



Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

8 октября 2019 года в рамках XXV Объединенной Российской гастроэнтерологической недели состоялся симпозиум «Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта». Эксперты обсудили механизмы повреждения и возможности восстановления проницаемости слизистой оболочки ЖКТ.

Механизмы повреждения и репарации желудочно-кишечного тракта

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.



На одном из заседаний экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации уже в 2016 году констатировали, что защита слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника включает три уровня: предэпителиальный (слизистая и бикарбонатный барьер), эпителиальный (покровный эпителий, формирующий анатомический барьер) и субэпителиальный (тканевой комплекс клеток и матрикса, простагландины, оксид азота, цитокины).

Этот защитный барьер постоянно подвергается атакам различных агрессивных молекул, которые вызывают хроническое системное воспаление. А системное воспаление — фон для развития очень многих заболеваний.

Муцин, покрывающий желудок, тонкую и толстую кишку, состоит в основном из гексозы, гексозамина и фукозы. Остатки сахаров как бы прикрепляются к белковому стержню. Минорный элемент муцина включает белковую основу и 6 углеводных боковых цепей. Далее минорный комплекс объединяется в 4 субъединицы, и образуется мукопротеин Б, 18 единиц мукопротеина Б формируют мукопротеин А — уже определенно дефинитивную часть муцина, которая должна выполнять защитную функцию.

Плотные клеточные контакты выделяются различными белковыми молекулами, из них важны окклюдин, клаудин. Эти молекулы как бы сшивают соприкасающиеся друг с другом стенки клеток и делают их относительно непроницаемыми. Данные белки синтезируются непосредственно клеткой, следовательно, клетка должна обеспечивать плотность контактов и участие указанных белков в процессах защиты.

В клинической практике мы должны направлять свои усилия на сохранение или восстановление эпителиального барьера оболочки слизистой желудка для поддержания управляемого парацеллюлярного транспорта и предупреждения проникновения во внутреннюю среду организма различных патогенов, для поддержания в целом барьерной функции.

В желудке, как и в других зонах ЖКТ, стволовые клетки расположены в шеечной зоне. Оттуда клетки переходят

в верхние и нижние отделы крипт, и поскольку весь эпителиальный слой желудка и кишечника полностью обновляется в течение примерно 48 часов, легко понять, что стволовые клетки должны работать очень интенсивно. А для этого, конечно, необходимо интенсивное кровоснабжение. Поэтому кровоснабжение тоже входит в защитный барьер, и ишемия любой степени снижает активность клеток и скорость их пролиферации.

Важнейшими регуляторами сложнейших процессов поддержания целостности желудочно-кишечного барьера служат простагландины. Они стимулируют и задействуют функционирование почти всех механизмов защиты. Непрерывная генерация простагландинов в клетках слизистой оболочки желудка необходима для обеспечения структурной целостности. Простагландины ингибируют желудочную секрецию, увеличивают кровоток, усиливают слизисто-бикарбонатный, фосфолипидный барьеры и так далее. Основной стимулятор продукции простагландинов в ЖКТ — серотонин. Одной из молекул, которая обладает в определенной степени серотонинергическими функциями, является молекула ребамипида (Ребагит).

В многочисленных исследованиях ребамипида показано, что он значительно повышает защитный потенциал слизистой пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Ребамипид увеличивает продукцию муцина, восстанавливает способность эпителиальных клеток синтезировать и экспонировать на своей поверхности белки плотных контактов, зонулин и регуляцию клеток подслизистого слоя, в частности демпфирование, то есть уравнивание провоспалительных и противовоспалительных регуляторных воздействий.

Ребамипид включает активные предшественники муцина, главным образом углеводные остатки глюкозы, галактозы, сульфата, в аппарат Гольджи, где происходит синтез первичных молекул муцина.

Каким же образом ребамипид оказывает плейотропное действие? В основе его лежит повышение продукции

простагландина, который активирует β -катенин — очень важный цитоплазматический, внутриклеточный фактор. β -катенин является мастером-регулятором генетической экспрессии. Активированный β -катенин проникает из цитоплазмы в ядро клетки, связывается с определенной группой генов, и она начинает экспрессировать важные белки. Повышается активность клеточного цикла стволовых клеток, усиливаются пролиферация клеток и синтез белка, регенерация поврежденных тканей. Посредством увеличения продукции простагландинов ребамипид активирует β -катениновый путь регуляции синтеза полезных белков.

Еще один недавно выявленный факт — снижение под влиянием ребамипида адгезии бактерий к эпителиоцитам слизистой оболочки, например *Helicobacter pylori*.

В клинических рекомендациях Ассоциации врачей общей практики 2019 г. указано, что ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроэзофагеальных расстройствах становится повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ, и в основе лечения должно быть восстановление ее целостности на всем протяжении ЖКТ.

Безопасность ребамипида доказана в многочисленных исследованиях. ■

Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в развитии его функциональных и органических заболеваний



Полужкова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), вице-президент Межрегиональной общественной организации «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека».

В обзоре, который был подготовлен В.Т. Ивашкиным при нашем участии в 2016 г., показано, что в настоящее время при исследовании патогенеза функциональных заболеваний ЖКТ все больше внимания уделяется изучению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, которые развиваются вследствие нарушения барьерной функции кишки. Из-за подобных изменений формируется цитокиновый дисбаланс.

Для этого достаточно влияния какого-либо одного фактора, а таких факторов, к сожалению, много: психоэмоциональный стресс, западная диета, контакт с патогенными микроорганизмами, прием антибиотиков.

Нарушение проницаемости — это изменение иммунного ответа и проникновение метаболитов в подэпителиальный слой. Такое изменение опосредованно приводит к нарушению моторики чувствительности и к симптомам функциональных заболеваний ЖКТ. Надо сказать, что данная схема с определенным уточнением уместна при изучении патогенеза не только функциональных, но и органических заболеваний ЖКТ, в основе которых лежит измененный иммунный ответ.

Рассмотрим патогенез функциональной диспепсии. У пациентов с ней уменьшено количество энтероэндокринных клеток, что опосредованно ведет к повышению проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки за счет того, что слой слизи, который покрывает эпителиальные клетки, у данных больных снижен. Нарушение слоя слизи опосредованно приводит к изменению микробиоты: на поверхности кишечной стенки преимущество получают те бактериальные клетки, которые имеют факторы адгезии и инвазии и которым легче проникнуть через эпителиальный слой.

Проникновение компонентов бактериальных клеток через эпителиальный слой, так же, как и других метаболитов,

содержащихся в просвете кишки, способствует формированию воспалительных изменений кишечной стенки. Происходят миграция макрофагов, увеличение количества зоинофилов, дегрануляция энтероэндокринных клеток, которые несут в себе серотонин, гистамин.

При дегрануляции этих клеток вблизи нервного волокна происходит его сенситизация. И когда импульс от такого сенситизированного нервного волокна, который приходит в ЦНС, и ответный импульс избыточны, ЖКТ чрезмерно сокращается. Такое нарушение моторики проявляется симптомами функциональной диспепсии.

Действительно ли нарушена проницаемость барьера на протяжении ЖКТ у пациентов с функциональной диспепсией? Есть данные о том, что у этих больных слой слизи более тонкий, есть изменения на эпителиальном уровне, статистически значимо снижена экспрессия белков, которые формируют плотные контакты. А если кишечная проницаемость нарушена, то при воздействии психоэмоционального стресса это нарушение еще в большей степени усиливается. У таких больных наблюдаются изменения микробиоты и воспаление в подэпителиальном слое, увеличено количество в клеточном инфильтрате тучных клеток и зоинофилов.

Аналогичные изменения мы отмечаем у пациентов с диагностированным синдромом раздраженного кишечника. У пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника снижена экспрессия белков зонулина 1, зонулина 2 в сравнении с таковой у здоровых людей. Чем меньше экспрессия белков, тем больше тучных клеток в инфильтрате и тем более выражены клинические симптомы заболевания.

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, с язвенным колитом толщина слоя слизи утончается. Слой слизи тем тоньше, чем тяжелее текущая атака. Кроме того, отмечаются изменения на уровне плотных контактов.

Когда начинается просачивание флуоресцента, это предиктор грядущей атаки воспалительного заболевания кишечника.

Таким образом, нарушения проницаемости, изменение состава микробиоты — патогенетический механизм формирования как функциональных, так и органических заболеваний ЖКТ, поэтому при терапии, безусловно, нужно восстанавливать нарушенную проницаемость. Презепителиальную, эпителиальную, субэпителиальную защиту может восстанавливать ребамипид. Доказана его эффективность в снижении выраженности клинических проявлений функциональной диспепсии.

Появляются данные о том, что включение ребамипида в схему лечения пациентов, которые страдают воспалительными заболеваниями кишечника, способствует более быстрому достижению ремиссии. Например, в исследовании участвовали 12 больных, которые получали глюкокортикостероиды, но лечение не было успешным. А когда в схему терапии добавили ребамипид, через 10 дней удалось добиться полного заживления эрозии в прямой кишке.

Схема приема ребамипида: по 100 мг 3 раза в день, курс лечения должен составлять 8 недель. Доказана безопасность применения препарата на протяжении года. ■

Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).



Существуют презепителиальные, эпителиальные и пост-эпителиальные механизмы защиты пищевода. Одной из особенностей эпителия пищевода является то, что эпителиоциты включают в себя реакт-транспортёры, которые ответственны за поддержание рН посредством секреции гидрокарбонатов в самом эпителии. Клаудины (белки плотных контактов) соединяют клетки плоского эпителия и не дают протонам, молекулам желчных кислот проникать в глубину.

В настоящий момент можно считать установленной роль экспрессии воспалительных белков, воспалительных молекул ИЛ-8 в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), прежде всего в развитии повреждений слизистой оболочки пищевода.

Простагландины — это универсальный фактор защиты. Экспрессия эндогенного простагландина, едва опосредованная через ряд рецепторов, влияет на моторику ЖКТ и усиливает регионарный кровоток в место воздействия.

Продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ при остром повреждении образуются свободные радикалы кислорода, которые не только ответственны за повреждения слизистой оболочки, они участвуют в метапластических изменениях, угнетают двигательную функцию, в том числе нижнего пищеводного сфинктера, поэтому возможность влияния на это звено патогенеза чрезвычайно важна.

Ребамипид относится к препаратам, выполняющим защитную функцию, его основные эффекты — индукция эндогенного простагландина, повышение экспрессии рецепторов простагландина 4-го типа и за счет этого усиление секреции муцина (презепителиальный уровень защиты). Очень важно, что ребамипид ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, что обуславливает лечебный эффект при любых вредных воздействиях на слизистую оболочку пищевода.

В результате применения ребамипида ингибируется миграция нейтрофилов, образование свободных радикалов кислорода и, соответственно, уменьшается повреждение слизистой оболочки пищевода.

Важную роль в модуляции эрозивного процесса слизистой оболочки пищевода играет ЦОГ, и одним из основных фармакологических механизмов ребамипида является индукция ЦОГ путем активации АМФ-протеинкиназы.

Экспериментально показано, что использование ребамипида снижает интенсивность процесса перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов кислорода.

При добавлении ребамипида к ингибиторам протонной помпы статистически значимо менялась толщина эпителия, уменьшалась инфильтрация лейкоцитов. Эти данные убеждают клиницистов в том, что комбинация ингибиторов протонной помпы и ребамипида эффективна и ее стоит применять. Комбинация ребамипида и лансопризола в стандартные сроки терапии значимо снижала выраженность симптомов заболевания по сравнению с таковой у больных, которым был назначен только ингибитор протонной помпы. Ребамипид увеличивает эффективность купирования ГЭРБ даже при рефрактерных симптомах.

Таким образом, ребамипид — это цитопротективное средство, которое может оказывать влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов развития ГЭРБ. Комбинация ингибиторов протонной помпы и ребамипида способствует более выраженному регрессу клинических проявлений заболевания, помогает достичь более длительной ремиссии. Их применение полностью оправданно ввиду высокого в настоящее время процента пациентов некоторых групп с резистентностью к монотерапии ингибиторами протонной помпы. ■