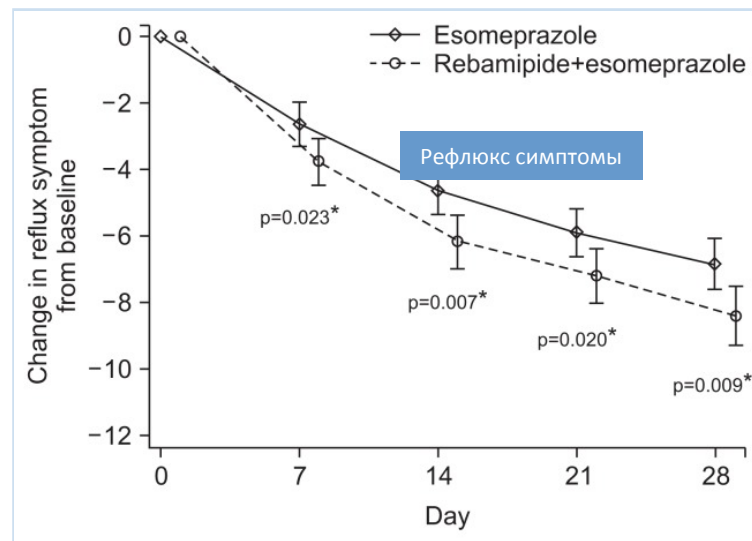
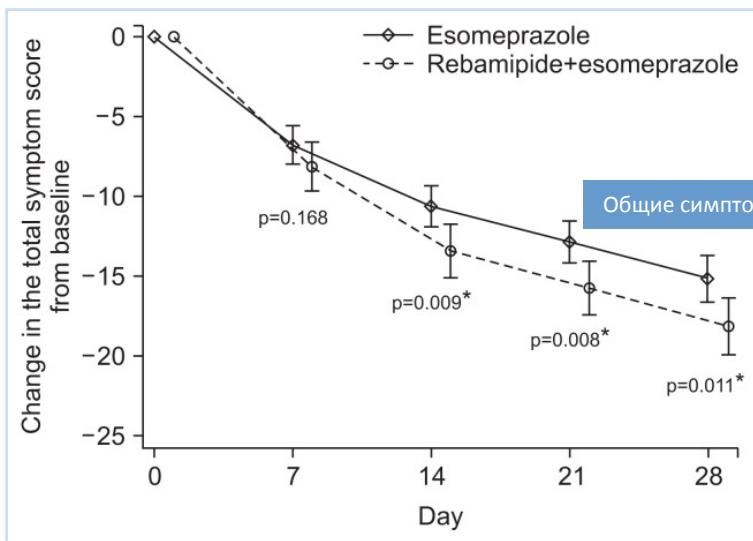
РЕБАМИПИД УВЕЛИЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ ГЭРБ, ДАЖЕ ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Международное мультицентровое исследование.

N=501 с рефлюкс-эзофагитом.

1 группа: эзомепразол 40 мг + ребамипид 300 мг

2 группа: эзомепразол 40 мг



Вывод: В течение 4-недельного курса лечения комбинированная терапия - эзомепразол и ребамипид - была более эффективна в уменьшении симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИПП

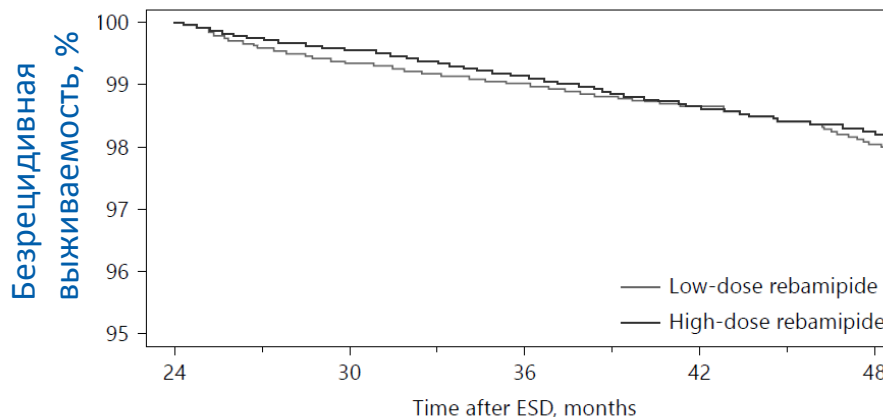
Канцеропреентивный эффект ребамипида у пациентов после эндоскопической резекции новообразований желудка на ранних стадиях

ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНОЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ноябрь, 2018

45,5 тысяч пациентов на ребамипиде

2 года наблюдений



22,446	20,715	19,002	17,239	15,320	13,384	11,793	10,007	8,289	Number
23,014	21,325	19,513	17,597	15,620	13,697	12,096	10,294	8,519	at risk

Приём ребамипида ассоциировался с уменьшением случаев рака желудка у пациентов с высоким риском его развития

Безрецидивная выживаемость в группах с высокой и низкой дозой ребамипида составила более 98%

Выявлена дозозависимость канцеропреентивного действия ребамипида

Исследователи не отметили влияния высоких доз ребамипида на частоту нежелательных явлений

1. Gi Hyeon Seo, Hyuk Lee: Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*, November 28, 2018. Published online

Новые возможности профилактики рака желудка

И.Г. МАЕВ, А.Н. КАЗЮЛИН

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

В соответствии с данными экспериментальных работ и результатов клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, можно сделать вывод, что **ребамипид является высокоэффективным и безопасным средством первичной и вторичной профилактики РЖ**, у больных с наличием и отсутствием инфекции *H. pylori* за счет **оптимизации антихеликобактерной терапии, его противовоспалительного действия и способности восстанавливать клеточную структуру эпителия желудка¹**

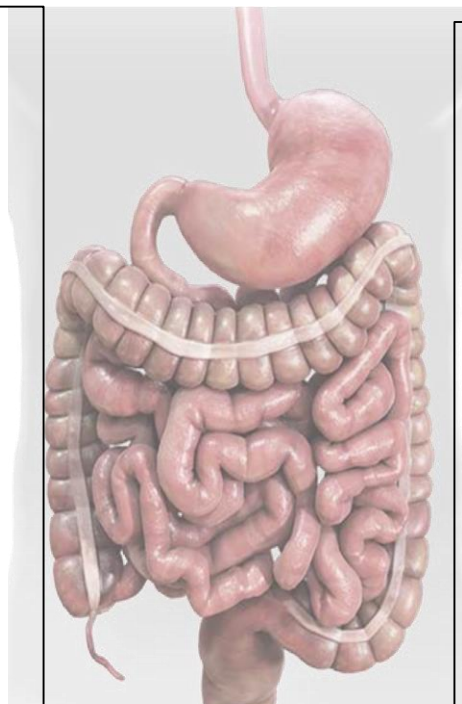
Необходимо отметить, что наибольшая эффективность препарата достигается при его приеме по **100 мг 3 раза в сутки**

С целью профилактики РЖ продолжительность лечение должна составлять не менее **26 нед**, возможно удлинение срока лечения до года¹

Механизмы канцеропреventивного действия РЕБАГИТА

В ЖЕЛУДКЕ

- Восстанавливает активность сигнального пути sonic hedgehog, который способствует обратимости атрофии клеток желудка^{1,2,3}
- Усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток⁴
- Освобождает слизистую оболочку от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфно-ядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *H. Pylori*⁴
- Защищает слизистую оболочку от поражения бактериями⁴
- Восстанавливает нормальную клеточную структуру желудка с обратным развитием кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии⁴



В КИШЕЧНИКЕ

- Улучшает структуру кишечного барьера и способствует регенерации кишечного эпителия¹
- Увеличивает кишечную клеточную пролиферацию и уменьшает воспалительную реакцию путем ингибирования провоспалительных цитокинов²
- **Оказывает защитное действие при раке толстой кишки³**

1. Han X, Jiang K, Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665-673.

2. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I. et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion.* 2009;79:259-262

3. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F. et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):149-153.

4. И.Г. МАЕВ, А.Н. КАЗЮЛИН. Новые возможности профилактики рака желудка. Терапевтический архив 04 2017

1. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier», T. Matysiak-Budnik et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62.

2. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model, Shim S, Jang HS, Myung HW, Myung JK, Kang JK, Kim MJ, Lee SB, Jang WS, Lee SJ, Jin YW, Lee SS, Park S., 2017

3. Protective Effect and Mechanism of Rebamipide on Injury of Human Colon Cancer Cell Line Caco-2 Induced by Aspirin. Fangcen YUAN; Zhenyu ZHANG; Zhaotao DUAN; Zongdan JLANG. *Chinese Journal of Gastroenterology*; (5): 272-277, 2015

Ребамипид вошел в европейские рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений эпителия желудка 2019 г.

Клинические рекомендации

 Thieme

Лечение предраковых состояний и изменений эпителия желудка (MAPS II): обновленные рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (EHMSG), Европейского общества патологов (ESP) и Португальского общества гастроинтестинальной эндоскопии (SPED), 2019 г.



Авторы

Pedro Pimentel-Nunes^{1,2,3}, Diogo Libanio^{1,2}, Ricardo Marcos-Pinto^{2,4}, Miguel Areia^{2,5}, Marcis Leja⁶, Gianluca Esposito⁷, Monica Garrido⁴, Ilze Kikuste⁶, Francis Megraud⁸, Tamara Matysiak-Budnik⁹, Bruno Annibale⁷, Jean-Marc Dumonceau¹⁰, Rita Barros^{11,12}, Jean-François Flejou¹³, Fatima Carneiro^{11,12,14}, Jeanin E. van Hooff¹⁵, Ernst J. Kuipers¹⁶, Mario Dinis-Ribeiro^{1,2}

Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018

Утверждение 6

Показано, что симптомы диспепсии улучшают прокинетики, трициклические антидепрессанты и цитопротекторные препараты после прекращения терапии ИПП.

Уровень достоверности: умеренный

Степень рекомендации: предложение

Уровень консенсуса: 95.2%

Признаком ФД является легкое воспаление, которое не может быть распознано эндоскопией, но четко объясняет диспептические симптомы. Эффективность цитопротекторного средства ребамипида, была оценена у пациентов с стойкими диспепсическими симптомами после получения эмпирической ИПП-терапии и успешной эрадикации *H. Pylori*. Ребамипид улучшает диспепсические симптомы, снижает воспаление слизистой оболочки, выявленное при эндоскопии и уменьшает гистологические проявления хронического гастрита.

В систематическом обзоре и мета-анализе (Jaafar MH et al., 2018) оценили 5 РКИ, в которых изучалась эффективность ребамипида при ФД (одно из включенных исследований проводилось в Таиланде). Было показано, что пациенты в группе ребамипида при оценке улучшения симптомов ФД имели значительно лучшую стандартную среднюю разницу (SMD) в баллах, чем пациенты в контрольной группе / группе сравнения препаратов (SMD = -0.62; 95% CI, -1.16 – -0.08; P = 0.03; I² = 87%, а без улучшения симптомов (RR = 1.01; 95% CI, 0.71–1.45; P = 0.94; I² = 0%).

Эти данные показали преимущество цитопротекторов в улучшении диспепсических симптомов у пациентов с ФД.

Утверждение 9 Совместное назначение ИПП является наиболее эффективной стратегией для уменьшения НПВП / АСК-индуцированной диспепсии, а также НПВП\АСК-индуцированных язвенных осложнений у пациентов с высоким риском.

Уровень доказательности: умеренный

Степень рекомендации: предложение

Уровень согласия: 85%

Ребамипид эффективен в профилактике язвенных осложнений при длительном приеме НПВП.

Ребамипид может быть более эффективным в снижении НПВП-индуцированных диспепсических и других гастроинтестинальных симптомов более низкой локализации.

Ребагит включён в рекомендации ведущих профильных сообществ России



РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ



АССОЦИАЦИЯ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ
ПРАКТИКИ



НАУЧНОЕ
ОБЩЕСТВО
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИИ



Национальная медицинская
Ассоциация по изучению
Сочетанных
Заболеваний

ДЛЯ КАКИХ ДИАГНОЗОВ РЕКОМЕНДОВАН РЕБАГИТ (РЕБАМИПИД):

Язвенная болезнь
желудка (РГА, 2016)

Терапия *Helicobacter pylori*
у взрослых (НОГР 2016, РГА 2017)

Гастро и энтеропатии индуцированные
приемом НПВП (РГА 2017)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2019 – КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СРК

ФД

Хронический гастрит

ГЭРБ



1. Рост проницаемости защитного барьера слизистой – главный патогенетический механизм заболеваний ЖКТ, как органической (Хронический гастрит, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки ГЭРБ), так и функциональной природы (Функциональная диспепсия, СРК).
2. В основе лечения должно быть восстановление целостности слизистой.
3. К таким средствам прежде всего относится **РЕБАГИТ**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ



Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения

Клинические рекомендации



Москва, 2019

Председатель рабочей группы:

академик РАН, профессор Оганов Р.Г. (Москва)

Экспертный совет:

член-корр. РАН, профессор Барбараш О.Л. (Кемерово);
член-корр. РАН, профессор Бойцов С.А. (Москва);
академик РАН, профессор Денисов И.Н. (Москва);
профессор Лазебник Л.Б. (Москва);
профессор Лиля А.М. (Москва);
академик РАН, профессор Мартынов А.И. (Москва);
профессор Ткачева О.Н. (Москва)

Научный координатор проекта:

профессор Симаненков В.И. (Санкт-Петербург)

Коморбидная патология в клинической практике.

Алгоритмы диагностики и лечения

- По данным проспективных наблюдений, наличие синдрома перекреста является отягощающими фактором, ухудшающим течение заболевания.
- Ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ
- Высокая частота функциональной коморбидности связана с наличием при этих расстройствах общих патогенетических звеньев.
- **Ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой ЖКТ. Поэтому в основе лечения данной патологии должно быть восстановление целостности слизистой ЖКТ на всем его протяжении и на 3-х структурных уровнях.**
- **Исследования последних лет показали, что к таким средствам относится, прежде всего, Ребамипид (Ребагит).** Являясь регулятором синтеза эндогенных цитопротективных простагандинов, данное лекарственное средство демонстрирует свойства универсального гастроэнтеропротектора.

В МНОГОЧИСЛЕННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ДОКАЗАН **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ РЕБАГИТА**

0,54%

Всего 0,54% побочных эффектов,
среди которых нет тяжелых
и жизнеугрожающих



Даже тройная доза*
является **БЕЗОПАСНОЙ**



ДОКАЗАНА БЕЗОПАСНОСТЬ
непрерывного приема
в течение года



Способствует снижению
риска онкологических
заболеваний ЖКТ¹

1. **НЕ ЗАВИСИТ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ**
2. **НЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЧЕРЕЗ СИСТЕМУ ЦИТОХРОМА P450**

КУРС ЛЕЧЕНИЯ

4–8 недель

по 100 мг  **3** раза
в день

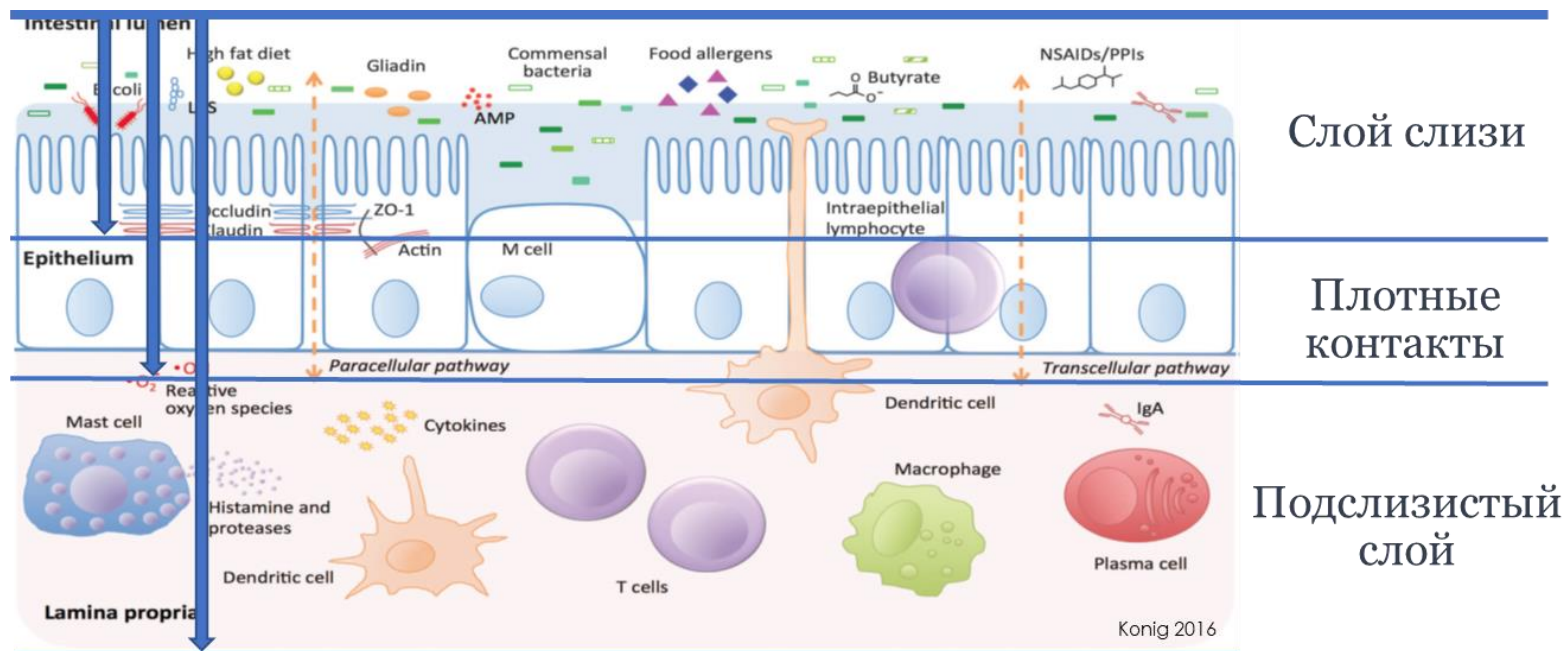
1. Yuji Naito and Toshikazu Yoshikawa, Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 4(3), 261–270 (2010)

2. Watanabe T. et al., A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage PLoS One. 2015 Apr 15;10(4): e0122330

3. Tomoari Kamada et al., Rebamipide Improves Chronic Inflammation in the Lesser Curvature of the Corpus after Helicobacter pylori Eradication: A Multicenter Study. BioMed Research International Volume 2015, Article ID 865146, 8 pages

4. Gi Hyeon Seo, Hyuk Lee, Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. Digestion, November 28, 2018. Published online

Базисная патогенетическая терапия заболеваний ЖКТ – устранение повышенной проницаемости слизистой - эпителиального барьера



«Постоянство внутренней среды есть условие свободной, независимой жизни. Все жизненные механизмы, сколь бы разнообразны они не были, служат одной-единственной цели: сохранению постоянства условий жизни во внутренней среде организма»
Клод Бернар (1813—1878)-крупнейший французский физиолог, патолог, естествоиспытатель

ВЫВОДЫ

1. Повышение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ – основополагающий патогенетический механизм формирования симптомов функциональных и органических гастроэнтерологических заболеваний
2. Коррекция повышенной проницаемости СО ЖКТ – базисный патогенетический подход в лечении функциональных заболеваний ЖКТ
3. **РЕБАГИТ – устраняет повышенную проницаемость СО ЖКТ и является базисным патогенетическим препаратом для лечения как органической, так и функциональной патологии**



Спасибо за внимание