

# Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус

Симаненков В.И.<sup>#</sup>, Маев И.В.<sup>#</sup>, Ткачева О.Н.<sup>#</sup>, Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лиля А.М., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В.

Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ);

Профессиональный фонд содействия развитию медицины "ПРОФМЕДФОРУМ". Москва, Россия

Цель первого мультидисциплинарного Консенсуса: всесторонне проанализировать патофизиологические, клинические и фармако-терапевтические аспекты синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) как одного из базовых механизмов развития патологии человека.

В Консенсусе представлено строение трех основных уровней цитопротекции: презепителиальный, эпителиальный и субэпителиальный, детально рассмотрена структура межклеточных плотных контактов в эпителиальных тканях и эндотелии. Клинические разделы Консенсуса посвящены роли СПЭП при заболеваниях пищеварительной, сердечно-сосудистой и других висцеральных систем. В отдельном разделе суммированы материалы, иллюстрирующие значимую роль СПЭП при психических расстройствах и заболеваниях нервной системы.

Отдельная глава Консенсуса посвящена цитопротективной терапии при СПЭП. Показаны цитопротективные эффекты такого ингибитора протонной помпы как рабепразол, препаратов висмута и пробиотиков. Особое внимание уделено клинико-фармакологическим особенностям универсального цитопротектора ребамипида. Клиническая эффективность ребамипида показана как при функциональных, так и при органических поражениях пищеварительной системы. Практическое значение имеют его канцеропреентивные эффекты.

**Ключевые слова:** эпителиальная проницаемость, плотные контакты, цитопротективная терапия, ребамипид.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>#</sup> — Научный координатор.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила: 02/12-2020

Принята к публикации: 21/12-2020



**Для цитирования:** Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лиля А.М., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: visimanenkov@mail.ru

[Симаненков В.И. — д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-1956-0070, Маев И.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, ORCID: 0000-0001-6114-564X, Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор, директор, ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Алексеенко С.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск, ORCID: 0000-0003-1724-9980, Андреев Д.Н. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4007-7112, Бордин Д.С. — д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, ORCID: 0000-0003-2815-3992, Власов Т.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом клинической физиологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6951-7599, Воробьева Н.М. — д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6021-7864, Гриневич В.Б. — д.м.н., зав. 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-1095-8787, Губонина И.В. — к.м.н., доцент, 2 кафедра (терапии усовершенствования врачей), ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6302-7767, Дробижев М.Ю. — д.м.н., профессор, Руководитель образовательного отдела Учебного центра Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов России, Москва, ORCID: 0000-0002-1536-219X, Ефремов Н.С. — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-уролог, ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-7785-3405, Каратеев А.Е. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний, ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, ORCID: 0000-0002-1391-0711, Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Кравчук Ю.А. — д.м.н., профессор, 2 кафедра (терапии усовершенствования врачей), ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8347-0531, Кривобородов Г.Г. — д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отделением урологии, ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Президент Общества специалистов нефроурологии и нарушений мочеиспускания, руководитель секции нефроурологии Российского Общества Урологов, член Президиума Российского Общества урологов, член Европейской ассоциации урологов, Американской ассоциации урологов, Международного общества по удержанию мочи, Москва, ORCID: 0000-0001-6433-4219, Кульчавеня Е.В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России, руководитель отдела урологии; профессор кафедры туберкулеза Новосибирского государственного университета, член Президиума Российского Общества урологов, член Европейской ассоциации урологов, член советов секций по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов и Азиатской ассоциации по урологии и болезням передаваемым половым путем, Новосибирск, ORCID: 0000-0001-8062-7775, Лиля А.М. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", зав. кафедрой ревматологии, ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6068-3080, Маевская М.В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, ORCID: 0000-0001-8913-140X, Полуэктова Е.А. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Минздрава России, вице-президент Межрегиональной общественной организации "Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека", Москва, ORCID: 0000-0003-1312-120X, Попкова Т.В. — д.м.н., зав. лабораторией системных ревматических заболеваний, ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, ORCID: 0000-0001-5793-4689, Саблин О.А. — д.м.н., профессор, зав. клиническим отделением терапии и профпатологии Клиники № 1, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования "Экстремальная медицина", ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-2597-1220, Соловьева О.И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-0037-7855, Суворов А.Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий СПбГУ, зав. отделом молекулярной микробиологии, ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2312-5589, Тарасова Г.Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, РостГМУ ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0003-4054-9180, Трухан Д.И. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России, Омск, ORCID: 0000-0002-1597-1876, Федотова А.В. — к.м.н., доцент кафедры неврологии, ФПДО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-2627-0485].

## Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus

Simanenkov V. I.<sup>#</sup>, Maev I. V.<sup>#</sup>, Tkacheva O. N.<sup>#</sup>, Alekseenko S. A., Andreev D. N., Bordin D. S., Vlasov T. D., Vorobyeva N. M., Grinevich V. B., Gubonina I. V., Drobizhev M. Yu., Efremov N. S., Karateev A. E., Kotovskaya Yu. V., Kravchuk Iu. A., Krivoborodov G. G., Kulchavenya E. V., Lila A. M., Mayevskaya M. V., Poluektova E. A., Popkova T. V., Sablin O. A., Solovyeva O. I., Suvorov A. N., Tarasova G. N., Trukhan D. I., Fedotova A. V.

National Medical Association for the Study of the Multimorbidity; Fund "PROFMEDFORUM". Moscow, Russia

The purpose of the first multidisciplinary Consensus: to comprehensively analyze the pathophysiological, clinical, and pharmacotherapeutic aspects of the syndrome of increased epithelial permeability (SPEP) as one of the basic mechanisms of the development of human pathology.

The Consensus presents the structure of the three main levels of cytoprotection: preepithelial, epithelial and subepithelial, and the structure of intercellular tight contacts in epithelial tissues and endothelium is considered in detail. The clinical sections of the Consensus are devoted to the role of SPEP in diseases of the digestive system, cardio-cardiovascular and other visceral systems. A separate section summarizes the materials illustrating the significant role of SPEP in mental disorders and diseases of the nervous system.

A separate chapter of the Consensus is devoted to cytoprotective therapy in SPEP. Cytoprotective effects of such proton pump inhibitor as rabeprazole, bismuth preparations and probiotics have been shown. Special attention is paid to the clinical and pharmacological specialties of the cytoprotector of rebamipide. Clinical the effectiveness of rebamipide shown as in functional, so in organic lesions of the digestive system. Its anti-cancer preventive effects are of practical importance.

**Key words:** epithelial permeability, tight contacts, cytoprotective therapy, rebamipide.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>#</sup> — Research coordinator.

Simanenkov V. I.\* ORCID: 0000-0002-1956-0070, Maev I. V. ORCID: 0000-0001-6114-564X, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Alekseenko S. A. ORCID: 0000-0003-1724-9980, Andreev D. N. ORCID: 0000-0002-4007-7112, Bordin D. S. ORCID: 0000-0003-2815-3992,

Vlasov T. D. ORCID: 0000-0002-6951-7599, Vorobyeva N. M. ORCID: 0000-0002-6021-7864, Grinevich V. B. ORCID: 0000-0002-1095-8787, Gubonina I. V. ORCID: 0000-0002-6302-7767, Drobizhev M. Yu. ORCID: 0000-0002-1536-219X, Efremov N. S. ORCID: 0000-0001-7785-3405, Karateev A. E. ORCID: 0000-0002-1391-0711, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Kravchuk Iu. A. ORCID: 0000-0001-8347-0531, Krivoborodov G. G. ORCID: 0000-0001-6433-4219, Kulchavenya E. V. ORCID: 0000-0001-8062-7775, Lila A. M. ORCID: 0000-0002-6068-3080, Mayevskaya M. V. ORCID: 0000-0001-8913-140X, Poluektova E. A. ORCID: 0000-0003-1312-120X, Popkova T. V. ORCID: 0000-0001-5793-4689, Sablin O. A. ORCID: 0000-0002-2597-1220, Solovyeva O. I. ORCID: 0000-0003-0037-7855, Suvorov A. N. ORCID: 0000-0003-2312-5589, Tarasova G. N. ORCID: 0000-0003-4054-9180, Trukhan D. I. ORCID: 0000-0002-1597-1876, Fedotova A. V. ORCID: 0000-0002-2627-0485.

\*Corresponding author:  
visimanenkov@mail.ru

**Received:** 02/12-2020

**Accepted:** 21/12-2020

**For citation:** Simanenkov V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N., Alekseenko S. A., Andreev D. N., Bordin D. S., Vlasov T. D., Vorobyeva N. M., Grinevich V. B., Gubonina I. V., Drobizhev M. Yu., Efremov N. S., Karateev A. E., Kotovskaya Yu. V., Kravchuk Iu. A., Krivoborodov G. G., Kulchavenya E. V., Lila A. M., Mayevskaya M. V., Poluektova E. A., Popkova T. V., Sablin O. A., Solovyeva O. I., Suvorov A. N., Tarasova G. N., Trukhan D. I., Fedotova A. V. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758

## Оглавление

Введение .....	126
<b>1. Патофизиология синдрома повышенной эпителиальной проницаемости .....</b>	<b>130</b>
1.1. Проницаемость эпителия и ее регуляция .....	130
1.2. Механизмы повышения проницаемости эпителия при воспалении .....	134
1.3. Механизмы повышения проницаемости эндотелия при воспалении .....	136
1.4. СПЭП как новая парадигма в патофизиологии .....	138
1.5. Микробиота и кишечный барьер .....	142
<b>2. Диагностика СПЭП .....</b>	<b>153</b>
2.1. Исследование биоптатов слизистой оболочки ЖКТ .....	153
2.2. Функциональные (нагрузочные) пробы для оценки проницаемости кишечного барьера .....	154
2.3. Маркеры нарушения проницаемости кишечного барьера в анализе крови .....	154
2.4. Маркеры нарушения проницаемости кишечного барьера в анализе кала .....	155
<b>3. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости и гастроэнтерологическая коморбидность .....</b>	<b>156</b>
3.1. СППС как ключевой физиологический механизм функционирования ЖКТ .....	156
3.1.1. Механизмы преэпителиальной защиты .....	156
3.1.2. Комплекс TJ .....	157
3.1.3. Субэпителиальная защита .....	159
3.1.4. Простагландины и цитопротекция .....	159
3.1.5. Иммунная система и цитопротекция .....	160
3.2. Факторы агрессии и защиты СО ЖКТ в свете концепции “Весы Шея” .....	161
3.2.1. Микробиота и СППС .....	161
3.2.2. Психоэмоциональный стресс .....	162
3.2.3. Особенности рациона и СППС .....	162
3.2.4. Пищевая токсикоинфекция .....	162
3.2.5. Влияние лекарственных препаратов на микробиоту и кишечный барьер .....	162
3.2.6. Ожирение .....	163
3.3. СИБР и повышенная проницаемость слизистой оболочки .....	164
3.4. Роль низкоуровневого воспаления в генезе повышенной проницаемости СО, у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ .....	165
<b>4. Нарушения эпителиальной проницаемости при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта .....</b>	<b>167</b>
4.1. СПЭП и функциональная диспепсия .....	167
4.2. Билиарные дисфункции и СППС .....	169
4.3. Нарушение проницаемости слизистой при СРК .....	171
<b>5. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях пищеварительной системы .....</b>	<b>174</b>
5.1. СПЭП при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	174
5.2. <i>H. pylori</i> ассоциированные заболевания и СПЭП .....	178
5.3. СПЭП при хронических гастритах и язвенной болезни .....	183
5.4. Роль нарушенной эпителиальной проницаемости при панкреатитах .....	185
5.5. СПЭП при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) .....	188
5.6. Нарушения проницаемости слизистой при микроскопических колитах .....	193
5.7. СПЭП и хронические заболевания печени .....	195
<b>6. Нарушения эпителиальной проницаемости при патологии других висцеральных систем .....</b>	<b>199</b>
6.1. СПЭП и нарушения микробиома при ревматических заболеваниях .....	199
6.2. СПЭП и заболевания сердечно-сосудистой системы .....	202
6.2.1. Маркеры повышенной проницаемости СО кишечника .....	202
6.2.2. Роль повышенной проницаемости СО кишечника в развитии атеросклероза и других ССЗ .....	203
6.2.3. Повышение кишечной проницаемости и ЭД .....	205
6.2.4. Коррекция повышенной кишечной проницаемости .....	206
6.3. СПЭП при хронических заболеваниях бронхолегочной системы .....	207
6.3.1. TJ эпителия дыхательных путей .....	208
6.3.2. TJ альвеолярного эпителия .....	208
6.3.3. СПЭП и ХОБЛ .....	209
6.3.4. Кишечный эпителий и эпителий бронхолегочной системы .....	210

6.4. СПЭП, заболевания мочевыводящих путей и почек .....	212
6.4.1. Инфекция мочевыводящих путей и СПЭП.....	212
6.4.2. СПЭП и заболевания почек.....	215
6.5. СПЭП при психических расстройствах .....	219
6.5.1. СПЭП и стрессогенные расстройства .....	219
6.5.2. СПЭП при РДР и БАР.....	222
6.5.3. Шизофрения и нарушения эпителиальной проницаемости .....	223
6.6. СПЭП и заболевания нервной системы .....	226
6.6.1. Болезнь Альцгеймера.....	226
6.6.2. Болезнь Паркинсона .....	226
6.6.3. Острое нарушение мозгового кровообращения и повышенная эпителиальная проницаемость .....	227
6.6.4. Эпилепсия.....	228
6.6.5. СПЭП и ГЭБ.....	229
6.7. Клинические варианты COVID-19 и СПЭП .....	231
<b>7. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в гериатрической практике .....</b>	<b>236</b>
7.1. Синдром старческой астении .....	236
7.2. Воспалительное старение.....	236
7.3. Кишечная проницаемость и ССА.....	237
7.4. ССА и микробиота кишечника.....	238
<b>8. Лекарственно-индуцированные нарушения проницаемости .....</b>	<b>239</b>
8.1. Нестероидные противовоспалительные препараты .....	239
8.2. Анти тромботические препараты .....	241
<b>9. Цитопротективная терапия .....</b>	<b>243</b>
9.1. Концепция цитопротективной терапии .....	243
9.2. Цитопротективные эффекты ИПП при патологии верхних отделов ЖКТ .....	245
9.3. Цитопротективные эффекты препаратов висмута .....	246
9.4. Пробиотики в терапии СПЭП.....	248
9.5. Ребамипид, как универсальный цитопротектор.....	252
9.5.1. Клинико-фармакологические особенности ребамипида .....	252
9.5.2. Применение ребамипида при ГЭРБ.....	256
9.5.3. Ребамипид при ФД и вторичной диспепсии.....	258
9.5.4. Влияние ребамипида на течение хронических гастритов и язвенной болезни.....	260
9.5.5. Роль цитопротективной терапии при ХП .....	261
9.5.6. Возможности цитопротективной терапии при ВЗК и МК .....	263
9.5.7. Нормализация проницаемости слизистой ЖКТ и канцеропревенция .....	265
9.5.8. Перспективы применения ребамипида при хронических заболеваниях печени .....	269
9.5.9. Возможности цитопротективной терапии при СПЭП и связанной с ним патологией сердечно-сосудистой системы .....	271
<b>Заключение.....</b>	<b>275</b>

## Список сокращений и условных обозначений

АБП — алкогольная болезнь печени	ПЭГ — полиэтиленгликоль
АГ — артериальная гипертония	12-ПК — двенадцатиперстная кишка
АД — артериальное давление	РА — ревматоидный артрит
АДФ — аденозиндифосфат	РДР — рекуррентное депрессивное расстройство
АЛТ — аланиновая трансаминаза	РЗ — ревматические заболевания
АС — анкилозирующий спондилит	РКИ — рандомизированные клинические исследования
АСК — ацетилсалициловая кислота	РФ — ревматоидный фактор
АТ — плоскоклеточные альвеолярные клетки	САД — систолическое артериальное давление
АТФ — аденозинтрифосфат	СД — сахарный диабет
БА — бронхиальная астма	СИБР — синдром избыточного бактериального роста
БА — болезнь Альцгеймера	СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
БАР — биполярное аффективное расстройство	СКВ — системная красная волчанка
БК — болезнь Крона	СО — слизистая оболочка
БП — болезнь Паркинсона	СОЖ — слизистая оболочка желудка
БТ — бактериальная транслокация	СпА — спондилоартрит
ВВО — везикуло-вакуолярные органеллы	СППС — синдром повышенной проницаемости слизистых
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника	СПЭП — синдром повышенной эпителиальной проницаемости
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	СРБ — С-реактивный белок
ВТД — висмута трикалия дицитрат	СРК — синдром раздраженного кишечника
ГК — гиалуроновая кислота	СРК-Д — диарейный вариант синдрома раздраженного кишечника
ГКС — глюкокортикоиды	ССА — синдром старческой астении
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер	ССЗ — заболевания сердечно-сосудистой системы
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	СХУ — синдром хронической усталости
ДЛБА — $\beta$ 2-агонисты длительного действия	ТМАО — триметиламиноксид
ДИ — доверительный интервал	ТЦА — трициклические антидепрессанты
ЖК — желчные кислоты	УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения	ФД — функциональная диспепсия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ФНО- $\alpha$ — фактор некроза опухоли- $\alpha$
ИЛ — интерлейкин	ХБП — хроническая болезнь почек
ИМП — инфекция мочеполовых путей	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ИПП — ингибитор протонной помпы	ХП — хронический панкреатит
КД — кетогенная диета	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
КК — коллагенозный колит	ЦНС — центральная нервная система
КЖК — короткоцепочные жирные кислоты	ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2
ЛК — лимфоцитарный колит	ЦП — цирроз печени
ЛПС — липополисахарид	ЭД — эндотелиальная дисфункция
МК — микроскопический колит	ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация
ММП — матриксная металлопротеиназа	ЭПК — эндотелиальные прогениторные клетки
МС — метаболический синдром	ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени	ЯК — язвенный колит
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты	АСЕ — ангиотензинпревращающий фермент
НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь	ADF — деполимеризующий фактор
НЯ — нежелательные явления	AJ — адгезивные соединения
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	ВРС — взвешенная разность средних
ОП — острый панкреатит	CCl4 — четыреххлористый углерод
ОР — отношение рисков	CFTR — мембранный хлорный канал
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром	COVID-19 — новая коронавирусная инфекция
ОШ — отношение шансов	DIS — расширение клеточных пространств
ПБХ — первичный билиарный холангит	EBM — evidence-based medicine
ПГ — простагландин	eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота
ППОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия	
ПСХ — первичный склерозирующий холангит	

EGFR — эпидермальный фактор роста  
EPS — эпигастральный болевой синдром  
FABP — белки, связывающие жирные кислоты  
FITC — флуоресцин-изотиоцианат конъюгированный  
FXR — фарнезоидный X рецептор  
GGT — гамма-глутамил пептидаза  
GM-CSF — колониестимулирующий фактор  
HGF — фактор роста гепатоцитов  
IFN — интерферон  
IgA — иммуноглобулин А  
IkB $\alpha$  — ингибитор альфа ядерного фактора карра В  
JAM — молекулы адгезии  
LAB — lactic acid bacteria  
MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события  
MLCK — киназа легких цепей миозина  
MUC2 — муцин второго типа  
NAP — фактор, активирующий нейтрофилы  
NF-kB — ядерный транскрипционный фактор карра В

NM II — немышечный миозин II  
NO — оксид азота  
PAMP — патоген ассоциированные молекулярные паттерны  
PAR2 — протеиназно-активированный рецептор  
PDS — постпрандиальный дистресс-синдром  
PG — простагландин  
PLD — фосфолипаза D  
SD — щелевая диафрагма  
SIRS — синдром системной воспалительной реакции  
TEER — трансэпителиальное электрическое сопротивление  
TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста  
Th — Т-хелперы  
TJ — плотные контакты  
TLR — toll-подобные рецепторы  
TSLP — тимусный стромальный лимфопоэтин  
VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста

## Введение

*In morbo processus naturae communia adhibet*

*Памяти Академика РАН  
Рафаэля Гегамовича Оганова*

Экспертная группа представляет первый Консенсус, посвященный клиническим аспектам синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). Этот труд посвящается памяти академика Оганова Рафаэля Гегамовича — выдающегося российского ученого, организатора и врача.

Коморбидная патология в последние годы находилась в фокусе его научных интересов и вклад Р.Г. Оганова в изучение теоретических и практических аспектов коморбидной патологии невозможно переоценить.

Рафаэль Гегамович Оганов был инициатором создания научно-практических Рекомендаций для врачей по проблемам коморбидной патологии и выступил руководителем коллектива научных экспертов, создавших под эгидой Национальной медицинской Ассоциации по изучению сочетанных заболеваний (НАСЗ) клинические Рекомендации по проблемам коморбидной патологии в 2017г и в 2019г [1].

В 2020г академик Оганов Рафаэль Гегамович активно включился в создание и этого Консенсуса. Редакторы Консенсуса обсуждали с Рафаэлем Гегамовичем идеологию и структуру данного труда, состав экспертной группы. К сожалению, академику

не удалось увидеть конечный итог совместных усилий по созданию Консенсуса. Наша скорбь и чувство невосполнимой утраты чрезвычайно велики.

Мы искренне надеемся, что предлагаемый Вашему вниманию Консенсус вызовет профессиональный интерес и будет полезен в Вашей медицинской практике. В качестве эпиграфа к Консенсусу мы предлагаем созданный нами афоризм “*In morbo processus naturae communia adhibet*”, который можно перевести так: “При болезнях природа использует общие механизмы”. Нам представляется, что это выражение полностью отражает ключевую идею Консенсуса, т.к. данный научный труд посвящен клиническим аспектам и роли СПЭП при различных заболеваниях и расстройствах.

Какие методологические особенности создания Консенсуса нам хотелось бы подчеркнуть. Прежде всего, это мультидисциплинарность. В составе экспертной группы, работавшей над созданием Консенсуса, терапевты, гастроэнтерологи, патофизиологи, микробиологи, пульмонологи, кардиологи, гериатры, урологи, психиатры, неврологи. Необходимость включения в рабочую группу таких разных специалистов-экспертов обусловлена универсальностью СПЭП, как одного из ключевых механизмов формирования патологии человека. В этом принципиальное отличие Консенсуса от научных работ, посвященных межклеточным контактам и эпителиальной проницаемости [2-4]. Авторами данных, чрезвычайно информативных статей и книг являлись, в подавляющем большинстве, молекулярные биологи. Это, естественно, задавало

своеобразную систему координат с неизбежной редуциацией клинических аспектов СПЭП. Изучение этих трудов свидетельствует, что эра изучения межклеточных контактов началась в 1963г статьей Farquhar MG и Palade GE, в которой, впервые, при анализе межклеточных контактов, было введено такое понятие как “*zonula occludens*”. Ниже мы покажем, что интерес к межклеточным взаимодействиям за прошедшие почти шестьдесят лет не только не снизился, но, напротив, проблемы нарушенной эпителиальной проницаемости стали все больше привлекать внимание клиницистов различного профиля.

Второй особенностью Консенсуса является интеграция в представляемой работе патофизиологической и клинической информации. Несмотря на то, что патофизиологии СПЭП в Консенсусе посвящена отдельная глава, в каждом разделе также присутствует краткий анализ патофизиологических аспектов СПЭП при различных клинических синдромах, расстройствах и заболеваниях. Существует фраза: “Нет ничего более практичного, чем хорошая теория”. Для нас не принципиально, кто первым сформулировал это положение — физики Нильс Бор и Альберт Эйнштейн или социальный психолог Курт Левин, главное, что авторы Консенсуса полностью солидарны с этим афоризмом.

В-третьих, формат Консенсуса подразумевал достаточно компактное изложение. После активных и, порой, напряженных дискуссий, перед членами рабочей группы была поставлена задача ограничиться объемами, примерно 15 страниц на главу и 5 страниц на раздел. Приводимая библиография включает только ключевые работы последних лет. Естественно, что такие ограничения существенно усложняли работу экспертов. Тем не менее, указанные правила авторами соблюдались. Естественно, что огромные массивы собранной и проанализированной авторами информации не вошли в Консенсус. Возможно, они будут интегрированы в наши последующие работы, иных форматов. По структуре Консенсуса — в конце каждого раздела мы сформулировали краткое резюме и в заключении суммировали ключевые положения Консенсуса.

Четвертая характеристика Консенсуса — высокий уровень доказательности представляемых материалов, выводов и рекомендаций. В соответствии с критериями evidence-based medicine (EBM), к анализу привлекались прежде всего рандомизированные клинические исследования (РКИ), обзоры и метаанализы.

Пятая особенность Консенсуса — детальный анализ в работе возможностей основных средств цитопротективной терапии при отдельных расстройствах и заболеваниях. В опубликованных ранее монографиях и обзорах этот раздел представлен в фрагментарном или редуцированном виде. Названия лекарственных средств, как правило, нами

приводятся по международному непатентованному наименованию. В случаях цитирования результатов исследований, проведенных на конкретных препаратах, мы сочли возможным давать и их торговые наименования.

Необходимо коснуться и еще одного “технического” момента. Для придания Консенсусу большей компактности, эксперты достаточно часто использовали принятые в отечественной и зарубежной научной литературе аббревиатуры. В начале текста Консенсуса приводится полный список сокращений, и, при первом использовании сокращения, дается полная расшифровка терминов. Поэтому в отдельных случаях коллегам придется прерывать чтение, чтобы обратиться к этому списку.

Поскольку представляемый Консенсус, с нашей точки зрения, посвящен новой парадигме в медицине, необходимо рассмотреть некоторые ключевые понятия и определения, которыми будут использоваться по ходу изложения материалов Консенсуса.

Ранее мы уже обсуждали такие дефиниции как мультиморбидность, полиморбидность и коморбидность [1]. Чтобы не возвращаться к уже проведенной дискуссии, дадим только определение понятия “коморбидность”. Коморбидность — это сосуществование двух или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. Именно изучению одного из ключевых механизмов коморбидности в клинике и посвящен данный Консенсус.

Обсуждение используемых терминов начнем с понятия “парадигма”. Из всех определений данного понятия, встречающихся в научной литературе, нам, при написании Консенсуса, наиболее корректным казалось следующее: парадигма — единая система теоретических воззрений, методологических принципов, методических приемов и эмпирических результатов, разделяемых научным сообществом в рамках самостоятельной области знаний или теоретического подхода. Представляется, что при такой интерпретации термина, идея Консенсуса и концепция СПЭП соответствуют критериям парадигмы.

Второй вопрос, требующий обсуждения — это иерархия нарушений клеточных взаимодействий. В ряде работ биологов и патологов такая иерархия активно обсуждалась [5]. Суммируя, можно констатировать, что появление многоклеточных организмов — это результат формирования в ходе эволюции межклеточных взаимодействий. Межклеточные взаимодействия — универсальный, по своей природе, биологический механизм. Обеспечивая структурно-функциональное единство и постоянство многоклеточного организма, он лежит в основе существования и развития всех многоклеточных

708 результатов

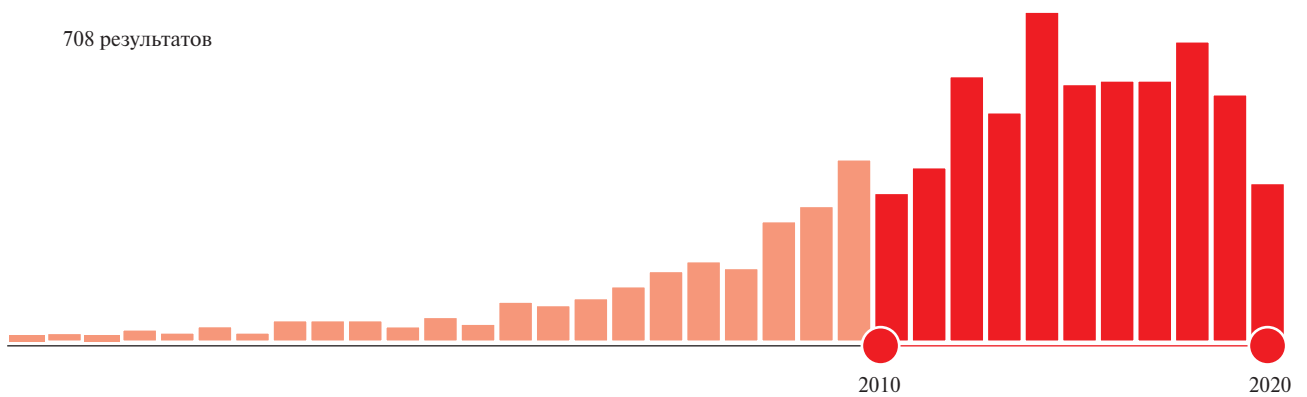


Рис. 1 Публикации, зарегистрированные в PubMed, посвященные межклеточным взаимодействиям (<http://www.pubmed.org> — NCBI — NIH).

форм жизни. Представляется, что нарушение межклеточных взаимодействий является фундаментальным механизмом, лежащим в основе большинства заболеваний человека.

На всех границах с внешней средой формируется однослойный или многослойный пул клеток, обозначаемый как эпителий, в норме обеспечивающий двунаправленные трансцеллюлярный и парациеллюлярный потоки ионов и субстратов, с целью поддержания гомеостаза многоклеточного организма. При многих заболеваниях и расстройствах, нарушения эпителиальной проницаемости выступают в роли важнейшего и универсального механизма, обуславливающего последующее развитие такого фундаментального процесса как воспаление. Именно это делает оправданным введение нового термина “синдром повышенной эпителиальной проницаемости” (СПЭП).

Традиционно, нарушенные межклеточные взаимодействия наиболее детально изучались при функциональных и органических заболеваниях пищеварительной системы. Это привело к появлению научно-популярного термина “синдром дырявой кишки” или на английском языке “leaky gut”. Тем не менее, такой известный ученый, как профессор Michael Camilleri назвал свою, опубликованную в 2019г в авторитетном журнале Gut, статью “Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans” [6]. Это позволяет утверждать, что наблюдается тенденция к постепенному введению термина “дырявая кишка” и в научные публикации. И все же, с нашей точки зрения, более корректным является термин “синдром повышенной проницаемости слизистых” (СППС). Из вышесказанного следует, что СППС — частный вариант СПЭП. Данный термин нам представляется более корректным, чем термин “повышенная кишечная проницаемость”, обычно используемый в зарубежной литературе. Дело в том, что повышенная проницаемость слизистых характерна для заболеваний и расстройств всех отделов пищеварительной си-

стемы — от слизистой полости рта до ректосигмоидальной зоны.

Рассмотрение клинических аспектов СППС требует введения еще двух терминов: “кишечный барьер” и “кишечная проницаемость”. Кишечный барьер представляет собой функциональную единицу, отделяющую просвет кишечника от внутренней среды “хозяина” и состоящую из механических элементов (слизь, эпителиальный слой), гуморальных компонентов (дефенсин, IgA), иммунологических элементов (лимфоциты, клетки врожденного иммунитета), мышечных и нервных компонентов. В отечественной литературе, в качестве синонимов словосочетания “кишечный барьер” используются такие термины как “слизисто-эпителиальный барьер”, “микробно-тканевой комплекс”. Мы сочли возможным, в единичных случаях, в тексте Консенсуса, также использовать эти термины. Кишечная проницаемость определяется как функциональная характеристика кишечного барьера, характеризующаяся измеряемой скоростью потока определенных молекул через кишечную стенку.

Естественно, возникает вопрос: насколько изучена данная проблематика и как она представлена в научных публикациях? Мы обратились к информационному ресурсу PubMed и осуществили поиск по трем направлениям: *intercellular interactions* — межклеточные взаимодействия, *epithelial permeability* — эпителиальная проницаемость и *intestinal permeability* — кишечная проницаемость. На рисунке 1 представлена диаграмма публикационной активности по термину “межклеточные взаимодействия”.

Из рисунка 1 видно, что первые публикации появились в начале девяностых годов. С начала 2000-х гг количество научных работ стало нарастать и пик интереса к данной проблематике пришелся на середину нынешнего десятилетия. Общее количество публикаций относительно невелико — всего ~700 работ. Если анализировать содержание публи-



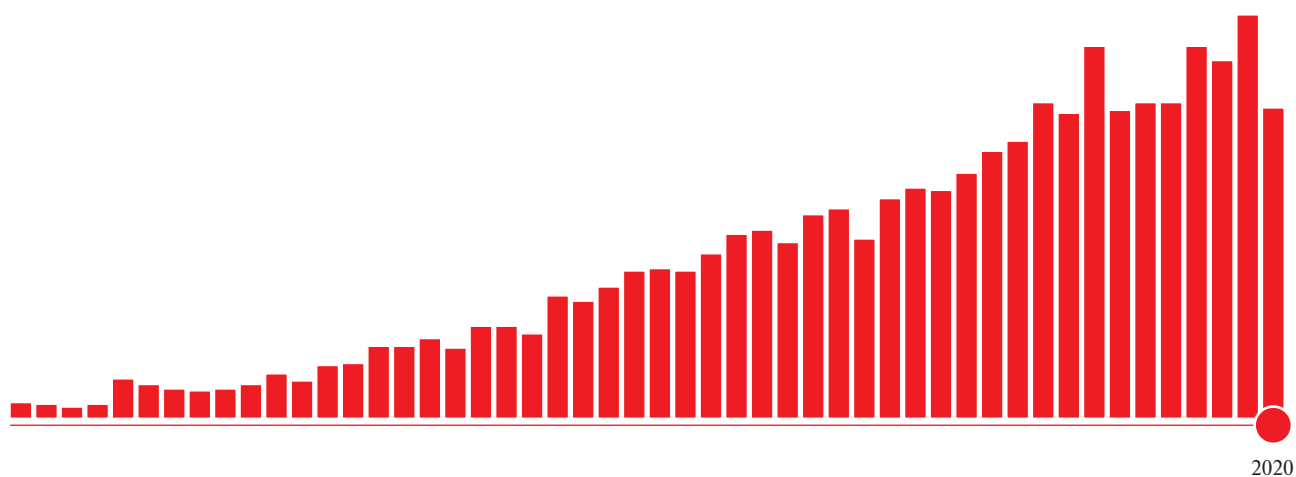


Рис. 2 Публикации, зарегистрированные в PubMed, посвященные повышенной эпителиальной проницаемости.

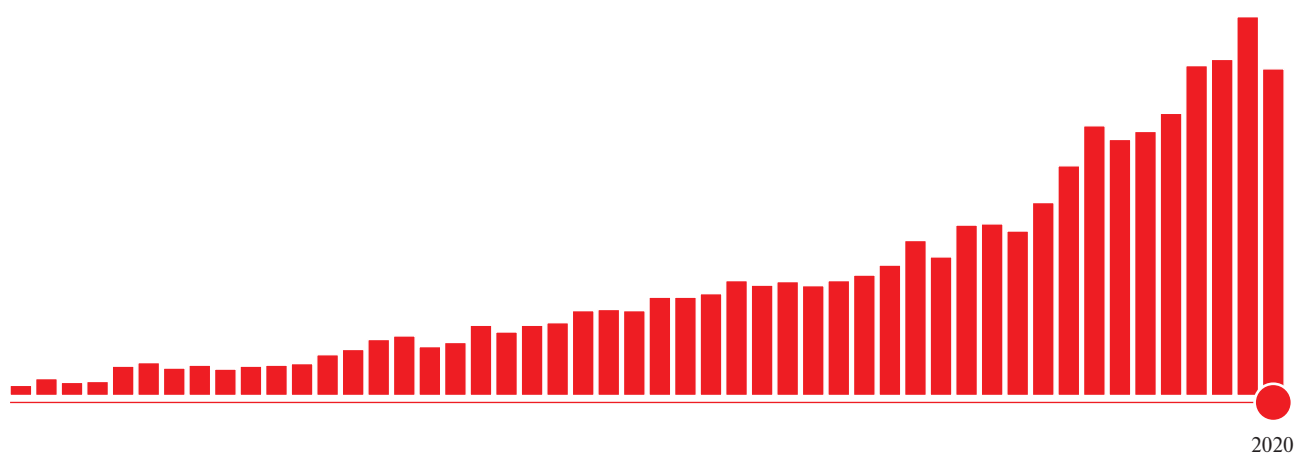


Рис. 3 Публикации, зарегистрированные в PubMed, посвященные повышенной кишечной проницаемости.

каций, посвященных клеточным взаимодействиям, следует признать доминирование исследований онкологов. Именно в онкогенезе роли нарушенных межклеточных взаимодействий придается все большее значение. Исследований концептуального характера, описывающих межклеточные взаимодействия в качестве универсальной биологической теории в доступной литературе, мы не нашли.

На рисунке 2 анализируются публикации, посвященные повышенной эпителиальной проницаемости. Как видно из рисунка, публикационная активность по данной теме стала нарастать с начала 2000-х гг, и интерес к проблеме имеет однозначную тенденцию к нарастанию. Если проанализировать тематику статей об эпителиальной проницаемости, то следует отметить, что не <70% из них рассматривают нарушенную эпителиальную проницаемость при заболеваниях и расстройствах пищеварительной системы. Из последних трендов нужно отметить увеличение числа публикаций, посвященных нарушениям эпителиальной проницаемости при бронхиальной астме (БА) и заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС).

Рисунок 3, в определенной степени, уточняет результаты, представленные в предыдущем рисунке. Как наглядно демонстрирует рисунок 3, за последние двадцать лет интерес к проблемам повышенной кишечной проницаемости непрерывно нарастал. В качестве иллюстрации актуальности работ, посвященных кишечной проницаемости, приведем название обзора, опубликованного в 2017г бельгийскими исследователями Maaike Vancamelbeke и Séverine Vermeire “The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease” [7].

Если суммировать результаты поиска, то следует констатировать, что СПЭП распространен чрезвычайно широко [8]. Наряду с заболеваниями пищеварительной системы, нарушения эпителиальной проницаемости наблюдаются и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и при хронической болезни почек (ХБП), и при некоторых психических и неврологических расстройствах, таких как депрессия, шизофрения, болезнь Альцгеймера (БА). Представленные рисунки хорошо иллюстрируют высокую актуальность проблем, связанных с нарушением клеточных взаимодействий в клини-

ческой практике. При этом, если в начале этого столетия основной акцент делался на патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то в последние годы отмечается рост интереса к СПЭП специалистов других клинических дисциплин.

## Литература/References

1. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения (Клинические рекомендации). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
2. Hou J. *The Paracellular Channel Biology, Physiology, and Disease*. Academic Press. 2018. 248 p., eBook ISBN: 9780128146361.
3. Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol*. 1963;17:375-412. doi:10.1083/jcb.17.2.375.
4. Cereijido M, Anderson J. *Tight junctions*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001. 772 p. index. ISBN: 0-8493-2383-5. 2001.
5. Pisarev VB, Novochadov VV. *Fundamentals of general and clinical pathology*. Moscow: World and Education, 2011. 560 p. (In Russ.) Писарев В.Б., Новочадов В.В. *Основы общей и клинической патологии*. М.: "Мир и образование", 2011. 560 с.
6. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516-26. doi:10.1136/gutjnl-2019-31842.
7. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821-34. doi:10.1080/17474124.2017.1343143.
8. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135-45. doi:10.1159/000447252.

## 1. Патопфизиология синдрома повышенной эпителиальной проницаемости

### 1.1. Проницаемость эпителия и ее регуляция

Под понятием "эпителий" объединяются разнообразные ткани. Единой классификации эпителия не существует. Эпителий разных органов происходит из разных зародышевых листков и имеет различную структуру, связанную с его специфической функцией. При этом, в значительной степени, строение эпителия различных органов сходно. Эпителий всегда представляет собой пласт клеток, плотно прилегающих друг к другу, лежащий на базальной мембране. Эпителий делится на однослойный и многослойный. Многослойный эпителий, например, эпителий кожи, служит преимущественно для барьерной функции и находится в контакте с внешней средой. В таком эпителии проницаемость для веществ не столь значима, что связано с его механическими свойствами. Однослойный эпителий, представленный в органах ЖКТ, дыхательной системы, почках и железах внутренней секреции полупроницаем. Его свойства и проницаемость зависят от функции органов и систем. По большинству классификаций, эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов также относится к эпителию, хотя эту точку разделяют не все исследователи.

Специфическая функция транспорта веществ через эпителий обеспечивается несколькими механизмами. Транспорт веществ через эпителий может производиться через сами клетки или между клетками (транскеллюлярно и парацеллюлярно). Причем, одно и то же вещество может транспортироваться несколькими путями. В здоровом эпителии происходит постоянный транспорт ионов,

Все вышесказанное позволяет нам надеяться, что представляемый Консенсус будет полезен не только исследователям, работающим в данной области, но и широким кругам практических врачей разных клинических специальностей.

некоторых низкомолекулярных веществ и воды. Электролиты, в норме, проходят через клетки эпителия, либо могут проходить между эпителиоцитами. Перенос через клеточную мембрану электролитов и некоторых других веществ происходит с помощью ионных каналов, белков переносчиков и насосов. Часть из них, работает по градиенту концентрации, часть — против градиента концентрации. В этом случае перенос веществ энергозависим. Дополнительным путем переноса некоторых ионов и низкомолекулярных веществ и воды является межклеточный транспорт. Соотношение различных транспортеров, трансмембранного и межклеточного транспорта зависит от типа эпителия и его функции. Так, например, транспорт натрия через луминальную мембрану энтероцитов тонкой кишки (реабсорбция натрия) обеспечивается работой симпортов — котранспортеров, которые переносят натрий и моносахариды, или натрий и аминокислоты или ди- и трипептиды. Этот транспорт натрия практически не регулируется. В то же время, в эпителии дистальной части нефрона, дыхательных путей, слюнных и потовых желез основным переносчиком натрия является эпителиальный натриевый канал (ENaC). При физиологических состояниях активность этого канала зависит от множества факторов: действия гормонов, включая стероидные гормоны, вазопрессин и инсулин; активности внутриклеточных ферментов — киназ, протеаз и пр.; работы других ионных каналов; значений pH и концентрации ионов [1]. Транспорт натрия из клетки через базолатеральную мембрану обеспечивается, преимущественно, с помощью  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы, выводящей ионы натрия из клетки. Еще одним важнейшим клеточным ионным ка-

налом можно назвать мембранный хлорный канал (CFTR, регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе), который выводит ионы хлора из эпителиальных клеток. Этот канал представлен на эпителии органов дыхания, ЖКТ и всех экзокринных желез.

В норме, происходит и межклеточный транспорт ионов, который необходим для сохранения ионного баланса, поскольку в любой среде сумма анионов и катионов должна быть одинаковой. В связи с этим, активация транспорта натрия через мембрану клетки сопровождается пассивным перемещением ионов хлора, отчасти между клетками. Соответственно, активация CFTR и потеря хлора из клетки сопровождается пассивным выходом натрия, в т.ч. и через межклеточные контакты (рисунок 4 А). Проницаемость межклеточных контактов для ионов и воды зависит от их ультраструктуры, о чем будет написано ниже.

Поскольку одним из важных последствий повышения проницаемости эпителия является потеря воды или ее накопление, как, например, при отеке легких, транспорт воды через эпителий имеет важнейшее значение. В значительной степени, транспорт воды связан с перемещением осмотически активных частиц. Вода движется по осмотическому градиенту, если имеется разница в концентрации осмотически активных веществ, либо вместе с осмотическими веществами. Так, на один ион или молекулу растворенного вещества происходит перемещение ~175 молекул воды [2]. Движение воды может происходить с помощью диффузии через липидный бислой, или с помощью белков мембраны (рисунок 4 Б). Таким образом, транспорт воды представляет собой пассивный процесс, сопровождающий транспорт ионов. Однако существует и механизм транспорта только воды через специальные мембранные белки аквапорины. На клетках человека представлено 13 различных аквапоринов, и их распределение зависит от типа клетки. Наибольшее значение аквапорины имеют в эпителии почек, однако имеются на клетках эпителия органов ЖКТ, дыхательной системы и других органов. Аквапорины также работают для поддержания одинакового осмотического давления по обе стороны клеточной мембраны. Физиологическая роль аквапоринов в большинстве тканей изучена не до конца. Так, есть мнение, что водный баланс в легких в физиологических условиях обеспечивается преимущественно аквапоринами [3].

И хотя аквапорины способны перемещать воду в обоих направлениях, их важнейшей функцией в эпителии является перемещение воды через луминальную мембрану в клетку, а затем через базолатеральную мембрану из клетки для обеспечения дополнительной реабсорбции воды. Транспорт воды через аквапорины регулируется их открытием

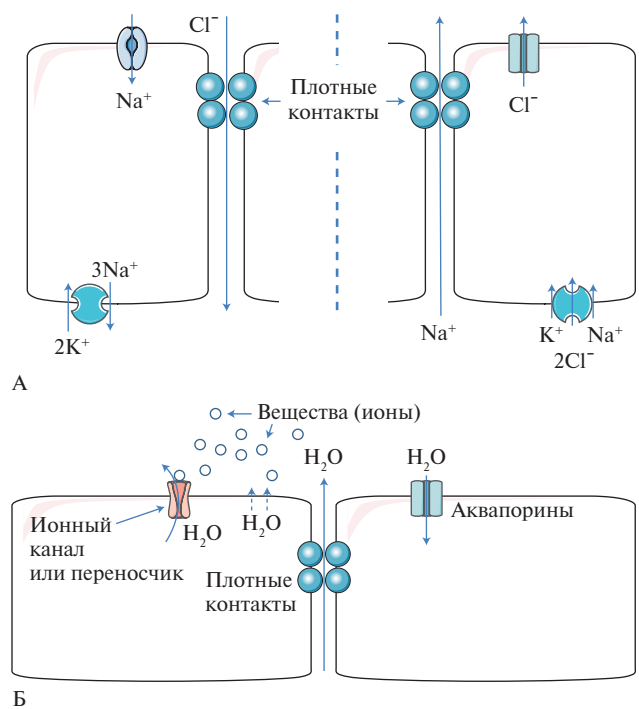


Рис. 4 Транспорт веществ через эпителий (автор: Т.Д. Власов).

А. Перенос ионов через каналы или переносчики (унипорт, симпорт и др.) сопровождается одновременным перемещением противоположно заряженных ионов, в том числе и через межклеточные контакты.

Б. Пассивное движение воды через мембрану эпителиальной клетки связано с осмотическим градиентом, который зависит от работы ионных каналов, белков транспортеров и т.д. Перемещение воды может происходить как из клетки, так и внутрь клетки, в зависимости от градиента концентрации. Открытие или закрытие водных каналов — аквапоринов ускоряет перенос молекул воды.

или закрытием. В качестве примера такой регуляции можно назвать регуляцию аквапоринов эпителия почек вазопрессином. Однако в большинстве тканей транспорт воды через аквапорины регулируется ионным составом и значениями pH. Так, известно, что дивалентные катионы и H<sup>+</sup> блокируют перемещение воды через аквапорины [4]. Транспорт воды происходит и между эпителиальными клетками, особенно в условиях нарушения проницаемости эпителия, но этот транспорт также пассивен и зависит от осмотического градиента. Роль различных механизмов транспорта воды при патологии изучена не до конца и зависит от типа эпителиальной ткани.

Проблема нарушения регуляции проницаемости эпителия является одной из самых актуальных, поскольку СПЭП — часть патогенеза многих заболеваний, причем, в ряде случаев, нарушение проницаемости становится ведущим синдромом. Поэтому, изучение механизмов повышения проницаемости эпителия является весьма важным для разработки возможных путей профилактики и лечения. Нарушение проницаемости эпителия рас-

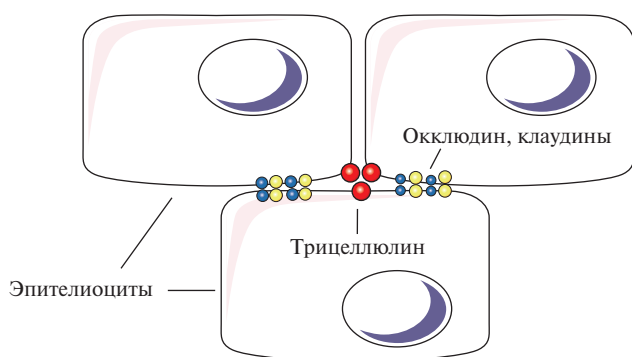


Рис. 5 Распределение белков TJ на клетках эпителия (автор: Т.Д. Власов).

смачивается как значимая проблема при патологии ЖКТ, дыхательной системы, почек. В меньшей степени повышенная проницаемость эпителия является самостоятельным нарушением и при патологии других органов, хотя не исключено, что в настоящее время мы не знаем о многих механизмах заболеваний.

Повышение проницаемости, связанное с транспортом веществ через клетку, даже в условиях ее активации или повреждения — высокоселективный процесс. Повышение проницаемости эпителиального барьера, в обе стороны, сочетается с уменьшением его селективности и происходит не транс-, а парацеллюлярно. В настоящее время, большинство исследователей придерживается точки зрения, что повышенная проницаемость эпителия связана преимущественно с нарушением межклеточных контактов.

Межклеточные контакты эпителиальных тканей построены по единому принципу. Они включают следующие структуры: 1 — щелевые контакты (*gap junctions*); 2 — десмосомы; 3 — зону адгезии (*zonula adherens*); 4 — плотные контакты, или зону слияния (*zonula occludens*).

Щелевые контакты служат для обмена соседних клеток низкомолекулярными веществами. Основу структуры щелевых контактов составляют белки — коннексины. В геноме человека заложена 21 изоформа коннексинов, представленных на разных клетках. Коннексины выстраиваются в коннексоны — трансмембранный канал, состоящий из 6 коннексинов. Коннексоны соседних клеток соединяются между собой, формируя щелевой контакт, через который проходит вода, электролиты, глюкоза, аденозин, аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ) и другие вещества. Состав коннексонов (типы коннексинов) определяет проницаемость щелевых контактов для разных веществ [5].

Зона адгезии и десмосомы — структуры, которые связывают клетки эпителия между собой, обеспечивая механическую прочность эпителиальной выстилки. Соединения клеток происходит посредством взаимодействия трансмембранных

белков, относящихся, преимущественно, к семейству кадгеринов. Десмосомы представляют собой точечные зоны связывания клеток, в то время как зона адгезии представлена в виде “пояса” вокруг клетки, причем внутриклеточные структуры, относящиеся к белкам семейства катенинов, связаны с F-актином, который также является внутриклеточной частью “пояса адгезии”. Поддержание структурной целостности эпителиальной ткани сочетается с функцией регуляции пролиферации, поляризации клеток и некоторыми другими [6]. Несмотря на различную организацию связей, в целом зона адгезии и десмосомы обладают сходными функциями.

Плотные контакты (ТJ) служат для создания физического барьера, препятствующего проникновению между клетками бактерий, токсинов и других веществ. Этот тип контактов ограничивает также движение электролитов и воды через эпителий. В то же время, структура плотных соединений и их проницаемость различаются в зависимости от типа эпителия и, как указывалось выше, в некоторых случаях, через ТJ возможен транспорт воды, ионов и некоторых низкомолекулярных веществ.

ТJ состоят из комплекса мембранных белков, относящихся к нескольким семействам. Среди них необходимо выделить клаудины и остальные белки, такие, как окклюдин, соединительные молекулы адгезии (JAM-A, JAM-B, JAM-C), а также *magvelD3*, трицеллюлин и некоторые другие. Взаимодействуя с белками, на соседней клетке, они создают механический и электрохимический “замок”, обеспечивающий функции этого барьера. В ТJ двух соседних клеток основными белками являются окклюдин и клаудины, в то время как в зонах, где имеется соединение трех или более клеток, основным белком является трицеллюлин (рисунок 5).

Проницаемость ТJ зависит от структуры всех белков. При этом ТJ имеют способность менять проницаемость. Клаудины, окклюдин, JAM и отчасти другие белки соединены с внутриклеточными ZO-1, ZO-2, ZO-3 (*zonula occludens*) протеинами, связанными с актиновыми и миозиновыми структурами клетки, которые сокращаются при соответствующем стимуле. При этом, происходит частичное раскрытие ТJ и повышение проницаемости эпителия. Основными мембранными белками, способными влиять на проницаемость ТJ под действием различных стимулов являются клаудины [7], хотя значение других протеинов нельзя исключить. У человека описано 26 типов клаудинов, причем для каждого типа эпителиальных клеток имеется их определенный набор. Так, в клетках эпителия тонкой кишки представлены преимущественно клаудины 1, 2, 12, 15 [8]; в эпителии проводящих дыхательных путей — 1, 3, 4, 8; в проксимальных канальцах почек — 2, 6, 9, 10, 17; в эндотелии — 3, 5,

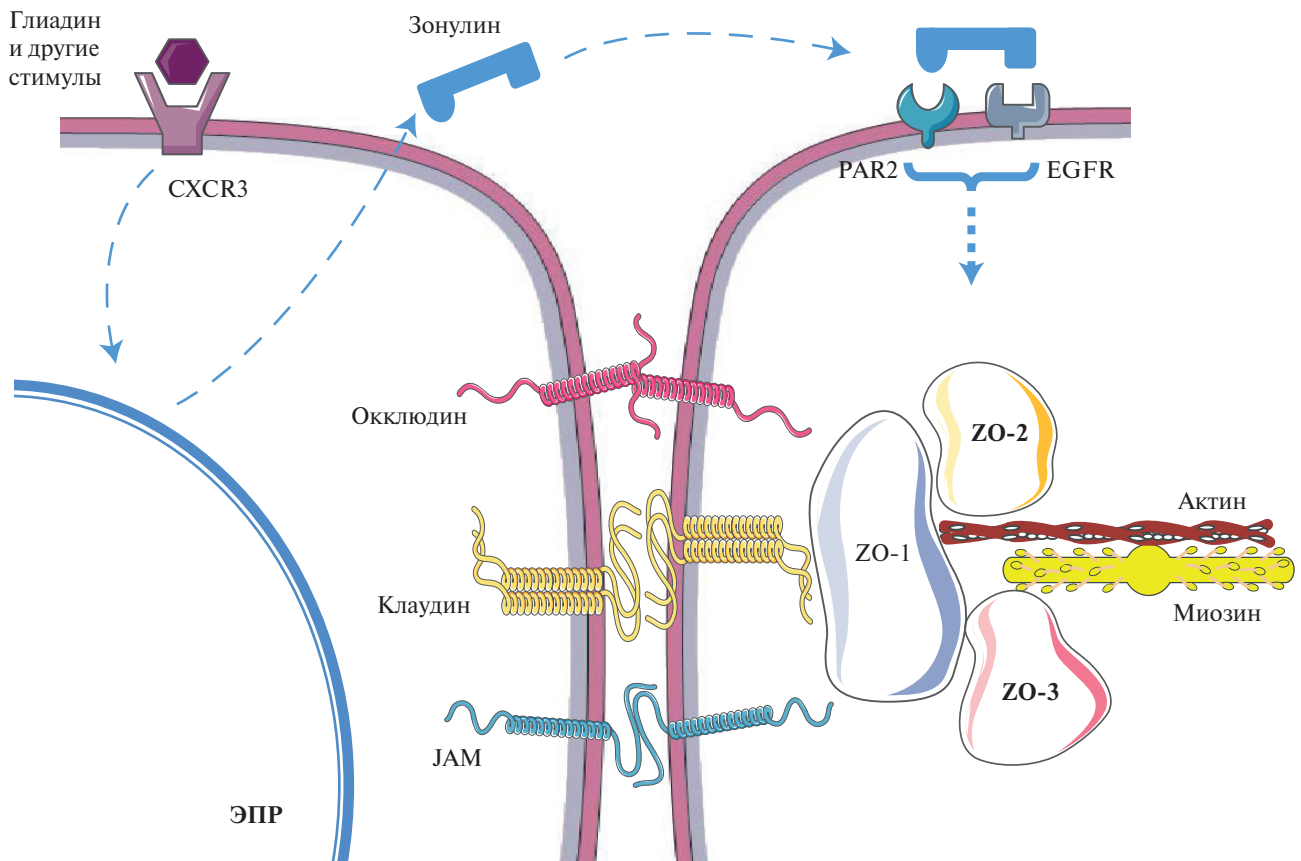


Рис. 6 TJ и роль зонулина в его проницаемости (пояснения в тексте) (автор: Т. Д. Власов).

Примечание: ЭПР — эндоплазматический ретикулум, JAM — соединительные молекулы адгезии, ZO-1, 2, 3 — *zonula occludens* протеины, CXCR3 — хемокиновый рецептор, PAR2 — протеиназо-активируемый рецептор 2, EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

12 [9]. Клаудины TJ клетки взаимодействуют с клаудинами соседних клеток или прилегающих клеток другого типа (бокаловидных, микроскладчатых М-клеток, дендритных и др.) через гомо-, гетеро-, цис-, транс- контакты. Способность такого разнообразного взаимодействия обеспечивает селективную проницаемость барьера. Одни клаудины способствуют укреплению барьера и мало проницаемы (1, 3, 4, 5, 7, 8) в то время, как другие участвуют в формировании ионных пор, обеспечивая частичную проницаемость барьера. Так, клаудины 10а и 17 обеспечивают проницаемость для анионов [10, 11], клаудин 10b — для катионов [12], клаудины 2 и 15 формируют каналы для катионов и воды [12, 13].

Проницаемость эпителия связана с количеством TJ и составом клаудинов, в частности, селективная проницаемость TJ эпителия на разных участках нефрона связана с различным составом клаудинов [14]. Кроме того, экспрессия клаудинов может меняться в условиях повреждения или стимуляции, что может изменять и проницаемость. Клаудин 2, который в норме экспрессируется в криптах толстой кишки, при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), обнаруживается выше, на эпителиоцитах ворсинок и изменяет общий паттерн проницаемости эпителия кишки [8].

Имеется и наследственная предрасположенность к нарушениям проницаемости TJ. Она связана с образованием белка зонулина. В ряде исследований было показано, что этот белок вызывает выраженное увеличение проницаемости эпителия. Обнаружено, что зонулин по структуре идентичен пре-гаптоглобину-2, который является предшественником гаптоглобина. Гаптоглобин — белок острой фазы воспаления, который имеет несколько функций, в частности он связывает и удаляет из крови свободный гемоглобин, предотвращая оксидативное повреждение. Гаптоглобин кодируется вариантным геном, в результате экспрессии которого образуются цепи гаптоглобина-1 или 2 (HP-1 и HP-2). Встречаемость носительства гена гаптоглобина 2 в популяции очень высока, но зависит от региона. В Азии носителями гена гаптоглобина-2 (гетерозиготы HP2-1 и гомозиготы HP2-2) является >90% населения, а в Европе ~85% [15]. Носительство гена гаптоглобина-2, является предрасполагающим фактором для ряда заболеваний, в т.ч. и аутоиммунных, при которых проницаемость эпителия является важным звеном патогенеза, причем сам гаптоглобин не проявляет такой активности, а только его предшествующая форма. Считается, что у носителей гена гаптоглобина-2, особенно

у гомозигот (НР2-2 генотип) имеется риск повышения проницаемости эпителия кишечника, дыхательных путей и других тканей, что лежит в основе ряда заболеваний, в т.ч. и аутоиммунных. Исходное нарушение проницаемости эпителия, связанное с нарушением TJ, может предрасполагать к развитию целиакии, сахарного диабета (СД) 1 типа и некоторых других заболеваний [16]. Кроме того, повышение концентрации зонулина в плазме крови также ассоциировано с БА, метаболическими заболеваниями, включая ожирение, и даже с рассеянным склерозом, при котором отмечается повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [17]. Зонулин активирует связанные с ZO-1 протеином актиновые элементы эпителиальных клеток, что приводит к расширению межклеточных контактов и повышает проницаемость эпителия. Эффект зонулина осуществляется посредством транс-активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) через протеиназо-активируемый рецептор 2 (PAR2) (рисунок 6), представленный как на базолатеральной, так и на апикальной поверхности эпителиальных клеток [18]. Повышение зонулина плазмы крови, как правило, ассоциировано с хроническим воспалительным процессом и может быть своеобразным индикатором повышенной проницаемости эпителия и эндотелия [19].

## 1.2. Механизмы повышения проницаемости эпителия при воспалении

Воспаление — типовой патологический процесс, который является частью патогенеза большинства заболеваний. Одним из наиболее типичных проявлений воспаления является повышение проницаемости сосудов, а также эпителия. Наиболее часто СПЭП тесно взаимосвязано именно с воспалением.

Воспаление вызывается и поддерживается внешними и внутренними факторами, причем эпителий, как правило, является первой тканью, на которую воздействуют внешние повреждающие факторы — инфекция, механическое воздействие, высокая температура и др. При развитии воспаления на эпителий действуют и внутренние факторы, в первую очередь биологически активные вещества или медиаторы воспаления.

Повышенная проницаемость при повреждении и воспалении может быть вызвана нарушением функции самих эпителиоцитов и активацией трансцеллюлярного транспорта. Стимул для такого повышения проницаемости может быть различным. Так, холерный токсин, через повышение циклического аденозинмонофосфата, стимулирует секрецию хлора в просвет кишки посредством активации CFTR. Это сопровождается выходом натрия и воды с развитием тяжелой диареи. Еще од-

ним примером является отек легких при остром повреждении, где большое значение имеет угнетение эпителиального натриевого канала, что приводит к нарушению реабсорбции натрия и, соответственно, вторичной потере анионов и воды [1, 20]. Помимо нарушения ионного обмена происходит и нарушение транспорта воды. Так, в патогенезе диареи различного генеза, а также при отеке легких, имеет значение уменьшение экспрессии аквапоринов [3, 21]. Таким образом, нарушения, связанные с транспортом ионов и воды через клеточную мембрану, могут быть причиной диареи, отека легких и других проявлений. В то же время, одновременно с нарушением транспорта через мембрану клетки, происходит и повреждение TJ, что усиливает выход воды, ионов и других веществ за счет увеличения межклеточного транспорта. В большинстве случаев, нарушение транспорта ионов и воды непосредственно через эпителиоциты происходит при остром повреждении эпителия. При этом, нарушения межклеточной проницаемости за счет изменения TJ только усиливает выход и потерю воды. В то же время, повышение проницаемости для высокомолекулярных веществ, особенно при хронической патологии, связано почти исключительно с повреждением межклеточных TJ.

Повышение проницаемости эпителия, связанное с повреждением TJ при воспалении, происходит в результате нескольких механизмов.

**Внешние факторы.** Частой причиной воспаления является инфекция. Инфекционные агенты могут вызвать нарушение плотных соединений несколькими путями: прямыми и косвенными. Многие возбудители способны изменять состав белков TJ, причем такое воздействие оказывают как вирусы, так и бактерии. Один из механизмов такого нарушения — влияние на синтез этих белков. Так, например, риновирус в эпителии носовой полости уменьшает экспрессию мРНК клаудина 1, окклюдина и ZO-1, что повышает проницаемость TJ [22]. Вирусы гриппа А (H1N1 и H5N1) повышают проницаемость плотных барьеров, уменьшая образование клаудина 4 [23]. Для некоторых вирусов белки TJ могут являться ко-рецепторами для внедрения в клетку. Так, вирус гепатита С может внедряться в клетку с участием клаудинов 1, 6, и 9, что также нарушает их взаимодействие и увеличивает проницаемость TJ [24]. Активно изучается и нарушение проницаемости эпителия, связанное с трицеллюлином в зоне контакта трех или четырех эпителиоцитов. Так, показана возможность повышения проницаемости кишечного эпителия, связанная с уменьшением экспрессии трицеллюлина под действием энтеропатогенных штаммов *E. coli* [25]. Другим механизмом воздействия на TJ, является влияние токсинов, которые перестраивают организацию белков, обеспечивающих функцию TJ,

что также приводит к их открытию. Так, например, *Helicobacter pylori* вызывает нарушение TJ, взаимодействуя с белками JAM и ZO-1 в эпителии желудка за счет действия CagA токсина [26]. Подобными свойствами обладают многие другие патогенные микроорганизмы. Даже возбудитель холеры (*Vibrio cholerae*) выделяет несколько токсинов, один из которых — ZOT (*zonula occludens toxin*), вызывает перестройку TJ и повышение проницаемости эпителия кишки [27].

Другие внешние повреждающие факторы, помимо инфекционных, также имеют большое значение в повреждении TJ. Так, доказано повреждение эпителия при его механическом растяжении, что наблюдается, в частности, при искусственной вентиляции легких. Показано, что повышенное растяжение эпителия легких вызывает дезорганизацию структуры TJ, связанную с клаудинами 4 и 7 и этот процесс зависит от образования активных форм кислорода в клетках [28]. Гипоксия также вызывает перестройку TJ. Установлено, что под действием 6-часовой гипоксии в альвеолоцитах происходило снижение экспрессии ZO-1, клаудина 4, JAM-C белка [29]. Это сопровождается дезорганизацией TJ и повышением проницаемости. Гипоксия, как универсальная причина оксидативного стресса вызывает перестройку TJ в любой эпителиальной ткани. Повреждение TJ происходит и под действием ионизирующего излучения. Этот эффект описан во многих тканях, как при системном, так и локальном облучении. В частности, в эксперименте показано, что уже через 2 ч после облучения в эпителии толстой кишки уменьшается экспрессия окклюдина, ZO-1, клаудина 3 и других белков, что сопровождается повышением проницаемости эпителиального слоя [30]. Повреждение TJ с повышением их проницаемости наблюдается в эпителии кожи, при действии ультрафиолета [31]. Таким образом, одним из механизмов действия внешних факторов является нарушение TJ эпителия, приводящее к повышению его проницаемости.

**Медиаторы воспаления.** Функция многих медиаторов воспаления, традиционно, связывается с повышением проницаемости сосудов при воспалении. Несмотря на схожесть структуры TJ эндотелия и эпителия, полностью перенести эффекты медиаторов на эпителиальные клетки нельзя. Тем не менее, отдельные исследования прямого влияния медиаторов воспаления на эпителиальные клетки и их TJ показывают, что большинство медиаторов воздействуют на эпителий приблизительно с тем же эффектом, как при действии на эндотелий. В целом можно выделить три основных механизма изменения проницаемости TJ под действием медиаторов воспаления.

**А. Открытие TJ.** Быстрое открытие TJ происходит за счет активации внутриклеточных киназ

и сокращения актиново-миозиновых внутриклеточных структур. Такое действие, в частности, оказывают некоторые провоспалительные цитокины. Имеются данные, что фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1 $\beta$ ) и некоторые другие медиаторы активируют ядерный транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла (NF- $\kappa$ B), что в свою очередь вызывает активацию киназы легких цепей миозина (MLCK) и других киназ, и сопровождается открытием TJ посредством перемещения ZO-1 и окклюдина внутрь клетки [32, 33]. Поскольку NF- $\kappa$ B активируется и многими другими стимулами, этот механизм открытия TJ, вероятно, является универсальным.

В зависимости от локализации эпителиальной ткани и условий, другие медиаторы воспаления также способны вызывать открытие TJ. Например, в эпителии слизистой оболочки (СО) носовой полости открытие TJ происходит под действием гистамина через H1 рецепторы [34].

**Б. Дезинтеграция TJ.** Важнейшим фактором, вызывающим дезинтеграцию TJ, являются активные формы кислорода (АФК), образующиеся в результате оксидативного стресса. АФК могут выделяться нейтрофилами и другими клетками иммунной системы, но чаще образуются внутри самих эпителиальных клеток под действием других медиаторов воспаления, гипоксии, механического или осмотического стресса и других воздействий. Многие медиаторы воспаления, включая провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и др.) способны вызвать оксидативный стресс в клетке, что приводит к дезинтеграции TJ. АФК уменьшают экспрессию ZO-1, окклюдина и других компонентов TJ, и повышают их проницаемость [35]. Еще один механизм дезинтеграции TJ — действие ферментов, в частности матриксных металлопротеиназ (ММП). Известно, что ММП и оксидативный стресс усиливают образование друг друга и их уровни коррелируют между собой. Поэтому часть эффектов ММП опосредовано через образование активных форм кислорода. Однако не исключается и прямое протеолитическое действие ММП на компоненты TJ — окклюдина, клаудины, ZO протеины, что также вызывает дезорганизацию TJ [36].

**В. Перестройка TJ.** Воздействие на клетку некоторых цитокинов, образующихся преимущественно Т-лимфоцитами, таких как ИЛ-4, и особенно ИЛ-22 вызывает повышение экспрессии клаудина 2, что приводит к увеличению проницаемости плотных соединений для натрия и воды. При этом TJ сохраняют барьерные функции против высокомолекулярных веществ. Важно отметить, что основной мишенью ИЛ-22 являются именно эпителиальные клетки, поскольку на них имеется наибольшая плотность рецепторов к ИЛ-22 [37, 38].

По-видимому, повышение проницаемости ТЭ эпителия в условиях повреждения и развития воспаления может быть разделено на варианты острого и длительного (хронического). Острое повышение проницаемости эпителия связано с быстрой активацией NF-κB, генов быстрого ответа и внутриклеточных киназ, в частности MLCK, которая за счет изменения состояния актиновых-миозиновых комплексов приводит к расширению плотных соединений и повышению проницаемости. В условиях оксидативного стресса и/или под действием ММП дополнительно происходит дезинтеграция плотных соединений, что можно рассматривать уже как элемент повреждения клетки. И, наконец, в некоторых случаях возможна перестройка плотных соединений за счет увеличения экспрессии и появления в их составе клаудина 2, что больше характерно для длительного течения процесса. Однако при развитии воспаления на эпителий одновременно действуют различные факторы, поэтому повышение его проницаемости, как правило, связано с реализацией нескольких механизмов.

Некоторые медиаторы воспаления, включая отдельные цитокины и факторы роста, действуют преимущественно на нормализацию ТЭ, к ним относят ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста (TGF-β). Известно, что фактор роста гепатоцитов (HGF) увеличивает проницаемость ТЭ, влияя на экспрессию клаудинов, окклюдина, JAM белков, что может иметь важное значение в механизме метастазирования опухолей [39]. С другой стороны, EGFR, напротив, преимущественно улучшает состояние эпителиального барьера, как за счет увеличения экспрессии белков ТЭ при повреждении, так и за счет уменьшения оксидативного повреждения [40].

Недостаточно изучена роль зонулина в повышении проницаемости ТЭ при воспалении. Пре-гаптоглобин-2 (зонулин) вырабатывается преимущественно в печени, однако его могут синтезировать и другие ткани. Показано, что зонулин образуется в эпителиальных клетках тонкой кишки, причем стимуляция его образования происходит при активации хемокинового рецептора CXCR3 [16]. Таким образом, зонулин вырабатывается в эпителии и действует на соседние клетки эпителия аутокринно или паракринно (рисунок 4). Важным фактом является то, что и влияние на хемокиновый рецептор и сам эффект зонулина наблюдаются при воздействии на апикальную, а не базолатеральную сторону клетки. Выделение зонулина под действием глиадина считается ведущим механизмом повышения проницаемости при целиакии. Подобный механизм нарушения проницаемости описан и при действии некоторых микроорганизмов, например, отдельных штаммов *E. coli* [16]. Роль зонулина в повышении проницаемости

эпителия других органов изучена гораздо хуже, однако показано, что при моделировании экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у мышей внутритрахеальное (но не внутривенное) введение антагонистов зонулина достоверно уменьшало отек легких [41].

### 1.3. Механизмы повышения проницаемости эндотелия при воспалении

Эндотелий представляет собой внутреннюю выстилку сосудов. По расчетным данным вес эндотелия составляет ~1 кг и общее количество эндотелиоцитов от 1 до  $6 \cdot 10^{13}$  клеток [42, 43]. В зависимости от функции органа, а соответственно и строения сосудистой системы, эндотелий бывает нескольких типов, определяющих особенности его физиологической проницаемости: сплошного типа, фенестрированный и синусоидальный. Минимальная проницаемость отмечается у эндотелиоцитов сплошного типа. Сплошной эндотелий находится в сосудах, где требуется низкий уровень проницаемости эндотелия — например в сосудах головного мозга, для предотвращения отека. Фенестрированный эндотелий присутствует там, где проницаемость должна быть относительно высокой. Примером фенестрированного эндотелия может служить эндотелий сосудов кишечника, желез внутренней секреции, клубочков почек. Синусоидальный эндотелий представлен в печени и костном мозге, где не требуется селективная проницаемость. Помимо различий эндотелия по своему строению, эндотелий артерий, вен и капилляров также различается ультраструктурно и функционально. Имеется и значительная гетерогенность эндотелия различных органов, связанная с органами особенностями [44]. Проницаемость эндотелия, в физиологических условиях, обеспечивает селективное движение веществ в объеме, необходимом для нормальной функции ткани, и, в целом, выше, чем у эпителия, хотя в связи с большой гетерогенностью эндотелия она неодинакова в различных отделах сосудистого русла.

Несмотря на большой интерес к тонким механизмам проницаемости сосудов, до настоящего времени некоторые вопросы остаются дискуссионными. Известно, что молекулы небольшого размера транспортируются посредством рецептор-опосредованного транцитоза, либо через фенестры, если эндотелий фенестрирован. Фенестры — это сквозные отверстия сквозь эндотелиальную клетку, диаметром ~65 нм, закрытые белковой диафрагмой. Ключевым белком этой диафрагмы является плазмалеммальный везикулярный протеин (plasmalemmal vesicle protein-1, PV-1). Таким образом, фенестры также не являются абсолютно проницаемыми структурами. Только фенестры эндотелия почечных клубочков не имеют белковой мем-



браны. Эндотелий синусоидных капилляров имеет фенестры значительно большего размера (100–200 нм), также не покрытые мембраной, но такие сосуды имеются лишь в нескольких органах [45].

В норме через эндотелий постоянно происходит перемещение жидкой части плазмы и, в большинстве отделов сосудистого русла, это происходит под действием гидростатического давления. Часть жидкости из интерстициального пространства идет на образования лимфы, а другая часть возвращается в кровь под действием онкотического давления. По некоторым данным, в легких основным механизмом обмена воды через сосудистую стенку является ее перемещение через аквапорины, что, вероятно, связано с особенностями транскапиллярного обмена воды в легких из-за низкого гидростатического давления в системе легочной артерии [3].

Крупные молекулы, такие как альбумин, проходят через эндотелий с помощью специализированных структур — кавеол и везикуло-вакуолярных органелл (ВВО). Считается, что проницаемость капилляров обеспечивается преимущественно за счет кавеол, которые как челнок могут переносить вещества от луминальной к базолатеральной поверхности клетки. В тонких эндотелиоцитах капилляров они могут даже соединять луминальную и базолатеральную стороны клетки, формируя, таким образом, трансэндотелиальный канал. Однако диаметр кавеол ограничен (50–100 нм), и более крупные белки и другие молекулы проходят через ВВО. ВВО образуются путем слияния везикул и вакуолей, образующих канал через эндотелиоцит. Их диаметр очень гетерогенен, но, в целом, больше, чем у кавеол (до 300 нм) и они образуются в основном в посткапиллярных венах, в которых эндотелий толще, чем в капиллярах [46, 47]. Важнейшим элементом, стабилизирующим кавеолы и ВВО, является белок кавеолин-1 [48]. И кавеолы, и ВВО, в зоне, открывающейся на базолатеральной или луминальной поверхности эндотелиоцита, покрыты белковой диафрагмой. Белковые диафрагмы обнаруживаются и между везикулами/вакуолями в ВВО. Толщина диафрагм ~7 нм, с утолщением в центре до 10 нм. Существует предположение, что эти диафрагмы, как и диафрагмы фенестр, имеют сходное строение и участвуют в регуляции проницаемости, однако этот вопрос пока находится на стадии изучения, и значение этих белковых диафрагм и их структура не до конца понятны. В связи с наличием заряда, степенью гидрофильности или гидрофобности, размер молекул, которые могут перемещаться трансэндотелиально, значительно меньше, чем физический размер кавеол и ВВО (рисунок 7).

Еще одним механизмом транспорта веществ через эндотелий являются межклеточные контакты. В эндотелии представлены те же межклеточные типы контактов, как и в эпителии, кроме десмосом.



Рис. 7 Основные пути трансэндотелиальной проницаемости (пояснения в тексте) (автор: Т.Д. Власов).

Примечание: ВВО — везикуло-вакуолярные органеллы.

Имеются щелевые контакты, зона адгезии и TJ. Они, в целом, построены по такому же принципу, как и в эпителии, хотя имеются и особенности их строения. Так, основным белком зоны адгезии в эндотелиоцитах является тканеспецифичный сосудисто-эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин), а в TJ наиболее специфичным белком является клаудин 5.

Повышение проницаемости эндотелия — неотъемлемое звено патогенеза любого воспаления. Повышение проницаемости связано с увеличением поступления воды, низкомолекулярных веществ, а также белков крови — альбумина, глобулинов и фибриногена за пределы сосуда. Эндотелий проницаем и для лейкоцитов, которые проходят либо трансэндотелиально, либо между эндотелиоцитами. Их движение зависит от стимула, степени активации эндотелия, связей со специализированными рецепторами, типа лейкоцитов. Поскольку движение лейкоцитов через эндотелий в значительной степени зависит от активности самих лейкоцитов, как правило, этот вопрос не рассматривается в разделе проницаемость эндотелия.

Повышение проницаемости эндотелия регулируется медиаторами воспаления и факторами роста. В классических исследованиях показано, что наиболее активный транспорт веществ через эндотелий происходит на уровне посткапиллярных венул [49]. Показано, что важнейшими стимулами, повышающими проницаемость эндотелия, являются гистамин, брадикинин, тромбин, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), и ангиопоэтин-2 (Ang-2) [50]. VEGF оказывает настолько сильное влияние на проницаемость эндотелия, что его еще называют “фактором проницаемости эндотелия” [46]. Повышение проницаемости, под действием медиаторов воспаления и факторов роста, происходит посредством стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с образованием NO, который является одним из ключевых факторов повышения проницаемости эндотелия. Активация проницаемости связана не только с активацией eNOS, но и других внутриклеточных сигнальных систем: фосфатидилинозитол-бифосфат-3-киназы (PI3K), Akt-киназы и др.

Увеличение проницаемости эндотелия происходит через несколько секунд после начала дей-

ствия медиаторов воспаления и связано с двумя механизмами: увеличением трансэндотелиального транспорта через кавеолы и ВВО и за счет расширения межэндотелиальных контактов [51]. Расширение межэндотелиальных контактов происходит в первую очередь посредством фосфорилирования  $\beta$ -катенина и VE-кадгерина и их последующей диссоциации, что приводит к уменьшению межэндотелиальных связей на уровне зоны адгезии [48]. Большую роль в этом процессе отводят также MLCK, участвующей в сокращении актиновых и миозиновых комплексов [52]. По-видимому, образование оксида азота (NO) и включение других сигнальных систем является универсальным механизмом повышения проницаемости при действии других медиаторов воспаления, которые действуют сходным образом [48]. Другие факторы, такие как липополисахарид (ЛПС) и провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и некоторые другие), также способны повысить проницаемость эндотелия, причем более длительно, чем, например, при действии гистамина или брадикинина. Такое длительное повышение проницаемости связывают с активацией NF- $\kappa$ B [50]. Однако и в этом случае повышение проницаемости происходит через активацию Akt/P13K киназных систем [53].

По мнению большинства исследователей, нарушение межклеточных связей и повышение проницаемости эндотелия связано преимущественно с VE-кадгеринами в зоне адгезии. Существует образное выражение, что VE-кадгерин является “сторожем эндотелиального барьера” [54]. И именно, длительность конформационных изменений VE-кадгерина, в большей степени, чем TJ определяет длительность повышения проницаемости эндотелия. В отдельных сосудистых регионах TJ между эндотелиоцитами также имеют большое значение в регуляции проницаемости, и в первую очередь это относится к сосудам головного мозга. В эндотелии представлено несколько вариантов клаудинов, однако специфичным белком для эндотелиоцитов считается клаудин 5. Есть данные о том, что VEGF усиливает фосфорилирование окклюдина и ZO-1 [55], а также уменьшает экспрессию клаудина 5 [56]. Повышение проницаемости эндотелия, связанное с клаудином 5, рассматривается как важный механизм нарушения ГЭБ [57].

Как и в норме, основным направлением движения веществ является перенос их из крови в ткани, за исключением высокоспециализированных процессов, таких как всасывание или поступление в кровь гормонов. При воспалении, сохраняется это же направление движения веществ — из сосудистого русла в периваскулярное пространство. При повышении проницаемости эндотелия вода, электролиты, низкомолекулярные вещества и даже белки плазмы крови могут попадать в просвет

кишки, альвеол и поверхность других эпителиальных структур. Однако в условиях повышения проницаемости возможно проникновение высокомолекулярных веществ из интерстиция в кровь между эндотелиоцитами через нарушенные межклеточные контакты.

#### 1.4. СПЭП как новая парадигма в патофизиологии

К настоящему времени объем знаний о роли повышенной проницаемости эпителия и эндотелия позволяет только приблизиться к представлению о механизмах нарушения транспорта веществ через эпителий и развитию СПЭП. Большая часть работ посвящена изучению роли отдельных факторов (белков) или внутриклеточных сигнальных систем в механизме повышения проницаемости эпителия. С учетом различных объектов (разные типы эпителия, разные условия культивирования клеток, изучение здоровых и опухолевых клеток), а также видовых отличий, (исследования часто проводятся не на человеческом материале), имеющиеся на сегодня данные носят фрагментарный характер. Даже состав TJ и молекулярные механизмы взаимодействия соседних клеток исследованы не полностью. В частности, состав клаудинов в одном и том же органе может быть описан различными авторами по-разному. Так, в статье [8] показано, что для эпителия тонкой кишки характерна выраженная экспрессия клаудинов 1, 2, 12, 15 и менее выраженная — клаудинов 3, 4, 7, 8. А согласно обзору [9] в целом для тонкой кишки характерна экспрессия клаудинов 3, 4, 5, 18, для крипт тонкой кишки — клаудинов 2, 10, 15, а для ворсинок тонкой кишки — клаудинов 3, 4, 7, 8, 13, 23. Эти данные лишь частично перекликаются между собой, и даже в этом вопросе, который изучен лучше, чем многие другие, полной ясности нет.

Тем не менее, обобщая имеющиеся литературные данные можно констатировать, что, и проницаемость эндотелия, и проницаемость эпителия возникают под действием общих причин и, в значительной степени, имеют сходные механизмы. Как и любой процесс, протекающий в норме, или при повреждении, эти механизмы имеют сходные пути активации, а также ограничения. Исходная способность эндотелия к высокой степени проницаемости и его структурные особенности (наличие фенестр, транспорт через кавеолы и ВВО) обеспечивают быстрый ответ эндотелия на повреждение и выход воды и низкомолекулярных веществ в интерстициальное пространство. В зависимости от характера стимула и времени его воздействия присоединяется и выход белков из сосудистого русла. При этом, проницаемость эндотелия усиливается перестройкой межклеточных контактов — VE-кадгерина зоны адгезии и белков, обеспечивающих

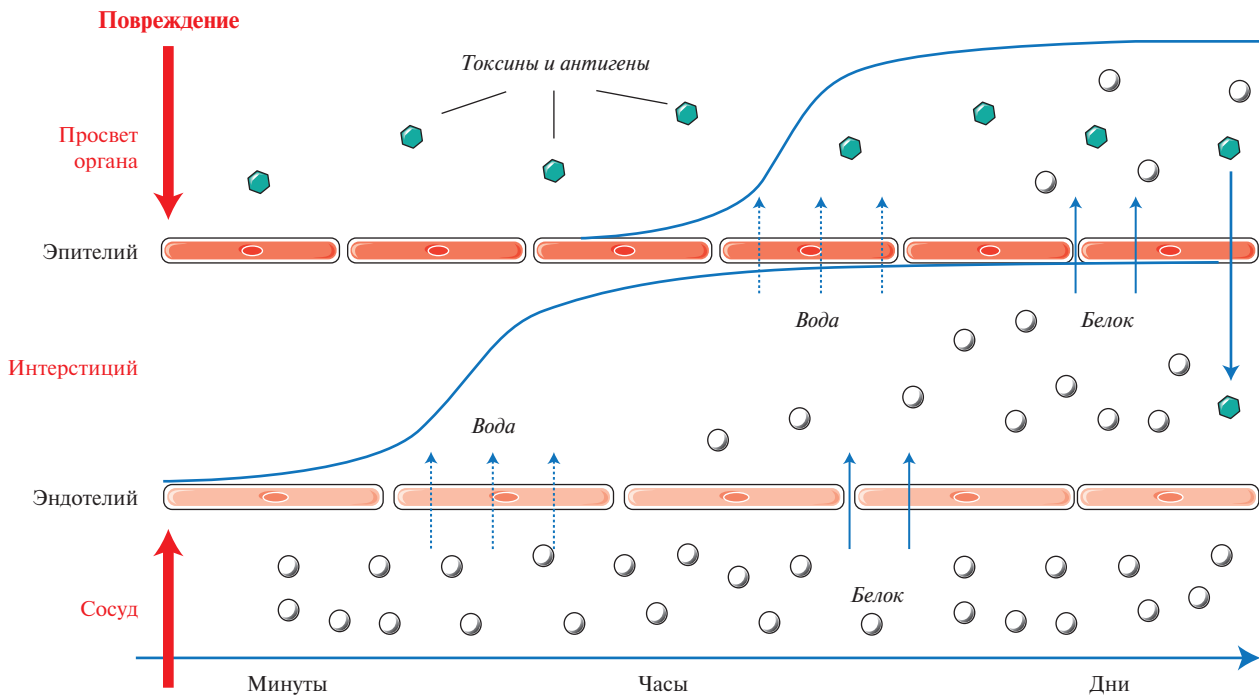


Рис. 8 Последовательность событий после стимуляции повышения проницаемости (пояснения в тексте) (автор: Т.Д. Власов).

TJ, в частности, клаудина 5. Для эпителия высокая проницаемость менее характерна и связана почти исключительно с изменениями TJ. Это требует более длительного времени и более выраженной активации, хотя, как указывалось выше, часто повышение проницаемости эндотелия и эпителия идет за счет действия общих стимулов. Таким образом, при острых процессах последовательно происходит повышение проницаемости сосудов с выходом воды, электролитов и низкомолекулярных веществ в интерстициальное пространство (интерстициальный отек), после чего может наблюдаться перемещение жидкости и, иногда, белков из интерстиция в просвет кишки, альвеол или других органов (рисунок 8).

Важно отметить, что повышение проницаемости эпителия, связанное с нарушением TJ — механизм, способствующий перемещению высоко- и низкомолекулярных веществ по обе стороны эпителия. Перемещение веществ из интерстиция в сторону луминальной поверхности эпителия приводит к потере жидкости при диарее или рвоте, либо к развитию отека, который в тяжелых случаях осложняется увеличением содержания белка в отечной жидкости. Повышение проницаемости для высокомолекулярных веществ, в т.ч. антигенов и токсинов микроорганизмов (в первую очередь в кишечнике), и их проникновение в субэпителиальное пространство вызывает активацию клеток иммунной системы, выделение цитокинов и других медиаторов воспаления. Медиаторы воспаления дополнительно усиливают проницаемость и формируется порочный круг (рисунок 9).

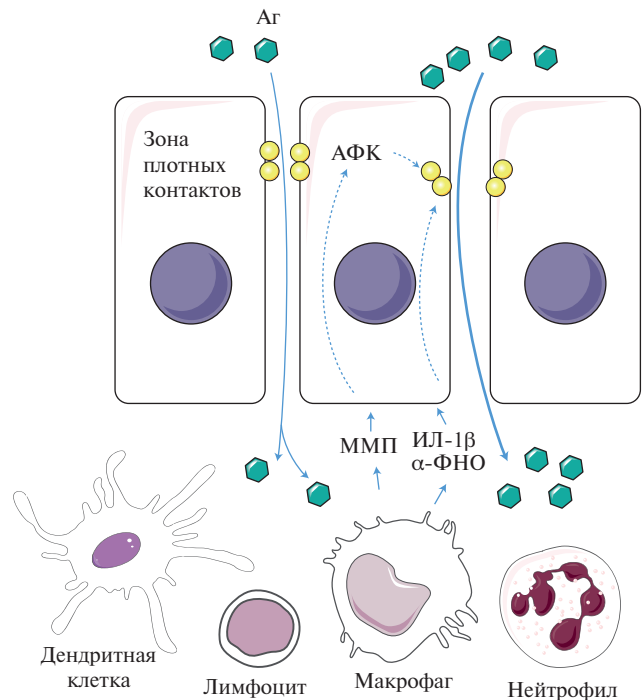


Рис. 9 Повышение проницаемости TJ приводит к активации клеток иммунной системы и еще большему увеличению проницаемости TJ (автор: Т.Д. Власов). Сокращения: АГ — антиген, АФК — активные формы кислорода, ММП — матриксные металлопротеиназы.

Поскольку при воспалении проницаемость повышается и в эпителии, и в эндотелии, это приводит к попаданию антигенов в кровь и может спровоцировать иммунные реакции, имеющие систем-

ный характер, приводящие к выбросу различных цитокинов из активированных клеток. В случае острого воспаления возникает гиперцитокинемия, вплоть до развития “цитокинового шторма”, и нередко формируется синдром системной воспалительной реакции (SIRS). Гиперцитокинемия, в свою очередь, вызывает дальнейшее повышение проницаемости эндотелия и его дисфункцию, что, в сочетании с ДВС-синдромом, может привести к развитию полиорганной недостаточности. При хроническом повышении проницаемости эпителия, длительная антигенная стимуляция поступающих в кровь веществ, на фоне повышенной проницаемости эндотелия, а, следовательно, и гистогематических барьеров, может спровоцировать развитие аутоиммунной патологии.

Представленные в главе материалы позволяют говорить о большой роли иммунной системы в механизмах формирования СПЭП. Развитие СПЭП может произойти под влиянием экзогенных патогенных факторов микробного и немикробного характера. При этом, действие внешних факторов может привести к нарушению системы TJ, проникновению в субэпителиальную зону антигенов и развитию воспаления. Далее медиаторы воспаления способствуют формированию порочного круга, хронизации и усилению нарушений проницаемости. Другим вариантом формирования СПЭП может быть нарушения TJ в результате иммунного (аутоиммунного) повреждения. При этом варианте нарушения проницаемости эпи-

телия, первичный процесс развивается на уровне иммунной системы и ее цитокинового звена. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к первичным нарушениям парацеллюлярной проницаемости, что создает условия для формирования вторичных механизмов СПЭП, включающих влияние других патогенных факторов, в т.ч. из просвета кишки. Таким образом, независимо от причины первичного воздействия, активация иммунной системы, выделение цитокинов и других медиаторов вызывает или поддерживает формирование СПЭП. Повышение проницаемости эпителия (эндотелия) является важным звеном патогенеза не только состояний, связанных с дислокацией и изменением состава кишечной микрофлоры и ее антигенов, что приводит к множественным полиорганным нарушениям — эти механизмы хорошо известны и описаны во многих статьях. Повышение проницаемости эпителия и эндотелия может быть ключевым звеном патогенеза повреждения легких [58, 59], билиарной системы [60], почек [61], поджелудочной железы [62], кожи [31] и других эпителиальных тканей, а также ГЭБ [63], т.е. является универсальным механизмом. Таким образом — СПЭП можно рассматривать как типовой патологический процесс, лежащий в основе многих заболеваний. Стало очевидным, что поиск путей воздействия на механизмы формирования СПЭП и течения может рассматриваться в качестве одного из важных направлений патогенетической терапии.

#### Резюме

- Повышенная проницаемость эпителия связана с нарушением состояния клаудинов и других белковых структур, входящих в межклеточные TJ.
- Одним из факторов, влияющих на проницаемость TJ, является белок зонулин, экспрессия которого генетически детерминирована.
- Повышение проницаемости эпителия и эндотелия вызывается большинством медиаторов воспаления.
- Проницаемость эндотелия связана не только увеличением транспорта через межклеточные контакты, но и трансэндотелиально.
- Под действием повреждающих факторов увеличение проницаемости эндотелия происходит раньше, чем эпителия.
- Повышение проницаемости межклеточных контактов эпителия приводит к поступлению антигенов из внешней среды (просвета кишечника) в субэпителиальное пространство и в кровь, что сопровождается активацией иммунного ответа и связанным с этим осложнениям.

#### Литература/References

1. Sheng S, Hallows KR, Kleyman TR. Epithelial Na<sup>+</sup> Channels. In.: Seldin and Giebisch's The Kidney. Chapter 30, 983-1017. Elsevier Inc. 2013.
2. Rao MC, Sarathy J. Intestinal Electrolyte Absorption and Secretion. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 101, 1611-1635.e5, 2016.
3. Wittekindt OH, Dietl P. Aquaporins in the lung. Pflügers Archiv. European Journal of Physiology. 2019;471:519-32. doi:10.1007/s00424-018-2232-y.
4. Guillermo A, Reuss AL. Mechanisms of Water Transport Across Cell Membranes and Epithelia. In.: Seldin and Giebisch's The Kidney. Chapter 4, 95-120. Elsevier Inc. 2013.
5. Meşe G, Richard G, White TW. Gap Junctions: Basic Structure and Function. Journal of Investigative Dermatology. 2007;127(11):2516-24. doi:10.1038/sj.jid.5700770.
6. Meng W, Takeichi M. Adherens Junction: Molecular Architecture and Regulation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009;1(6):a002899. doi:10.1101/cshperspect.a002899.
7. Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A, et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. J Cell Sci. 2008;121:298-305.
8. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke JD. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation Tissue Barriers. 2015;3(1-2):e977176. doi:10.4161/21688370.2014.977176.
9. Vermette D, Hu P, Canarie MF, et al. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. Intensive Care Medicine Experimental. 2018;6:37. doi:10.1186/s40635-018-0203-4.

10. Krug SM, Günzel D, Conrad MP, et al. Claudin-17 forms tight junction channels with distinct anion selectivity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012;69:2765-78.
11. Rosenthal R, Günzel D, Theune D, et al. Water channels and barriers formed by claudins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2017;1397:100-9.
12. Rosenthal R, Milatz S, Krug SM, et al. Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *J. Cell Sci.* 2010;123:1913-21.
13. Rosenthal R, Günzel D, Piontek J, et al. Claudin-15 forms a water channel through the tight junction with distinct function compared to claudin-2. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(1):e13334. doi:10.1111/apha.13334.
14. Hou J. The kidney tight junction (Review). *Int J Mol Med.* 2014;34(6):1451-7. doi:10.3892/ijmm.2014.1955.
15. Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42(10):1589-600.
16. Heckman LKW, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(5):e3309. doi:10.1002/dmrr.3309.
17. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384.
18. Kong W, McConalogue K, Khitin LM, et al. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:8884-9. doi:10.1073/pnas.94.16.8884.
19. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10:1096-1100.
20. Hamacher J, Hadizamani Y, Borgmann M, et al. Cytokine-Ion Channel Interactions in Pulmonary Inflammation. *Frontiers in Immunology.* 2018;8:doi:10.3389/fimmu.2017.01644.
21. Zhu C, Chen Z, Jiang Z. Expression, Distribution and Role of Aquaporin Water Channels in Human and Animal Stomach and Intestines. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(9):1399. doi:10.3390/ijms17091399.
22. Yeo NK, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. *Laryngoscope.* 2010;120:346-52.
23. Short KR, Kasper J, van der Aa S, et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions. *European Respiratory Journal.* 2016;47(3):954-66. doi:10.1183/13993003.01282-2015.
24. Meertens L, Bertaux C, Cukierman L, et al. The tight junction proteins claudin-1, -6, and -9 are entry cofactors for hepatitis C virus. *J Virol.* 2008;82:3555-60. doi:10.1128/JVI.01977-07.
25. Morampudi V, Graef FA, Stahl M, et al. Tricellular Tight Junction Protein Tricellulin Is Targeted by the Enteropathogenic *Escherichia coli* Effector EspG1, Leading to Epithelial Barrier Disruption. *Infect Immun.* 2017;85(1):e00700-16. doi:10.1128/IAI.00700-16.
26. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, et al. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science.* 2003;300:1430-4.
27. Pérez-Reytor D, Jaña V, Pavez L, et al. Accessory Toxins of *Vibrio* Pathogens and Their Role in Epithelial Disruption During Infection. *Front. Microbiol.* 2018;9:article 2248. doi:10.3389/fmicb.2018.02248.
28. Song MJ, Davidovich N, Lawrence GG, Margulies SS. Superoxide mediates tight junction complex dissociation in cyclically stretched lung slices. *Journal of Biomechanics.* 2016;49(8):1330-5. doi:10.1016/j.jbiomech.2015.10.032.
29. Mathew T, Bhagath S, Khan G, Sagi SS. Molecular Target(S) Responsible for the Alveolar Tight Junction Proteins Disruption Under Hypoxia: Prophylactic Role of Curcumin in Refurbishing the Alveolar Barrier Integrity Under Hypoxia? *Free Radical Biology and Medicine.* 2016;100:S74. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.191.
30. Shukla PK, Gangwar R, Manda B, et al. Rapid disruption of intestinal epithelial tight junction and barrier dysfunction by ionizing radiation in mouse colon *in vivo*: protection by N-acetyl-L-cysteine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2016;310(9):G705-G715. doi:10.1152/ajpgi.00314.2015.
31. Yuki T, Hachiya A, Kusaka A, et al. Characterization of Tight Junctions and Their Disruption by UVB in Human Epidermis and Cultured Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011;131(3):744-52. doi:10.1038/jid.2010.385.
32. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, et al. TNF- $\alpha$  Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- $\alpha$  Axis Activation of the Canonical NF- $\kappa$ B Pathway. *Am J Pathol.* 2016;186(5):1151-65. doi:10.1016/j.ajpath.2015.12.016.
33. Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2012;1258(1):34-42. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06526.x.
34. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(3):951-63. e8. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.039.
35. Gangwar R, Meena AS, Shukla PK, et al. Calcium-mediated oxidative stress: a common mechanism in tight junction disruption by different types of cellular stress. *Biochemical Journal.* 2017;474(5):731-49. doi:10.1042/bcj20160679.
36. Al-Dasooqi N, Wardill HR, Gibson RJ. Gastrointestinal Mucositis: The Role of MMP-Tight Junction Interactions in Tissue Injury Pathol. *Oncol. Res.* 2014;20:485-91.
37. Al-Sadi R, Boivin M, Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front Biosci.* 2013;14:2765-78.
38. Tsai P-Y, Zhang B, He W-Q, et al. IL-22 Upregulates Epithelial Claudin-2 to Drive Diarrhea and Enteric Pathogen Clearance. *Cell Host & Microbe.* 2017;21(6):671-81.e4. doi:10.1016/j.chom.2017.05.009.
39. Martin T, Watkins G, Mansel R, Jiang W. Hepatocyte growth factor disrupts tight junctions in human breast cancer cells. *Cell Biology International.* 2004;28(5):361-71. doi:10.1016/j.cellbi.2004.03.003.
40. Tang X, Liu H, Yang S, et al. Epidermal Growth Factor and Intestinal Barrier Function. *Mediators of Inflammation.* 2016;1-9. doi:10.1155/2016/1927348.
41. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, et al. Zonulin as pre-haptoglobin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;304(12):L863-72. doi:10.1152/ajplung.00196.2012.
42. Augustin HG, Kozian DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *BioEssays.* 1994;16(12):901-6.
43. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91(10):3527-61.
44. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (review). *Arterial hypertension.* 2017;23(2):88-102. (In Russ.) Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия.* 2017;23(2):88-102.

45. Tse D, Stan R. Morphological Heterogeneity of Endothelium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2010;36(03):236-45. doi:10.1055/s-0030-1253447.
46. Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al. Pathways of Macromolecular Extravasation Across Microvascular Endothelium in Response to VPF/VEGF and Other Vasoactive Mediators. *Microcirculation*. 1999;6(1):23-44. doi:10.1111/j.1549-8719.1999.tb00085.x.
47. Park-Windhol C, D'Amore PA. Disorders of Vascular Permeability. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2016;11(1):251-81. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044506.
48. Claesson-Welsh L. Vascular permeability — the essentials. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2015;120(3):135-43. doi:10.3109/03009734.2015.1064501.
49. Majno G, Palade GE, Schoeffl GI. Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: a topographic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1961;11:607-26.
50. Sukriti S, Tauseef M, Yazbeck P, Mehta D. Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Pulmonary Circulation*. 2014;4(4):535–51. doi:10.1086/677356.
51. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(2):109-19. doi:10.1007/s10456-008-9099-z.
52. Shen Q, Rigor RR, Pivetti CD, et al. Myosin light chain kinase in microvascular endothelial barrier function. *Cardiovascular Research*. 2010;87(2):272-80. doi:10.1093/cvr/cvq144.
53. Zheng X, Zhang W, Hu X. Different concentrations of lipopolysaccharide regulate barrier function through the PI3K/Akt signalling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Sci Rep*. 2018;8:9963. doi:10.1038/s41598-018-28089-3.
54. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Circulation Research*. 2017;120(1):179-206. doi:10.1161/circresaha.116.306534.
55. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Induces Rapid Phosphorylation of Tight Junction Proteins Occludin and Zonula Occluden 1. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(33):23463-7. doi:10.1074/jbc.274.33.23463.
56. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(6):1977-82. doi:10.1073/pnas.0808698106.
57. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2019;16(1):3. doi:10.1186/s12987-019-0123-z.
58. Brune K, Frank J, Schwingshackl A, et al. Pulmonary epithelial barrier function: some new players and mechanisms. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015;308(8):L731-L745. doi:10.1152/ajplung.00309.2014.
59. Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(2):32. doi:10.21037/atm.20171218.
60. Rao R, Samak G. Bile duct epithelial tight junctions and barrier function. *Tissue Barriers*. 2013;1(4):e25718. doi:10.4161/tisb.25718.
61. Balkovetz DF. Tight junction claudins and the kidney in sickness and in health. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Biomembranes*. 2009;1788(4):858-63. doi:10.1016/j.bbame.2009.04.016.
62. Kojima T, Yamaguchi H, Ito T, et al. Tight junctions in human pancreatic duct epithelial cells. *Tissue Barriers*. 2013;1(4):e24894. doi:10.4161/tisb.24894.
63. Greene C, Campbell M. Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules. *Tissue Barriers*. 2016;4(1):e1138017. doi:10.1080/21688370.2015.1138017.

### 1.5. Микробиота и кишечный барьер

Изучение этиологии СПЭП, невозможно без понимания того, как организованы барьерные функции кишечника и, собственно, какие организмы или вещества могут этот барьер преодолевать. Именно поэтому, понимание особенностей организации и роли микроорганизмов, находящихся в кишечнике в огромном количестве, является существенным и актуальным. На наш взгляд для лучшего понимания, процессов, приводящих к возникновению нарушений кишечной проницаемости, необходимо представить и охарактеризовать всех участников, и особенности организации кишечного барьера.

**Микробиота.** Современные научные данные однозначно свидетельствуют о том, что микроорганизмы пребывают в нашем организме совсем не случайно, составляя важнейший и сложно организованный орган из живых, но невидимых глазу организмов: бактерий, архей, вирусов, простейших и грибов. Эти достаточно сложные и многочисленные микробные сообщества населяют кожные покровы, органы урогенитальной системы, ротовую полость, но более всего микроорганизмов находится в ЖКТ, причем, если микробиота желудка и пищевода относительно немногочисленна, то

кишечник заселен существенно в большей степени с максимумом микроорганизмов в толстой кишке (рисунок 10). Микробиота кишечника, как правило, образует сложную комплексную, постоянно пролиферирующую структуру, отличающуюся по микробному составу и количеству микроорганизмов в зависимости от участка пищеварительного канала. Из физико-химических факторов важнейшими являются содержание кислорода, температура, ферментный состав и рН среды.

Начиная от ротовой полости и заканчивая прямым отделом толстой кишки, бактерии находятся под постоянным воздействием физико-химических и биологических факторов, влияющих на выживание и видовой состав [1]. Характерно, что и значение рН также меняется по ходу пищеварительной трубки, начинаясь с кислотных значений в желудке, и заканчиваясь нейтральными показателями в толстой кишке.

Среди >55 типов бактерий, обнаруженных к настоящему времени, большинство кишечных бактерий — 99%, принадлежит к четырем типам: грамположительным фирмикутам и актинобактериям (*Firmicutes*, *Actinobacteria*) и грамотрицательным бактероидам и протеобактериям (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria*) [2]. И хотя бактерии составляют ос-

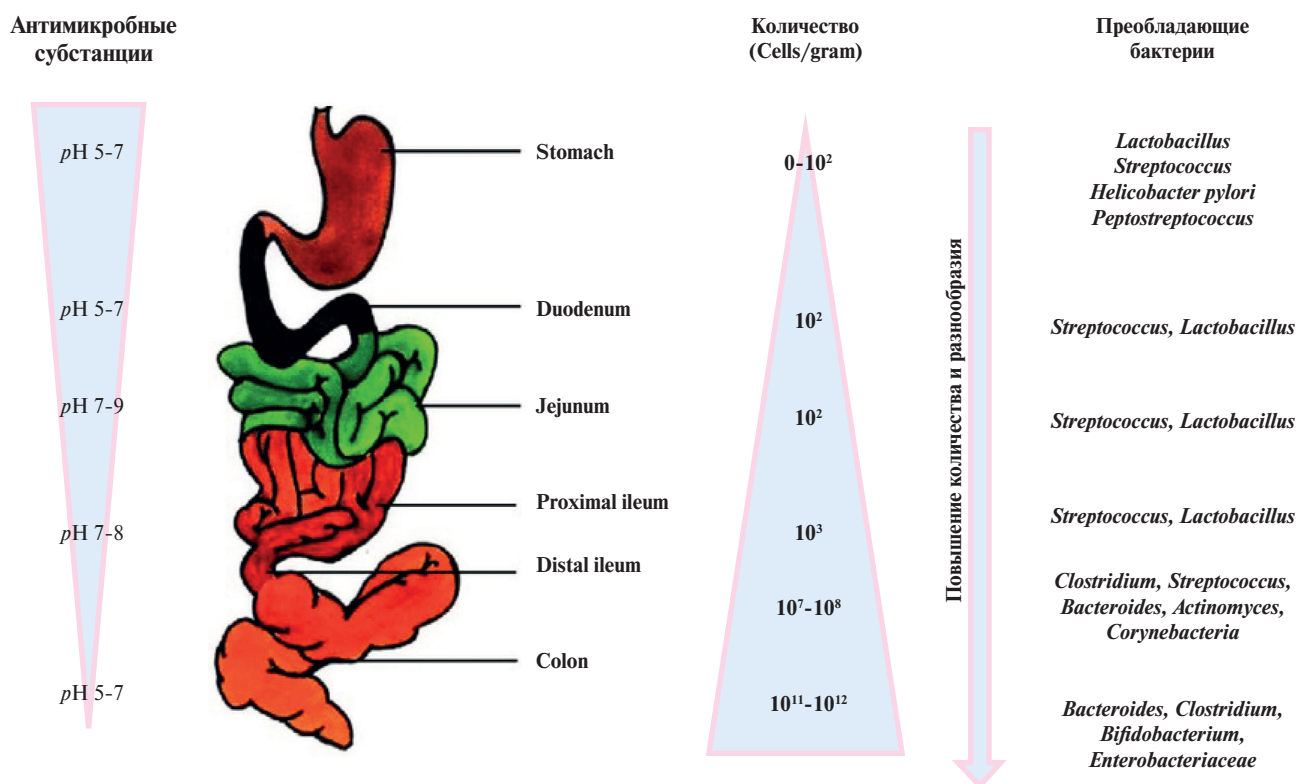


Рис. 10 Микробиота человека в различных отделах ЖКТ [1].

новную массу клеток в составе микробиоты, эукариоты, археи и вирусы также крайне важны для определения состояния и функционирования кишечника. В настоящее время популяция грибов (микобиом) и вирусов (виром) становится объектом самых интенсивных исследований не только в плане их популяционных особенностей, но и роли в сложном оркестре функций микробиоты [3-5].

Сложность понимания значения микробиоты в жизни любого млекопитающего и человека, в частности, состоит в том, что если наш геном, представленный ~23 тыс. генов, обеспечивает синтез структурных белков и ферментов, свойственных каждому индивидууму, в то время как микробиом представленный, как минимум, тремя миллионами генов продуцирует в сотни раз большее число веществ, влияющих не только на ЖКТ, но и все органы и системы [6, 7]. При этом, столь выраженное генетическое и молекулярное многообразие обусловлено не только необходимостью микроорганизмов взаимодействовать с клетками нашего организма, но в большей степени необходимостью взаимодействовать с другими обитателями ЖКТ.

Состав человеческой микробиоты зависит от диетических предпочтений хозяина, но также зависит и от индивидуальных генетических особенностей организма, и состояния его врожденной иммунной системы. Существенно, что индивидуальный состав кишечных микроорганизмов, характеризуется определенным уровнем стабильности

в течение жизни и устанавливается в дошкольном возрасте [8]. Так, при естественном протекании беременности и родов колонизация организма новорожденного происходит в момент рождения и последующего вскармливания. Первыми бактериями, с которыми встречается человек, являются преимущественно аэробные бактерии (кишечная палочка, стрептококки, энтерококки, лактобациллы и стафилококки, которые заменяются на анаэробов уже в первую неделю после рождения. При этом, даже новорожденные, отличаются преобладанием либо бактероидов (*Bacteroidetes*), либо бифидобактерий (*Bifidobacteriaceae*) [8].

Индивидуальные характеристики микробиоты меняются в течение жизни. Переход от высокого содержания бифидобактерий, являющихся доминирующими в период кормления грудью, к доминированию *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в более поздних этапах жизни к настоящему времени хорошо охарактеризован [9]. Причины данного явления становятся понятны с позиций важной метаболической роли микробиоты в организме. Оказалось, что некоторые виды бифидобактерий содержат в геноме мигрирующие генетические элементы, в составе которых присутствуют гены гликозидаз, способных специфически ферментировать олигосахариды женского грудного молока. Наличие данных ферментов в ферментативном пуле кишечника (метаболизме) ребенка позволяет более эффективно использовать поступающую пищу, что позитивно

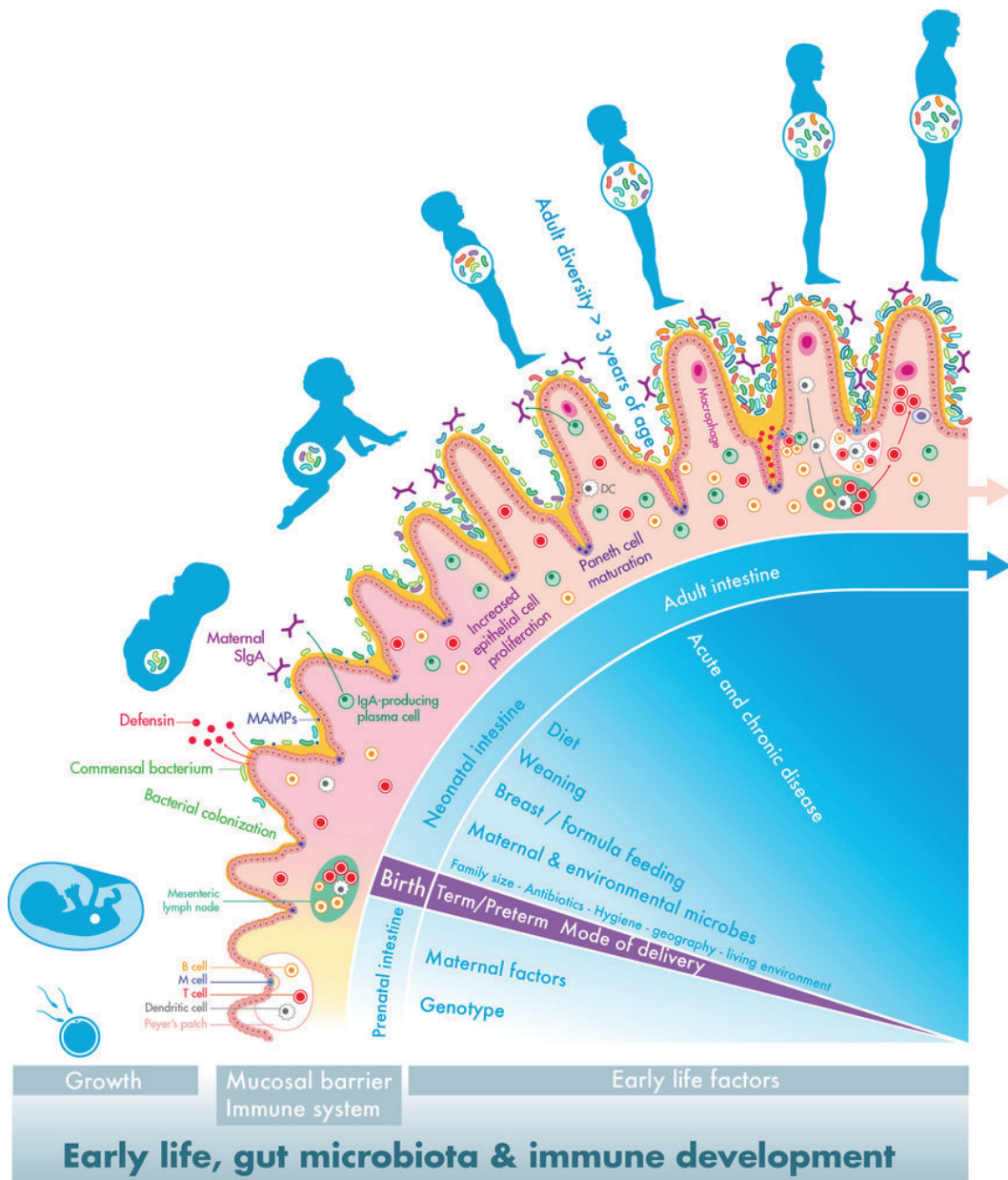


Рис. 11 Формирование микробиоты человека в процессе онтогенеза [11].

сказывается на развитии и росте. Соответственно и бактерии, получающие дополнительный источник энергии, пролиферируют. С завершением грудного вскармливания ребенка меняется его структура питания, что приводит к вышеуказанным возрастным изменениям микробиоты [10].

Помимо значительного изменения в составе микробиоты в раннем детском возрасте, после установления индивидуального микробиоценоза возрастные флуктуации состава микробиоты по представительству основных семейств и родов микроорганизмов невелики, причем крайне выражена стабильность индивидуального состава микроорганизмов (рисунок 11).

Нормальная микробиота у взрослых, будучи сугубо индивидуальной, имеет значительную степень

стабильности и стремится восстановиться после временных нарушений в поведении, диете или изменении состояния здоровья, например, при инфекциях с последующей терапией антибиотиками [12].

С накоплением данных о структуре микробиоты человека, с последующим биоинформационным анализом, была сформулирована концепция энтеротипов. По предложению Arumugam M, et al. [13], микробиом всех людей на Земном шаре может быть разделен на три энтеротипа: в первом преобладают грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides*, в другом — представители также грамотрицательного рода *Prevotella* и, в третьем, ассоциированным с преимущественно с грамположительными бактериями (типа *Firmicutes*), наиболее представлен род



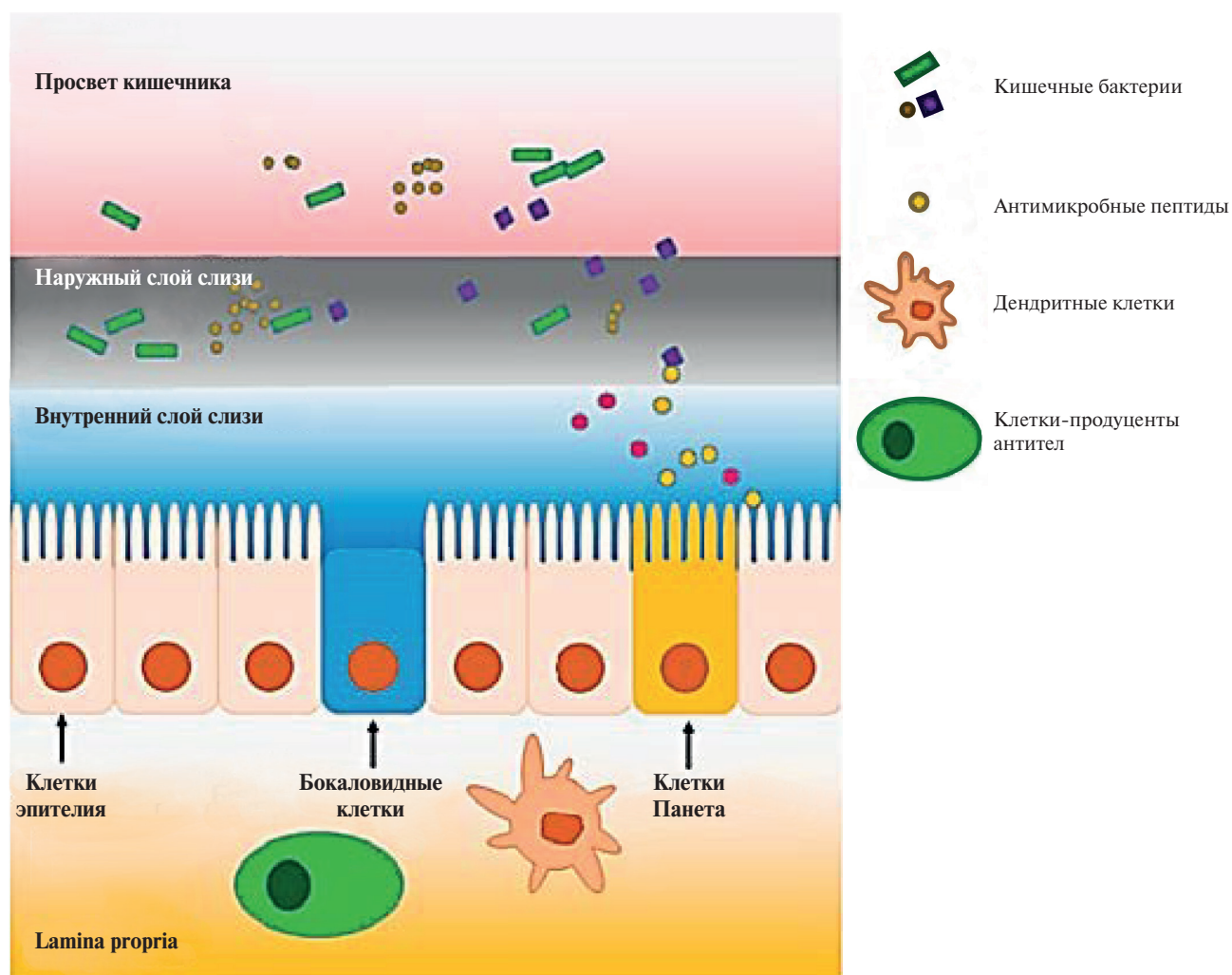


Рис. 12 Организация слизистого слоя толстой кишки [28].

*Ruminococcus*. С каждым из этих трех лидирующих родов в свою очередь ассоциированы другие микробные рода и семейства. Это распределение, как было установлено, не зависит от диетических предпочтений, индекса массы тела, расы или пола. При этом, на уровне общего уровня продукции и состава бактериальных метаболитов у лиц с разными энтеротипами продукция микробных веществ имеет много общего, что указывает на теснейшую и обязательную связь микробиоты с макроорганизмом.

Почти одновременно с появлением основной концепции трех энтеротипов появились другие исследования, предлагающие выделять 2, 4 или 5 энтеротипов [14]. Возможность по-разному оценивать количество существующих энтеротипов указывает на определенную искусственность биоинформатического подхода, но не умаляет значение открытия, позволяющего впервые воспользоваться инструментом для анализа результатов исследований микробиоты [15]. Уже сейчас очевидно, что эти относительно устойчивые композиции микробиоты (два, три или четыре) обеспечивает совокупную

продукцию веществ для организма человека-хозяина на уровне метаболома.

Значение микробиоты кишечника в качестве дополнительного жизненно важного органа человека невозможно переоценить. Микробиота кишечника участвует почти во всех процессах метаболизма продуктов, поступающих в организм с пищей, участвует в синтезе витаминов, в катаболизме холестерина, формирует многочисленные иммунные реакции, связанные с врожденным и адаптивным иммунитетом, и модулирует отношения человека с патогенными микроорганизмами [16, 17]. При этом микробиота человека не просто вступает во взаимодействие с потенциальными патогенами, обеспечивая барьерную функцию организма, но и влияет на функционирование иммунной системы, на обмен веществ, на эндокринную систему, на работу сердечно-сосудистой системы и даже на развитие и функционирование ЦНС [18-24].

Способность части микробиоты человека находиться в наружной и менее плотной части слизистого слоя кишечника позволяет рассматривать

микробиоту как два родственных, но все же отличающихся по пропорциональному составу и части штаммов микроорганизмов сообщества: пристеночную и просветную.

**Слизь.** Из многообразных факторов макроорганизма, воздействующих на микробиоту, в качестве наиболее важных можно выделить образование слизи, синтез секреторного IgA и дефенсинов. Так, например, весь кишечник покрыт достаточно выраженным слоем слизи, лишь несколько видов бактерий достигают эпителия кишки непосредственно, находясь в просвете (рисунок 12) [25-27].

Слизистый слой кишечника представлен обычно двумя слоями: внутренним слоем, практически без бактерий, но содержащим различные секреторные молекулы из категории дефенсинов и лизоцим, а также достаточно рыхлым верхним слоем, содержащим бактерии и продукты их метаболизма. Такого рода организация слизи наиболее сильно выражена в толстой кишке, где слизистый слой существенно толще слоя слизи в тонкой кишке. Слизистый слой там достигает 800 микрон, что сопоставимо с размерами кишечных ворсинок. Барьерные функции слизи и толщина слоя варьируют по ходу кишечника. Сами ворсинки также по-разному способны препятствовать проникновению различных поступающих в кишечник веществ. Так в тонкой кишке размер пор возрастает от 4-5 Å в области верхушек ворсинок, достигая 20 Å в их основании [29, 30].

Слизь кишечника секретируется бокаловидными клетками и служит преэпителиальным уровнем защиты в кишечном барьере, предотвращая непосредственный контакт антигенов, токсинов и бактерий с эпителиальными клетками. Слизистая преимущественно состоит из высоко гликолизированного муцина, в аминокислотном составе которого преобладают аминокислоты серин, треонин и полин, соединенные посредством о-гликозилирования с полисахарами из гексоза и гексозаминов. Молекулы сахаров ориентированы почти перпендикулярно белку, как ершик для мытья бутылок. В результате формируется гелеобразный слизистый слой, покрывающий эпителий [31].

В кишечнике (и в толстой и в тонкой кишке) в слизистом слое преобладает муцин второго типа (MUC2), секреторный бокаловидными клетками. Клетки кишечного эпителия также экспрессируют трансмембранные муцины (MUC 1, MUC 3, MUC 4, MUC 12, MUC 13 и MUC 17), которые остаются прикрепленными к апикальной поверхности и образуют гликокаликс вместе с гликолипидами. Из других белков, которые секретируются бокаловидными клетками, можно отметить белок-регулятор хлоридного канала (CLCA1), белок связывающий Fc глобулин (FCGBP), белок зимогеновых гранул (ZG16),

а также различные иммуноглобулины и в первую очередь иммуноглобулин класса А (IgA). Секретируемая слизь смешивается с секретом клеток Панета, содержащим антибактериальные пептиды, лизоцим [31]. Иммуноглобулины, такие как антимикробные белки (AMPs) и молекулы IgA, высвобождаются в слизи в градиенте от эпителия к просвету, тем самым усиливая защиту от микробов, находящихся в просвете кишечника [32].

Состав слизистого слоя может влиять на микробиоту в кишечнике, при этом, микробиота также определяет свойства слизистого геля [33]. Роль слизистого слоя столь велика, что у мышей с нокаутом MUC2 спонтанно развивается колит [34]. В настоящее время большое внимание в роли бактерий, взаимодействующих со слоем слизи, уделяется бактериям вида *Akkermansia muciniphila*, которые используют слизь в качестве единственного источника азота, углерода, а также источника энергии [35]. Любопытно, что состояние слизистого слоя и кишечного барьера у организмов, содержащих *Akkermansia muciniphila* существенно лучше, тех, кто не содержит аккермансии в микробиоте.

**Белки TJ клеток кишечного эпителия.** Помимо слизи барьерные функции эпителия выполняют белковые молекулы — TJ, обеспечивающие плотную связь между клетками кишечного эпителия, составляющего основу клеточного слоя кишечного барьера. В группу белков TJ входят окклюдины (трицеллюлины), адгезионные молекулы TJ (JAMs), и клаудины. Клаудины, а их в настоящее время обнаружено 24 различных варианта, определяют плотность эпителиального барьера [36]. Адгезионные молекулы, на сегодняшний день разделяют на три типа (JAM-A, -B, и -C). Зональные окклюдины, которые тоже бывают трех различных типов (ZO-1, -2, and -3) обеспечивают связь молекул TJ с цитоскелетом [37].

**Биомолекулы, регулирующие барьерные функции.** Учитывая тот факт, что эпителий и микробиота кишечника разделены друг от друга слоем слизи, большинство взаимодействий между ними происходит посредством биомолекул. Так, клетки макроорганизма синтезируют целый набор пептидов с антимикробной активностью — дефенсинов и IgA.

Уровень продукции секреторного IgA и антимикробных пептидов-дефенсинов во многом определяет состав микробиоты, причем если IgA активен как в слизистом слое, так и в просвете кишечника, то дефенсины наиболее активны именно в слизистом слое, теряя свою антимикробную активность в просвете.

Со стороны микробиоты активность в отношении клеток эпителия осуществляется посредством продукции широкого круга веществ, начиная от синтезируемых бактериями ферментов и закан-

чивая короткоцепочечными жирными кислотами (КЖК). Бактериальные продукты, например, бактериальные токсины, бактериоцины, продукты дегидроксилирования вторичных желчных кислот (ЖК) и КЖК могут в существенной степени способствовать усилению барьерных функций эпителия [38, 39].

Большинство функций микробиоты в кишечнике является следствием их метаболической активности. Микроорганизмы гидролизуют экзогенные и эндогенные субстраты, такие как пища или муцин СО. Муцины дают им возможность получить бесперебойное снабжение углеродом и энергией, несмотря на различия в рационе человека. В свою очередь бактерии производят КЖК (например, бутират или пропионат), амины, фенолы, индолы и газы [40]. КЖК особенно важны, являясь основным источником питания для кишечного эпителия и важнейшим регуляторным фактором выработки эпителием антимикробных белков — бета-дефензинов [41].

Очевидно, что кишечная проницаемость во многом зависит от микробного состава, который играет важную роль в определении состояния слизистого слоя и состояния белков TJ. Состояние кишечного барьера зависит и от потребляемой пищи, которая, будучи в первую очередь основой метаболической активности кишечных барьеров, опосредованно влияет на состав микробиоты и состояние кишечного барьера (рисунок 4). Показано, что наиболее благоприятной для обитающих в кишечнике микроорганизмов является средиземноморская диета в то время как, так называемая западная диета, богатая сахарами и жиром может способствовать нарушению кишечной проницаемости для микроорганизмов, преимущество, относящихся к протеобактериям (патогенная кишечная палочка, протей, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, кампилобактерии и пилорический хеликобактер), которые за счет проникновения через межклеточные барьеры либо непосредственно, либо посредством своих токсических метаболитов оказывают патологическое воздействие на работу кишечника и организма в целом. Следует понимать, что грамотрицательные протеобактерии, являясь неотъемлемой частью естественного кишечного микробиоценоза, выполняют свою задачу в ансамбле физиологической активности всего бактериального пула, а их патологические свойства проявляются лишь как следствие дисбаланса микробного состава, свойственного дисбиозу кишечника.

В научной литературе приведено немало примеров разнообразных бактериальных эффектов, показывающих воздействие бактерий на кишечный барьер. В частности, показано, что бифидобактерии способны усиливать барьерные функции эпителия в случае экспериментального некротизи-

рующего энтероколита у мышей [42]. Установлено также, что *S. boulardii* при различных страданиях могут способствовать нормализации микробиоты и стабилизации кишечного барьера [43].

Пробиотики на основе кишечной палочки, как оказалось, оказывали разнонаправленное воздействие на структуру кишечного барьера. В частности, *E. coli* Nissle 1917 оказался способным стимулировать экспрессию белка TJ (ZO-2) [44], и стимулировать мукозальный барьер [45]. С другой стороны, штамм *E. coli* C25, напротив, повышал кишечную проницаемость [46]. Не удивительно, что полноценное формирование иммунной системы или головного мозга хозяина также зависит от микробиоты [47–49].

**Нарушение микробиоценоза, дисбиоз.** Многие заболевания и пищеварительной системы, и других висцеральных систем развиваются в результате изменений микробиоценоза, произошедших как следствие стресса, интоксикации, радиации или лечения антибиотиками. Дисбиоз, определяется как количественное и качественное нарушение естественного гомеостаза кишечной микробиоты, участвующий в патогенезе различных заболеваний, включающих антибиотик-ассоциированную диарею, псевдомембранозный колит, синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и ожирение [50]. Дисбиотические изменения микробного состава, в зависимости от степени нарушений состава микробиоты, либо исчезают вследствие включения компенсаторных механизмов самого организма, либо приводят к различным заболеваниям и расстройствам, требующим специфической микробной терапии. Очевидно, что чем глубже и значительнее дисбиотические изменения, тем сложнее восстановить исходный микробный состав. В свою очередь, изменение микробного состава кишечника обуславливает нарушение барьерных слоев с формированием воспалительных реакций различной степени тяжести (рисунок 13).

По существу, любой инфекционный процесс также может рассматриваться как дисбиотическое состояние в составе микробиоценоза, рассматриваться как глубокий сдвиг микробиоценоза с превалированием одного или нескольких возбудителей в составе микробиоценоза.

Сама концепция терапии инфекционного заболевания, направленная на уничтожение возбудителя, меняется на комплекс лечебных мероприятий, направленных на восстановление естественного микробиоценоза, свойственного конкретному индивидууму. Метагеномные исследования последних лет показали, что человек является естественным резервуаром многочисленных потенциально патогенных штаммов бактерий одного и того же вида (например, стафилококков или энтерококков),

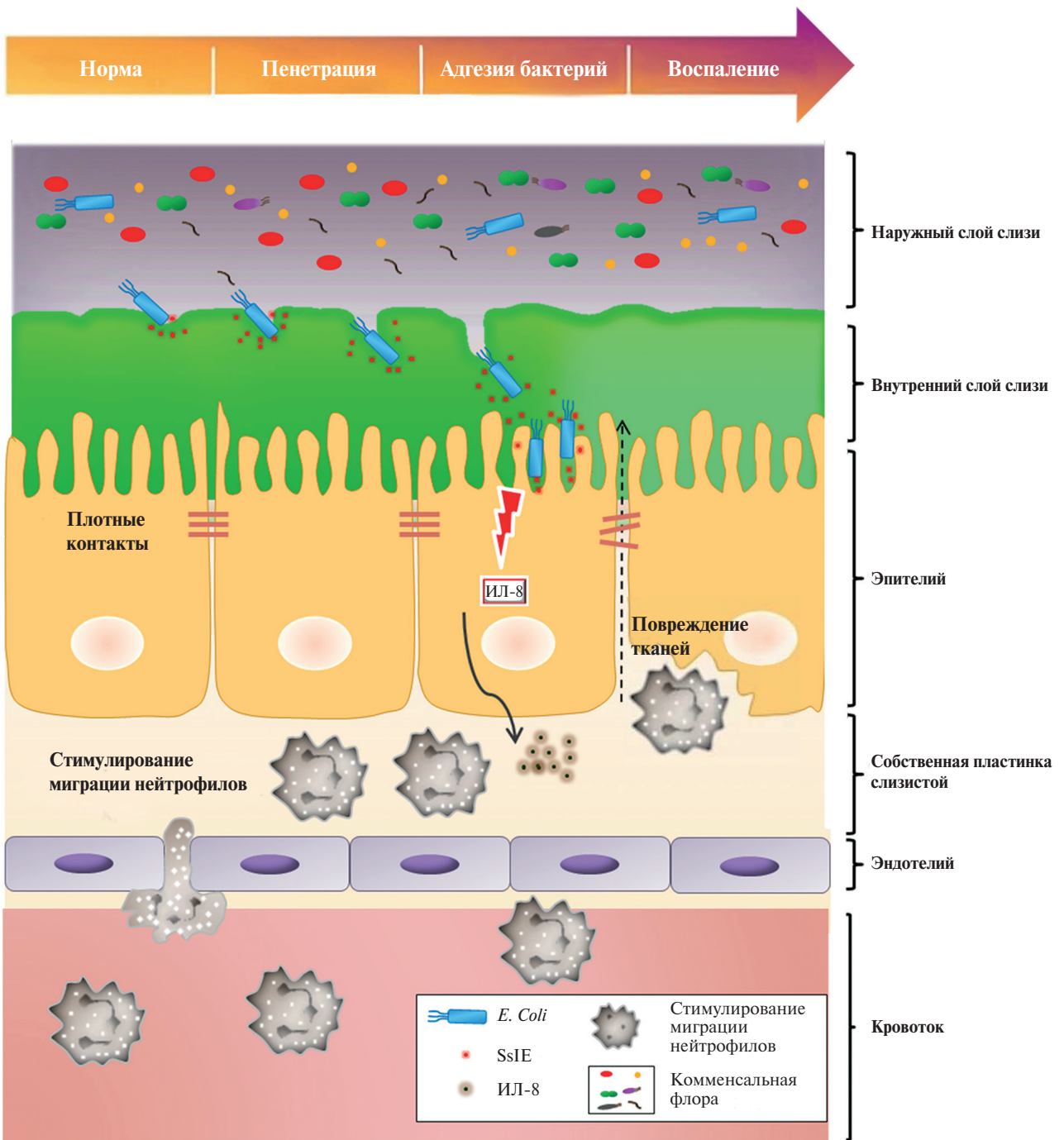


Рис. 13 Состояние кишечного барьера в норме и патологии [51].

различающихся по наличию генов лекарственной устойчивости и наличию генов “вирулентности” в геноме. Поэтому для осуществления эффективного лечения на первый план должна выступать точная диагностика возбудителя заболевания, его генетические особенности, включающие наличие генов устойчивости к антибиотикам, генов вирулентности и характер их экспрессии.

**Пробиотики, аутопробиотики и их возможное применение в медицине.** В настоящее время пробиотики, как компоненты функционального питания

или лечебные препараты широко применяются во всем мире.

Большинство используемых пробиотических штаммов относятся к группе молочнокислых бактерий (*Lactic acid bacteria* — LAB) или бифидобактерий, относящихся к типу *Actinobacteria*.

LAB включают в себя несколько различных родов: стрептококки, стафилококки, а также *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc* и некоторые другие. LAB способны ферментировать целый ряд сахаров, таких как-

ксилоза, рибоза, целлобиоза, арабиноза, глюкоза, фруктоза, но характерным признаком LAB является способность усваивать лактозу с образованием молочной кислоты (лактата). Эта способность позволила LAB развиваться на фруктах и овощах и, несколько позднее, на молоке и других продуктах, богатых молочным сахаром [52].

Начиная с И. И. Мечникова и его группы, исследования пробиотиков преимущественно были сосредоточены на роде *Lactobacillus*. Их и сегодня на рынке больше всего, хотя уровень исследований препаратов с лактобациллами невысок. Наиболее известен на рынке пробиотиков штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, входящий в состав многих препаратов.

Пробиотики на основе энтерококков также хорошо представлены на постсоветском и Восточно-европейском рынке и менее распространены в Западной Европе и Соединенных Штатах. Например, препараты линекс и бифиформ, содержащие энтерококки, составляют >80% российского рынка пробиотиков [53].

Среди других пробиотических штаммов, следует отметить бифидобактерии, которые также известны, как компоненты многих пробиотических препаратов и пищевых продуктов.

Другие пробиотики на рынке принадлежат к разным видам бацилл, кишечной палочки, сахаромицетов и, с недавних пор, некоторых бактериоидов и штаммов клостридий [54-56]. С недавних пор активнейшим образом разрабатываются пробиотики на основе таких анаэробных бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* [57].

К настоящему времени, было проведено большое количество клинических исследований с применением пробиотиков, при различных заболеваниях. Некоторые из этих исследований, направленных на лечение желудочно-кишечных заболеваний, таких как СРК, болезнь Крона (БК), поучит и неспецифический язвенный колит (ЯК). Положительные результаты лечения пробиотиками в большинстве исследований доказывают эффективность некоторых штаммов пробиотиков в клинической практике. Тем не менее, результаты лечения, с применением различных или даже одного и того же пробиотического штамма различались от исследования к исследованию. Например, в случае СРК результаты исследований чаще всего демонстрировали положительный эффект пробиотической терапии, но некоторые исследования показали отсутствие различий, по сравнению с контролем или даже ухудшение состояния [56, 58-60].

Эти расхождения в результатах клинических исследований отражают тот факт, что прием пробиотических бактерий (иногда плохо изученных), у отдельных пациентов, может приводить к конфликту с их собственной уникальной микробиотой

и может по-разному взаимодействовать с тканями хозяина.

Например, существующее представление о том, что прием пробиотика будет способствовать длительной колонизации кишечника крайне сомнительна из-за того, что большинство пробиотических штаммов, включая Мечниковскую болгарскую палочку, искусственно пассировалось человеком длительное время, а наиболее вероятным хозяином LAB пробиотиков является крупный рогатый скот. Адгезивность пробиотиков, которая также считалась важным полезным свойством бактерии, в настоящее время рассматривается скорее, как негативный, а не позитивный признак штамма. Известно, что многие адгезины в настоящее время рассматриваются как факторы патогенности, да и учитывая особенности организации кишечного барьера, адгезия пробиотических бактерий к эпителию может осуществляться лишь в условиях отсутствия слизистого слоя, что явно свидетельствует о патологическом процессе. Именно поэтому, современные представления о пробиотиках, как терапевтических средствах, следует рассматривать в разрезе их временного пребывания в кишечнике для выполнения ряда задач, сопряженных с восстановлением собственной микробиоты хозяина и восстановления кишечного барьера. При этом, в зависимости от патологии, пробиотики могут оказывать либо позитивное воздействие, либо не оказывать вовсе, либо, в довольно редких случаях, негативное воздействие на организм.

В литературе выделяют три основных наиболее важных критерия, касающиеся пробиотических функций штамма: антагонистический потенциал, влияние пробиотиков на процесс пищеварения и иммуномодуляция. С учетом вышесказанного, вероятно, следует добавить четвертый критерий: влияние на кишечный барьер, а в более обобщенном плане — влияние на СПЭП.

Антагонистические свойства бактерий-пробиотиков часто характеризуются высокой избирательностью, что определяет необходимость подбора пробиотиков в зависимости от доминирующего инфекционного агента. Появление пробиотиков в кишечнике оказывает существенные метаболические эффекты на организм, такие как снижение уровня холестерина, синтез витаминов, СД или ожирение [61-63]. Как правило, трудно отличить эффекты бактерий-пробиотиков, вводимых в общей микробиом, от активности собственной микробиоты. Эти реакции лучше контролируются у гнотобионтных животных или животных, с искусственно вызванным дисбактериозом [64]. С другой стороны, организмы со “здоровой” микробиотой, как правило, устойчивы к колонизации внешних микроорганизмов [65].

Оценка иммуномодулирующих свойств пробиотиков, как правило, производится либо на ор-

организмах со сформированной микробиотой или на гнотобионтах, которые, как известно, дефектны в плане развития врожденной иммунной системы. Обе эти модели имеют свои слабые стороны. Было установлено, что пробиотики действительно могут влиять на врожденные и адаптивные иммунные функции, связанные с toll-подобные рецепторами (TLR) с последующим подключением NF- $\kappa$ B, JAK/STAT, MAPK, и SAPK/JNK путей. Эти реакции сопровождаются дифференцированной экспрессией ИЛ и дефензинов в зависимости от типа используемого пробиотика. Например, наиболее распространенной реакцией на пробиотик на основе молочнокислых бактерий или энтерококки является подавление экспрессии NF- $\kappa$ B и ИЛ-8 и индукция ИЛ-10 [66-68]. Тем не менее, различные штаммы, принадлежащие к одному и тому же виду, могут модулировать иммунный ответ совершенно по-разному приводя к дифференцировке Т-лимфоцитов, либо по провоспалительному, либо по противовоспалительному пути. Данный факт указывает на необходимость селективного подбора пробиотиков в зависимости от патологии и состояния иммунной системы хозяина.

Другой особенностью пробиотиков, которая интенсивно исследуется в последнее время, является их влияние на целостность эпителия. Пробиотики, принадлежащие к различным видам, могут влиять на экспрессию белков TJ блокирующих процесс бактериальной транслокации (БТ) [69]. Эти эффекты были более заметны в случае, когда микробиота экспериментальных животных пострадала в результате искусственно индуцированных дисбиотических состояний [70]. Способность пробиотиков адресно воздействовать на микробиоценоз, сформировавшийся при различных патологических состояниях, открывают совершенно новые возможности применения полезных бактерий в терапии. Интересные перспективы применения пробиотиков в лечении нейро-дегенеративных заболеваний недавно были продемонстрированы на модели искусственного рассеянного склероза, разработанной в НИИ экспериментальной медицины. Оказалось, что если лабораторным животным с развивающимся рассеянным склерозом скармливать пробиотик на основе энтерококкового штамма L3, то можно в существенной степени замедлить развитие заболевания и достоверно снизить его тяжесть [71].

Бактерии, являющиеся высоко пластичной и адаптивной к различным средам обитания системой, не обладают эмоциональной привязанностью к человеку, как хозяину. Человеческий организм является для отдельных представителей микромира удобной средой обитания, заключающейся в поставке энергетических ресурсов, обеспечением теплом, определенным газовым составом, а также средством диссеминации в пространстве. Поэтому,

рассмотрение пробиотиков в качестве чего-то абсолютного и полезного всем потребителям является проявлением псевдонаучного подхода микробной терапии, сформированного под давлением крупных промышленных корпораций, продающих определенные типы пробиотиков.

#### **Аутопробиотики и кишечная трансплантация.**

Если согласиться с тем, что дисбиоз является ключевым фактором развития многих неинфекционных и инфекционных заболеваний, то вполне логично рассматривать восстановление нормального микробиоценоза как важный фактор восстановления здоровья. Лечебное действие пробиотиков осуществляется в результате взаимодействия пробиотических штаммов со штаммами микробиоты хозяина, а сами эффекты пробиотиков наиболее очевидны при дисбиотических условиях и мало заметны на фоне эубиоза — состояния условно “здоровой” микробиоты.

Однако модификация микробиоценоза может осуществляться не только пробиотиками. Другими решениями для восстановления микробиоты человека на фоне дисбиоза являются фекальные трансплантации или использование технологии аутопробиотиков.

Фекальные трансплантации — медицинская процедура, основана на полной или частичной замене микробиоты хозяина микробиотой здорового донора [72]. В ходе клинических исследований на пациентах с ВЗК или для лечения псевдомембранозного колита, обусловленного *Clostridium difficile* показана эффективность данного подхода [73]. Основным недостатком такого клинического подхода является сложность подбора адекватного донора, учитывая недостаточность знаний о микробиоме и особенно вириоме (вирусной части микробиома) в отношении возможности вызывать отдаленные патологические реакции. К тому же, современные данные метагеномных исследований показывают наличие штаммов бактерий с генами патогенности и генами устойчивости к большинству антибиотиков практически у любого внешне здорового человека [74, 75]. Другим недостатком фекальной трансплантации является тот факт, что процедура не учитывает индивидуальные особенности микробиоты, что крайне важно для создания устойчивого консорциума бактерий.

Альтернативой фекальной трансплантации является подход, основанный на использовании штаммов собственных бактерий человека для восстановления нормальной микробиоты в случае дисбиотических состояний. Этот подход, названный нами (В. И. Симаненков, А. Н. Суворов) как технология аутопробиотиков, или персонифицированной симбионтной терапии (ПЕРСТ) предполагает выделение отдельных представителей микробиоты в виде чистых культур, их генетический анализ и возвра-

шение бактерий обратно в кишечник после размножения их вне организма [76, 77].

В идеале предполагается выделение данных штаммов из микробиоты, заблаговременно сохраненной в криобанках. Однако опыт клинических исследований показал возможность выделять штаммы аутопробиотиков и у лиц с дисбиотическими состояниями [78]. Обычно процедура от забора микробиоты до подготовки ауто-пробиотика в виде молочнокислой закваски занимает 1 нед., что по-

зволяет пользоваться технологией даже в условиях клиники. В наших клинических исследованиях пациентов с СРК, неспецифическим ЯК и пневмонией аутопробиотики давали значительный положительный эффект [79]. Несомненно, что перспективы коррекции микробиоценоза аутопробиотиками во многом зависят от создания сети криохранилищ для консервации микробиоты здоровых лиц в качестве резерва наиболее клинически эффективных штаммов.

#### Резюме

- Для обеспечения барьерной функции кишечника кишечная микробиота не просто важна, а ее состояние критично для поддержания здоровья человека.
- Нарушение состава микробиоценоза, который носит строго индивидуальный характер, проявляется в дисбиотическом состоянии, являющимся триггером большинства соматических и инфекционных заболеваний человека.
- Состав кишечной микробиоты влияет на все три уровня кишечного барьера: преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный.
- Наиболее четко выраженным проявлением дисбиоза является избыточное содержание грамотрицательных бактерий, относящихся к *Proteobacteria*, приводящих к прорыву кишечного барьера и микробной транслокации. Следствием этого является развитие хронического воспаления с последующими иммунопатологическими последствиями.
- Пробиотики, как факторы микробной терапии, обладают мощным потенциалом по модулированию микробного состава кишечника, однако эффективность от их применения будет определяться типом нарушения в составе микробиоты и особенностями трех уровней цитопротекции.
- Ключом к выздоровлению и восстановлению кишечного барьера является восстановление свойственного каждому организму естественного микробиоценоза, что делает применение технологии ПЕРСТ исключительно перспективным инструментом терапии многих заболеваний.

#### Литература/References

1. Verma SS, Nipun V, Neelam T. The human gut resistome: Current concepts & future prospects. *Indian J Med Res.* 2019;150(4):345-58. doi:10.4103/ijmr.IJMR\_1979\_17.
2. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology.* 2013;138:1-11. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
3. Chin VK, Yong VC, Chong PP, et al. Mycobiome in the Gut: A Multi-erspective Review. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:9560684. doi:10.1155/2020/9560684.
4. Mukhopadhyay I, Segal JP, Carding SR, et al. The gut virome: the 'missing link' between gut bacteria and host immunity? *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819836620. doi:10.1177/1756284819836620.
5. Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019;68(7):1169-79. doi:10.1136/gutjnl-2018-318131.
6. Bull MM, Plummer NN. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr. Med.* 2014;13:17-22.
7. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716. doi:10.1155/2012/872716.
8. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One.* 2012;7(8):e44595.
9. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLoS One.* 2010;5(5):e10667.
10. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res.* 2014. doi:10.1038/pr.2014.156.
11. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, et al. The first thousand days — intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(5):428-38. doi:10.1111/pai.12232.
12. Budding AE, Grasman ME, Lin F, et al. ISpro: high-throughput molecular fingerprinting of the intestinal microbiota. *FASEB J.* 2010;24:4556-64.
13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-80.
14. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science.* 2011;334:105-8.
15. Cheng M, Ning K. Enterotypes About Enterotype: the Old and New Ideas Genomics. *Proteomics & Bioinformatics.* 2019;17(1):4-12.
16. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:86.
17. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res.* 2012;902917. doi:10.1155/2012/902917.
18. Ulsemer P, Toutounian K, Kressel G, et al. Safety and tolerance of *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 in healthy adults. *Beneficial Microbes.* 2012;3(2):99-111.
19. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8859-66.
20. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31.
21. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry.* 2015;77(7):607-15. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
22. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513-21.

23. Wang X, Ota N, Manzanillo P, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014;514(7521):237-41. doi:10.1038/nature13564.
24. Ito M, Adachi-Akahane S. Inter-organ communication in the regulation of lipid metabolism: focusing on the network between the liver, intestine, and heart. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(4):312-7.
25. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1131-40.
26. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev*. 2014;260(1):8-20. doi:10.1111/imr.12182.
27. Alexander KL, Targan SR, Elson CO 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2014;260(1):206-20. doi:10.1111/imr.12180.
28. Zhang M, Sun K, Wu Y, et al. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2017;14:8:942. doi:10.3389/fimmu.2017.00942.
29. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516-26. doi:10.1136/gutjnl-2019-318427.
30. Quigley EM. Leaky gut — concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(2):74-9. doi:10.1097/MOG.0000000000000243.
31. Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2017;52(1):45-56. doi:10.1080/10409238.2016.1243654.
32. Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):639-49. doi:10.1038/nri.2016.88.
33. Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep*. 2015;16(2):164-77. doi:10.15252/embr.201439263.
34. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006;131(1):117-29.
35. Zhai Q, Feng S, Arjan N, Chen W. A next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(19):3227-36. doi:10.1080/10408398.2018.1517725.
36. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev*. 2013; 93(2):525-69.
37. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(2):a002584.
38. Garcia-Gutierrez E, Mayer MJ, Cotter PD, Narbad A. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes*. 2019;10(1):1-21. doi:10.1080/19490976.2018.1455790.
39. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139(9):1619-25.
40. Tannock GW. The Bowel Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Inflamm*. 2010:954051. doi:10.4061/2010/954051.
41. Zhao Y, Chen F, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):752-62. doi:10.1038/mi.2017.118.
42. Bergmann KR, Liu SX, Tian R, Kushnir A, et al. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am J Pathol*. 2013;182(5):1595-606.
43. Terciolo C, Dapoigny M, Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:67-82. doi:10.2147/CEG.S181590.
44. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013;14(7):685-90.
45. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007;2(12):e1308. doi:10.1371/journal.pone.0001308.
46. Zareie M, Riff J, Donato K, et al. Novel effects of the prototype translocating *Escherichia coli*, strain C25 on intestinal epithelial structure and barrier function. *Cell Microbiol*. 2005;7(12):1782-97.
47. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393. doi:10.3390/nu11102393.
48. Manco M. Gut microbiota and developmental programming of the brain: from evidence in behavioral endophenotypes to novel perspective in obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:109.
49. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336:1268-73.
50. Malo MS, Alam SN, Mostafa G, et al. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut*. 2010;59:1476-84.
51. Valeri M, Rossi Paccani S, Kasendra M, et al. Pathogenic *E. coli* exploits SslE mucinase activity to translocate through the mucosal barrier and get access to host cells. *PLoS One*. 2015;10(3):e0117486. doi:10.1371/journal.pone.0117486.
52. Carr FJ, Chill D, Maida N. The lactic acid bacteria: a literature survey. *Crit. Rev. Microbiol*. 2002;28:281-370.
54. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959-69.
55. Woo TD, Oka K, Takahashi M, et al. Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile in vitro* by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *J Med. Microbiol*. 2011;60:1617-25.
56. Ritchie M, Romanuk T. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal Diseases. *PLoS One*. 2012;7(4):e34938.
57. Verhoog S, Taneri PE, Roa Díaz ZM, et al. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1565. doi:10.3390/nu11071565.
58. Farup PG, Jacobsen M, Ligaarden SC, Rudi K. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2012:214102.
59. Lee BJ, Bak YT. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:252-66.
60. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2650-61.
61. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012;11:440-9.
62. Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;19:60.



63. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9:737-43.
64. Macho Fernandez E, Valenti V, Rockel C, et al. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan derived muropeptide. *Gut*. 2011;60:1050-9.
65. Mangalat N, Liu Y, Fatheree NY, et al. Safety and Tolerability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Effects on Biomarkers in Healthy Adults: Results from a Randomized Masked Trial. *PLoS One*. 2012;7:e43910.
66. Petrof EO, Claud EC, Sun J, et al. Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NFκB pathways and inhibits proteasome function. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;5:1537-47.
67. Schlee M, Harder J, Köten B, et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte β-defensin 2. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008;151:528-35.
68. Yoon SS, Sun J. Probiotics, nuclear receptor signaling, and antiinflammatory pathways. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;971938.
69. Putaala H, Salusjärvi T, Nordström M, et al. Effect of four probiotic strains and *Escherichia coli* O157:H7 on tight junction integrity and cyclo-oxygenase expression. *Res Microbiol*. 2008;159(9-10):692-8.
70. Ermolenko E, Gromova L, Borshev Yu, et al. Influence of different probiotic lactic acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with dysbiosis. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013;32(2):41-9.
71. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Tarasova EA, et al. *Enterococcus faecium* L3 and glatiramer acetate ameliorate of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in rats by affecting different populations of immune cells. *Benef Microbes*. 2016;7(5):719-29.
72. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011.
73. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8941340. doi:10.1155/2018/8941340.
74. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535(7610):85-93.
75. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science*. 2016;352(6285):535-8. doi:10.1126/science.aad9382.
76. Suvorov A Gut Microbiota, Probiotics, and Human Health. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2013;32(3):81-91.
77. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalised Microbiota. *Front Microbiol*. 2018;9:1869. doi:10.3389/fmicb.2018.01869.
78. Ermolenko E. I., Erofeev N. P., Zakharova L. B., et al. Features of the composition of the microbiota and intestinal motility after correction of experimental dysbiosis by probiotic and autoprobiotic enterococci. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;7(143):89-96. (In Russ.) Ермоленко Е. И., Ерофеев Н. П., Захарова Л. Б., и др. Особенности состава микробиоты и моторики кишечника после коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическими и аутопробиотическими энтерококками. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):89-96.
79. Solovyova OI, Simanenkov VI, Suvorov AN, et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;7(143):115-20. (In Russ.) Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н., и др. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):115-20.

## 2. Диагностика СПЭП

Эпителиальные барьеры организма выполняют две основные функции. Во-первых, представляют собой преграду между внешней средой и внутренней средой организма, во-вторых, функционируют как селективные фильтры, обеспечивающие возможность перемещения микроэлементов, электролитов и воды из просвета в кровеносное русло.

Избирательная проницаемость эпителиальных барьеров опосредована двумя путями: трансцеллюлярным/трансэпителиальным и парацеллюлярным. Трансцеллюлярная проницаемость связана с переносом растворённых веществ через эпителиальную клетку и преимущественно регулируется селективными транспортёрами для аминокислот, электролитов, КЖК и сахаров. Парацеллюлярная проницаемость связана с транспортом через межэпителиальные промежутки и регулируется межклеточными комплексами, расположенными на стыке апикально-латеральной мембраны и по латеральной поверхности мембраны.

Существуют прямые и не прямые (косвенные) методы оценки проницаемости эпителиальных барьеров. Прямые методы отражают непосредственную

способность эпителиальной стенки к переносу определённых веществ. Косвенные методы позволяют оценить уровень экспрессии отдельных компонентов, её формирующих. Большая часть методов исследования СПЭП — применяется только в научных исследованиях, но не в клинической практике. Стандартизация применяемых диагностических методов отсутствует. Не установлена их чувствительность и специфичность. Рассмотрим основные диагностические методы, представленные в литературе, посвященной СПЭП.

### 2.1. Исследование биоптатов слизистой оболочки ЖКТ

**Исследование трансэпителиального сопротивления.** Трансэпителиальное электрическое сопротивление, являющееся индикатором переноса ионов через эпителиальный слой в биоптатах тканей или в операционном материале, может быть исследована в камере Уссинга [1]. В экспериментах, проводимых с применением данного метода, было подтверждено нарушение проницаемости слизистой-эпителиального барьера у пациентов с ВЗК и СРК в сравнении со здоровыми лицами [2]. В повсе-

дневной клинической работе практически не применяется.

**Морфологический анализ биоптатов СО.** Для оценки целостности кишечного барьера возможно морфологическое исследование биоптатов СО различных отделов ЖКТ. Стандартная микроскопия срезов СО желудка (СОЖ), тонкой и толстой кишки с окраской гематоксилином и эозином позволяет выявить язвенные дефекты, эрозии СО, оценить плотность клеточного инфильтрата и его состав, а также степень атрофии, что может служить косвенными признаками измененной проницаемости [3].

Для визуализации расстояний между эпителиоцитами и ширины межклеточных пространств может применяться электронная микроскопия. Например, в исследовании Martínez, C. et al. (2012), при помощи данного метода было визуализировано расширение апикальных межклеточных пространств в биоптатах СО тощей кишки у пациентов с диарейным вариантом СРК (СРК-Д) в сравнении со здоровыми лицами [4]. Электронная микроскопия как метод исследования проницаемости слизисто-эпителиального барьера выполнялась также у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Результаты будут представлены ниже.

**Иммуногистохимическое исследование компонентов ТЈ.** Иммуногистохимическое исследование кишечного барьера дает возможность оценить его состояние на презепителиальном (слизистый барьер) и эпителиальном (белки ТЈ) уровнях. Методом иммуногистохимического окрашивания, с использованием специфических антител, в биоптатах можно оценить экспрессию муцинов слизи, белков, формирующих ТЈ (клаудины 1, 3, 4, 5, 7, 10, окклюдин) и адгезионные контакты (Е-кадгерин), десмосомы (десмоколин-2, десмоглин-2), а также белка коннексина-43, который участвует в формировании щелевых контактов между соседними клетками [5]. Данный метод исследования применяется, в основном, в научных исследованиях.

## 2.2. Функциональные (нагрузочные) пробы для оценки проницаемости кишечного барьера

Проницаемость кишечника можно оценить путем энтерального введения неперевариваемых субстратов — макромолекул, которые преодолевают слизисто-эпителиальный барьер путём диффузии и всасываются в кровь. В качестве маркеров используются различные сахара, реже — радиоизотопы ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA) и полиэтиленгликоль (ПЭГ) [3]. К недостаткам нагрузочных проб можно отнести возможность искажения результатов за счет изменения скорости кровотока в СО ЖКТ, нарушения функции почек, приёма мочегонных препаратов, уменьшения площади всасывательной поверхности

ЖКТ после оперативных вмешательств и проч. Методы исследования с применением радиоизотопов и ПЭГ в клинической практике в настоящее время не применяются.

**Функциональные (нагрузочные) пробы с применением сахаров.** Углеводы пассивно всасываются в кишечнике и выводятся в неизменном виде с мочой. Наиболее распространенным является двойной тест “лактоулоза/маннитол” (реже — “лактоулоза/L-рамноза”). Маннитол — спирт из группы сахаров с молекулярной массой 182 Да, перемещается через эпителиальный барьер трансцеллюлярно. Лактулоза — дисахарид с молекулярной массой 342 Да, — перемещается парацеллюлярно.

Перед проведением исследования пациенту необходимо воздерживаться от приема пищи, затем принять определенное количество лактулозы и маннитола, растворенных в воде без газа. Учитывается суточный диурез после приёма лактулозы и маннитола, затем в 2-х мл мочи методом хроматографического анализа определяется содержание данных сахаров и соотношения лактулоза/маннитол. Повышение соотношения  $\geq 0,07$  служит маркером нарушенной межэпителиальной проницаемости [6].

**Флуоресцеин-изотиоцианат-конъюгированный (FITC) декстран.** Возможность применения данного изотопа для диагностики СПЭП была исследована только в эксперименте на животных. FITC-декстран (сахар с флуоресцентной меткой) вводится через желудочный зонд, затем концентрация вещества определяется в сыворотке крови по интенсивности флуоресценции. Данное исследование позволяет оценить парацеллюлярный транспорт. Его ограничением может служить формирование автофлуоресценции при некоторых заболеваниях, например, при повышении уровня билирубина в сыворотке крови, который имеет такую же длину волны излучения, что и FITC декстран [7].

**$^{51}/^{52}\text{Cr}$ -этилендиаминтетрауксусная кислота ( $^{51}/^{52}\text{Cr}$ -ЭДТА).** Всасывание молекулы ЭДТА, прочно связанной с радиоактивно меченым хромом, осуществляется парацеллюлярно. Повышение экскреции данного маркера в моче было выявлено в эксперименте у пациентов с ВЗК в сравнении со здоровыми лицами [8].

**Пробы с применением ПЭГ.** Используются молекулы разной молекулярной массы (от 400 до 3350 г/моль), соотношение ПЭГ 3350/ПЭГ 400 в моче позволяет оценить парацеллюлярный транспорт через кишечный барьер ЖКТ. У пациентов с нарушением проницаемости данное соотношение повышается [9].

## 2.3. Маркеры нарушения проницаемости кишечного барьера в анализе крови

**Зонулин.** Зонулин — белок, который, связываясь с рецепторами ТЈ, вызывает сокращение цито-

скелета эпителиоцитов и, соответственно, увеличение межэпителиальных промежутков. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера ассоциировано с повышением содержания данного белка в сыворотке крови, которое определяется методом иммуноферментного анализа. Существенное повышение зонулина сыворотки определяется у пациентов с ВЗК и целиакией, менее значимое повышение — у больных с СРК-Д, СД 1 типа и ожирением [10-11].

**Белки, связывающие жирные кислоты.** Белки, связывающие жирные кислоты (fatty acid binding proteins, FABP), — это семейство малых (молекулярная масса ~15 кДа) цитоплазматических белков, которые связывают длинноцепочечные жирные кислоты. FABP представлены несколькими изоформами, среди которых основными являются печёночная (FABP1), кишечная (FABP2 или i-FABL), сердечная (FABP3), адипоцитарная (FABP4), эпидермальная (FABP5 или e-FABP), мозговая (FABP7) и тестикулярная (FABP9). Для ЖКТ характерно наличие FABP2, FABP1 и FABP5 изоформ. Однако две последних изоформы содержатся и в тканях других органов, что делает невозможным их применение в качестве диагностических маркеров нарушенной проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ. FABP2 локализуется в эпителиоцитах тонкой кишки и попадает в системный кровоток только при их повреждении. Уровень данного белка в сыворотке определяется методом иммуноферментного анализа [12].

**Диаминоксидаза.** Диаминоксидаза является основным ферментом, катализирующим окисление диаминов. Диаминоксидаза экспрессируется преимущественно на кончиках ворсинок эпителиоцитов СО кишечника, в меньшем количестве — в почках и тимусе. Уровень фермента в сыворотке крови определяется с помощью иммуноферментного анализа, и оказывается существенно сниженным у пациентов с БК и ЯК, независимо от уровня активности заболевания [13-14]. Исследование диаминоксидазы малоинформативно у лиц с заболеваниями почек и вилочковой железы.

**Цитруллин.** Цитруллин — аминокислота, являющаяся маркером снижения функциональной массы энтероцитов тонкой кишки. Снижение уровня цитруллина плазмы крови определяется у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки, у пациентов с целиакией и БК [15]. Кроме того,

приводятся данные о том, что уровень цитруллина плазмы крови может быть снижен у пациентов с диареей при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [16].

**Липокалин 2.** Липокалин 2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) экспрессируется нейтрофилами, а также эпителиальными клетками предстательной железы, почек, ЖКТ и респираторного тракта. Увеличение экспрессии происходит при активации TLR и формировании воспалительного иммунного ответа. Уровень липокалина 2 в сыворотке крови повышается у пациентов с ВЗК, параллельно с повышением активности заболевания и может рассматриваться как потенциальный маркер нарушенной проницаемости [17-18].

**ЛПС.** ЛПС, обязательные структурные компоненты внешнего слоя наружной мембраны грамотрицательных бактерий, обнаруживаемые в сыворотке крови, считаются маркером БТ. Повышение уровня ЛПС  $\leq 5$  пг определяется у больных циррозом печени (ЦП), пациентов с ожирением и метаболическим синдромом (МС), что можно расценивать как нарушение функции кишечного барьера [19].

**D-лактат.** D-лактат — изомер молочной кислоты, продуцируемой сапрофитными бактериями ЖКТ. В случае патологической БТ через поврежденный слизисто-эпителиальный барьер уровень данного маркера в крови может увеличиваться [20].

## 2.4. Маркеры нарушения проницаемости кишечного барьера в анализе кала

**Зонулин.** Результаты отдельных исследований подтверждено, что содержание зонулина в кале повышено у пациентов с ВЗК [21]. Доказательная база для данного метода исследования проницаемости кишечного барьера ЖКТ более ограничена, по сравнению с методами изучения уровня зонулина сыворотки и плазмы крови.

**$\alpha 1$ -антитрипсин.**  $\alpha 1$ -антитрипсин в норме выделяется в неизменном виде с калом, однако при повышении проницаемости кишечного барьера ЖКТ происходит повышение его потери, и уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина в кале повышается [22]. Нормальным стандартизированным уровнем белка в кале, определяемым методом иммуноферментного анализа, является показатель  $< 250$  мг/л. Данное исследование применяется в клинической практике.

### Резюме

- Существуют прямые и непрямые (косвенные) методы оценки проницаемости эпителиальных барьеров.
- Прямые методы отражают непосредственную способность эпителиальных стенок к переносу определенных веществ.
- Косвенные методы позволяют оценить уровень экспрессии отдельных компонентов, её формирующих.
- Большая часть методов исследования проницаемости применяется только в научных исследованиях.
- Функциональный прямой неинвазивный тест “лактолоза/маннитол” может рассматриваться в качестве одного из основных методов изучения проницаемости кишечного барьера в клинической практике.

## Литература/References

1. Thomson A, Smart K, Somerville MS, et al. The Ussing chamber system for measuring intestinal permeability in health and disease. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):98.
2. Xu P, Elamin E, Elizalde M, et al. Modulation of Intestinal Epithelial Permeability by Plasma from Patients with Crohn's Disease in a Three-dimensional Cell Culture Model. *Scientific Reports.* 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-018-38322-8.
3. Wang L, Llorente C, Hartmann P, et al. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *Journal of Immunological Methods.* 2015;421:44-53. doi:10.1016/j.jim.2014.12.015.
4. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut.* 2012;62(8):1160-8. doi:10.1136/gutjnl-2012-302093.
5. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2017;1397(1):66-79. doi:10.1111/nyas.13360.
6. Del Valle-Pinero AY, Van Deventer HE, Fourie NH, et al. Gastrointestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome assessed using a four probe permeability solution. *Clinica Chimica Acta.* 2013;418:97-101. doi:10.1016/j.cca.2012.12.032.
7. Woting A, Blaut M. Small Intestinal Permeability and Gut-Transit Time Determined with Low and High Molecular Weight Fluorescein Isothiocyanate-Dextrans in C3H Mice. *Nutrients.* 2018;10(6):685. doi:10.3390/nu10060685.
8. Von Martels JZH, Bourgonje AR, Harmsen HJM, et al. Assessing intestinal permeability in Crohn's disease patients using orally administered <sup>52</sup>Cr-EDTA. *PLOS ONE.* 2019;14(2): e0211973. doi:10.1371/journal.pone.0211973.
9. van Wijck K, Bessems BA, van Eijk HM, et al. Polyethylene glycol versus dual sugar assay for gastrointestinal permeability analysis: is it time to choose? *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2012;5:139-50. doi:10.2147/ceg.s31799.
10. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-69. doi:10.12688/f1000research.20510.1.
11. Singh P, Silvester J, Chen X, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterology Journal.* 2019;205064061982641. doi:10.1177/2050640619826419.
12. Linsalata M, Riezzo G, D'Attoma B, et al. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterology.* 2018;18(1). doi:10.1186/s12876-018-0888-6.
13. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2011;17(2):E23-E25. doi:10.1002/ibd.21588.
14. Meng Y, Zhang Y, Liu M, et al. Evaluating Intestinal Permeability by Measuring Plasma Endotoxin and Diamine Oxidase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with High-dose Methotrexate. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(3):387-92. doi:10.2174/1871520615666150812125955.
15. Maric S, Flüchter P, Guglielmetti LC, et al. Plasma citrulline correlates with basolateral amino acid transporter LAT4 expression in human small intestine. *Clin Nutr.* 2020. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.003.
16. Uzzan M, Soudan D, Peoch K, et al. Patients with COVID-19 present with low plasma citrulline concentrations that associate with systemic inflammation and gastrointestinal symptoms. *Digestive and Liver Disease.* 2020. doi:10.1016/j.dld.2020.06.042.
17. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, et al. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(5):388-97.
18. De Bruyn M, Arijis I, De Hertogh G, et al. Serum Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin and Matrix Metalloproteinase-9 Complex as a Surrogate Marker for Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(12):1079-87.
19. Schoultz I, Keita ÁV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. doi:10.3390/cells9081909.
20. Yao YM, Yu Y, Wu Y, et al. Plasma D (-)-lactate as a new marker for diagnosis of acute intestinal injury following ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol.* 1997;3(4):225-7.
21. Malíčková K, Francová I, Lukáš M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Practical Laboratory Medicine.* 2017;9:39-44. doi:10.1016/j.plabm.2017.09.001.
22. Collins CB, Aherne CM, Ehrentauf SF, et al. Alpha-1-antitrypsin Therapy Ameliorates Acute Colitis and Chronic Murine Ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2013;1. doi:10.1097/mib.0b013e31829292aa.

### 3. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости и гастроэнтерологическая коморбидность

#### 3.1. СППС как ключевой физиологический механизм функционирования ЖКТ

##### 3.1.1. Механизмы преэпителиальной защиты

Слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ включает в себя три уровня защиты: преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный.

Преэпителиальный уровень представлен слоем слизи, продуцируемой бокаловидными клетками [1]. Слой слизи находится на поверхности эпителиального слоя на всем протяжении ЖКТ, толщина его зависит от локализации — минимальная

толщина определяется в желудке, максимальная — в толстой кишке. Структура слоя слизи также различается в зависимости от отделов ЖКТ — в тонкой кишке определяется только один слой, в желудке и толстой кишке слой слизи представлен плотно прикрепленным к поверхности эпителиоцитов внутренним, в котором происходит связывание питательных веществ, и более рыхлым внешним, в котором, в отличие от внутреннего, находятся бактериальные клетки [2].

Перистальтические волны постоянно перемещают слой слизи в дистальном направлении. Кроме того, экскретируемая бокаловидными клетками слизь постоянно обновляется, и, под действием

эндогенных протеаз в желудке и толстой кишке, из плотно прикрепленного внутреннего слоя превращается в менее плотный наружный слой.

**Основной структурный и функциональный компонент слизи** — муцины. В слое слизи находятся муцины, формирующие защитный гель над эпителиальными клетками (MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6), а также муцины, являющиеся частью гликокаликса эпителиоцитов (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17) и опосредованно принимающие участие в формировании иммунной реакции в ответ на взаимодействие микробиоты с эпителиальными клетками [3]. Экспрессия муцинов отличается в различных отделах ЖКТ. Так, в составе желудочной слизи в наибольшем количестве представлен MUC5AC, предохраняющий СО от воздействия соляной кислоты и пепсина [4]. Основным компонентом слоя слизи в тонкой и толстой кишке служит гелеобразующий муцин MUC2, который обеспечивает транспорт питательных веществ и содержит сайты прикрепления для компонентов бактериальных клеток. Наличие участков связывания для комменсальных и патогенных бактерий, обуславливает снижение адгезии бактерий к кишечному эпителию [5].

В целом, одна из основных функций слоя слизи — удержание бактериальных клеток и субстратов, находящихся в просвете кишки на расстоянии от поверхности эпителиальных клеток. Однако барьерная функция достаточно селективна. Из просвета ЖКТ через слизистый слой могут перемещаться молекулы размером  $<1$  кДа, а в обратном направлении поступают IgA, альбумин и другие белки значительно большего размера. Возможным механизмом такой селекции может быть взаимодействие вышеуказанных молекул с муцинами, что эквивалентно их растворению в слизи. Приводятся данные о том, что состав слизистого слоя меняется с возрастом, что может быть ассоциировано с изменением состава кишечной микробиоты. Нарушение состава и строения клеточной слизи, приводящее к нарушению ее барьерной функции, может создавать предпосылки для развития неспецифического воспаления в подлежащих тканях.

### 3.1.2. Комплекс TJ

На всём протяжении внутренняя поверхность ЖКТ покрыта эпителиальной выстилкой, строение которой различается в зависимости от основной функции органа. Тонкая кишка покрыта однослойным призматическим каёмчатым эпителием, состоящим из четырёх основных популяций клеток — столбчатые (цилиндрические) эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, клетки Панета (или экзокриноциты с ацидофильными гранулами), эндокриноциты, а также М-клетки, являющиеся модификацией столбчатых эпителиоцитов.

Источником образования этих популяций служат стволовые клетки, находящиеся на дне кишечных крипт. Внутренняя поверхность толстой кишки выстлана однослойным призматическим эпителием, состоящим из трёх основных видов клеток: цилиндрические (столбчатые) эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты и желудочно-кишечные эндокриноциты [6].

Эпителий кишечника выполняет две основные функции. Во-первых, он представляет собой барьер между содержимым кишечника и внутренней средой организма, во-вторых, функционирует как селективный фильтр, обеспечивающий возможность перемещения микроэлементов, электролитов и воды из просвета кишечника в кровяное русло. Избирательная проницаемость кишечного эпителия опосредована двумя путями: трансцеллюлярным/трансэпителиальным и парацеллюлярным. Трансцеллюлярная проницаемость связана с переносом растворённых веществ через эпителиальную клетку и преимущественно регулируется селективными транспортёрами для аминокислот, электролитов, КЖК и сахаров. Парацеллюлярная проницаемость обеспечивает транспорт через межэпителиальные промежутки и регулируется межклеточными комплексами, расположенными на стыке апикально-латеральной мембраны и по латеральной поверхности мембраны [7].

Соединительные комплексы, тесно связывающие эпителиальные клетки между собой, состоят из трех основных компонентов: TJ, AJs и десмосомы [8].

TJ — расположенные “верхушечно” соединительные комплексы, образующие кольцо вокруг эпителиальных клеток на границе между верхушечной и латеральной областями мембраны (запирающая зона, *zonula occludens*). Действуют в качестве селективного/полупроницаемого парацеллюлярного барьера, способствуя прохождению воды и электролитов через межклеточные пространства, и предотвращая транслокацию антигенов, микроорганизмов и их токсинов [9]. Кроме того, TJ ограничивают диффузию липидов и белков между апикальной и базолатеральной мембранами клетки, способствуя сохранению полярности клетки. TJ сформированы трансмембранными белками, такими как окклюдин, клаудины, JAMs и трицеллюлин.

Окклюдин — мембранный белок с двумя внеклеточными петлями, коротким цитоплазматическим N-концом и длинными цитоплазматическим C-концом. Регулирует транспорт маленьких гидрофильных молекул и прохождение нейтрофилов через эпителиальный слой.

Клаудины представляют собой мембранные белки с 4 гидрофобными трансмембранными доменами, 2 внеклеточными петлями, N- и C-концевыми цитоплазматическими доменами. Создают сеть внутримембранных фибрилл, которая опоясывает клет-

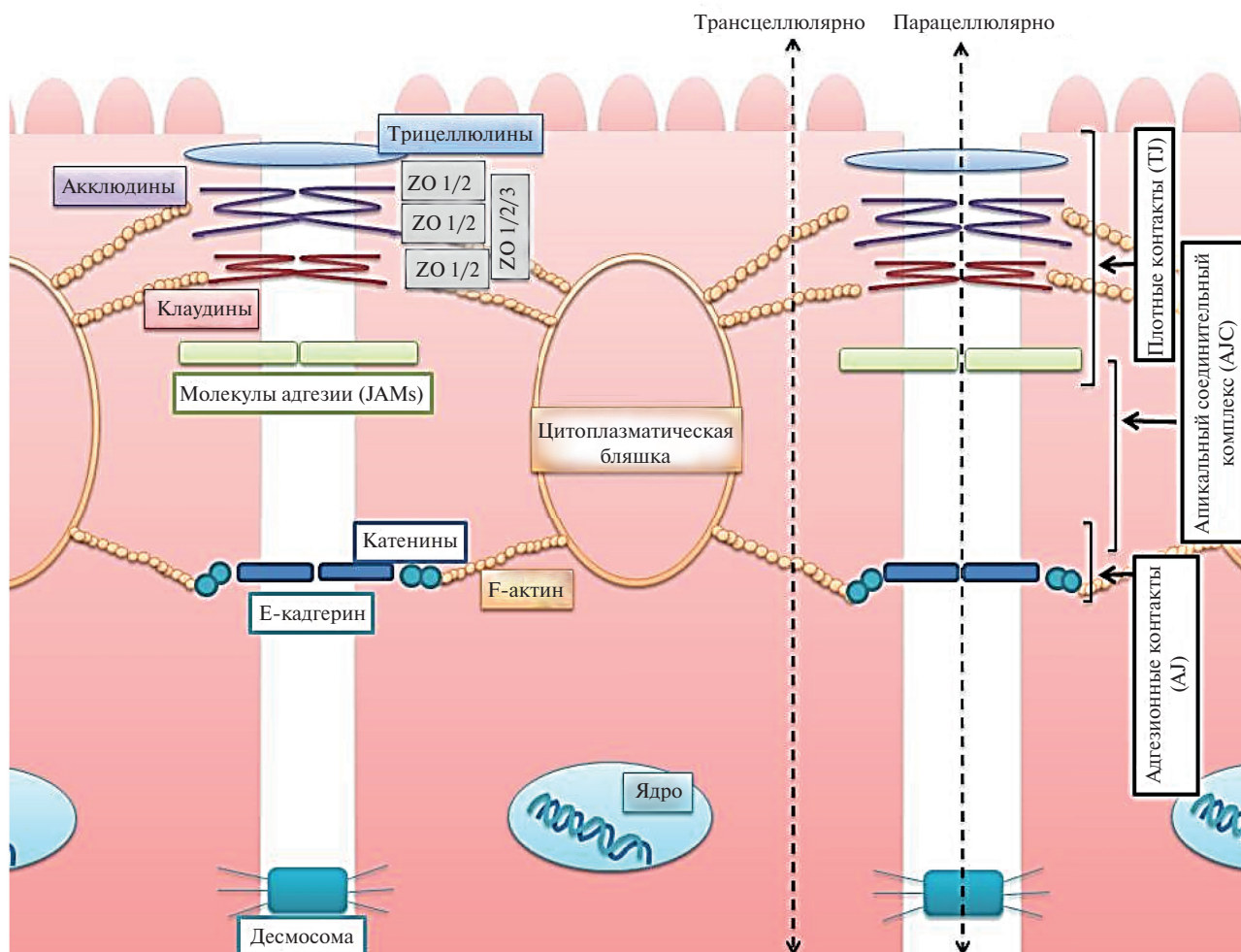


Рис. 14 Схема строения соединительных комплексов эпителиальных клеток кишечника [10].

ку, разделяет мембрану на апикальную и базолатеральную части, и играет основную роль в формировании барьерной функции системы TJ. В настоящее время описано 24 клаудина. Взаимодействие клаудин-клаудин между клетками может быть гомофильным и гетерофильным. Гомофильные взаимодействия были описаны у клаудинов 1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 14, 19. Гетерофильные взаимодействия более ограничены, и прежде всего, характерны для клаудина 3, который может взаимодействовать с клаудинами 1, 2 и 5. Полагается, что эти селективные взаимодействия объясняют разнообразие в формировании TJ и обеспечивают молекулярную основу тканеспецифичной гетерогенности барьерной функции. Получены данные, свидетельствующие о том, что клаудины 1, 3, 4, 5, 8 повышают барьерные свойства эпителия, клаудины 2, 10, 15 функционируют как парацеллюлярные селективные каналы для транспорта малых ионов, клаудин 2 выступает также как селективный канал для парацеллюлярного транспорта воды.

JAMs — мембранные белки, которые принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов. Эк-

прессируются несколькими типами клеток, в т.ч. эпителиальными и иммунными.

Трицеллюлин — трансмембранный белок, образующий барьер для макромолекул, не влияющий на транспорт ионов. Способствует укреплению контактов между тремя эпителиальными клетками, в отличие от клаудина, который действует между двумя клетками. Известно 4 изоформы трицеллюлина, из них наиболее изучена TRIC-a.

AJ, так же известные как *zonula adherens* (поясок сцепления), локализованы в точках контакта между клетками на латеральной мембране, образуются в результате взаимодействия трансмембранных белков (Е-кадгерина), внутриклеточных белков-адаптеров (катенины) и цитоскелета.

Е-кадгерина (кальций-зависимые молекулы адгезии) трансмембранные гликопротеины, у которых С-конец расположен внутриклеточно, а N-конец — вне клетки. Внеклеточный домен образует связи с кадгеринами соседних клеток, способствуя адгезии между ними. Внутриклеточный домен содержит катенин-связывающий домен, который взаимодействует с катенинами (p120-

катенин,  $\beta$ -катенин и  $\alpha$ -катенин) и цитоплазматическими белками.

Катенины ассоциированы с белками цитоскелета (F-актином). Кадгерин — катениновые комплексы важны не только для соединения соседних клеток друг с другом, но также для поддержания полярности клеток, регуляции эпителиальной миграции и пролиферации.

Адгезионные контакты расположены под TJ, участвуют в межклеточной адгезии и обеспечении обмена информации между клетками. Оба этих контакта, известные как апикальный соединительный комплекс (Apical Junction Complex (AJC)), связаны с актиновым цитоскелетом клетки, представляющим собой сложную структуру белковых нитей, находящихся в цитозоле, и способствующим поддержанию структуры всех эукариотических клеток.

Десмосомы — межклеточные контакты, обеспечивающие прочное соединение клеток и стабилизацию архитектуры ткани (рисунок 14).

Равновесие в экспрессии белков, формирующих соединительные структуры между эпителиоцитами, способствует правильной их сборке и функционированию, в то время как несбалансированная экспрессия приводит к нарушению функции межэпителиальных соединений и повышению проницаемости кишечного барьера [11].

### 3.1.3. Субэпителиальная защита

Эпителиальные клетки располагаются на базальной мембране, которая формируется в результате деятельности как клеток эпителия, так и подлежащей соединительной ткани. Базальная мембрана выполняет ряд функций: механическую (прикрепительную), трофическую, барьерную (избирательный транспорт веществ), регенераторную и ограничивает возможность инвазивного роста эпителия. Собственная пластинка СО, отделённая от эпителия базальной мембраной, представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой располагаются кровеносные, лимфатические сосуды, нервные окончания, а также клетки иннатной (макрофаги, моноциты, дендритные клетки, лимфоциты и нейтрофилы) и адаптивной (Т- и В-лимфоциты) иммунной системы [12].

Субэпителиальная защита обеспечивает достаточную регенераторную способность слоя слизи и эпителиального слоя за счет адекватного кровотока. Однако достаточно часто под воздействием целого ряда причин, как внешних, например, пребывание в среде с низким парциальным давлением кислорода, так и внутренних (атеросклероз, тромбоз, спазм сосудов) развивается дефицит кровообращения в собственной пластинке СО, и, как следствие — ишемия эпителиоцитов. Изменения, которые развиваются в тканях в условии ишемии, в зависимости от ее глубины и длительности, могут

приводить к внутриклеточным повреждениям или глубоким деструктивным процессам, нарушающих основные функции клеток [13].

### 3.1.4. Простагландины и цитопротекция

Арахидоновая кислота, предшественник простагландинов (PG), находится в клетках в составе фосфолипидов мембран. Под воздействием внешних факторов активируются фосфолипазы, в частности, фосфолипаза А<sub>2</sub>, при помощи которой происходит высвобождение арахидоновой кислоты из состава мембраны. Метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды) синтезируются с участием двух основных классов ферментов: циклооксигеназ СОХ-1 и СОХ-2 (PG), и липоксигеназ (лейкотриены и липоксины).

PG продуцируются в основном тучными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками. В соответствии со структурными свойствами PG распределяются на группы и кодируются буквами — PGD, PGE, PGF, PGG, PGH и др.), при этом подстрочный номер (например, 1, 2) — указывает на двойные связи в структуре молекулы. Самые важные среди них — PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>, PGI<sub>2</sub> и тромбосан А<sub>2</sub>, каждый из которых образуется при действии специфического фермента на предшественника, во время передачи сигнала. Влияние на функции слизисто-эпителиального барьера описано у PGE<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub>.

Простагландин Е<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) стимулирует пролиферацию эпителиоцитов тонкой кишки и увеличивает плотность слизистого слоя. Экспрессия PGE<sub>2</sub> в СО кишечника снижается при отсутствии кишечной микробиоты, но восстанавливается при введении ЛПС клеточной стенки грам(-) бактерий [14]. Синтезированный PGE<sub>2</sub> взаимодействует с различными подтипами простагландиновых рецепторов — EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> и EP<sub>4</sub>. Приводятся данные о том, что активация того или иного подтипа данных рецепторов может оказывать прямо противоположные биологические эффекты. Было показано также, что при различных заболеваниях ЖКТ соотношение данных подтипов рецепторов может быть различным [15, 16]. EP<sub>2</sub> — наиболее важный подтип рецепторов, который экспрессирован в ЖКТ человека. Исследования, выполненные на различных животных моделях, предполагают реализацию цитопротективного эффекта при взаимодействии PGE<sub>2</sub> с рецептором EP<sub>2</sub>.

Простагландин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) синтезируется в эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках и фибробластах. Рецепторы PGI<sub>2</sub> экспрессированы в ткани почек, печени, легких и сердца, в связи с чем основные эффекты, такие как уменьшение сосудистого и мышечного спазма, снижение агрегации тромбоцитов, пролиферации фибробластов и адгезии лейкоцитов реализуются, в основном,

в этих органах [17]. Кроме того, рецепторы PGI<sub>2</sub> экспрессированы на клеточных мембранах макрофагов, дендритных клеток, Т регуляторных лимфоцитов и нейтрофилов, что предполагает протективное влияние данного PG при формировании иммуноопосредованного воспаления, однако данный механизм действия требует дополнительного изучения. Назначение синтетических аналогов PGI<sub>2</sub> эффективно при легочной гипертензии, окклюзионной болезни периферических артерий, сосудистых осложнениях СД [18].

### 3.1.5. Иммунная система и цитопротекция

Изменение структуры слоя слизи, нарушение экспрессии белков, формирующих TJ, неадекватный кровоток в собственной пластинке СО как в виде изолированных нарушений, так и в их совокупности может обуславливать повышенную миграцию патогенных молекул из просвета кишки в собственную пластинку СО, что приводит к активации иммунного ответа, формированию воспалительных изменений, висцеральной и центральной гиперчувствительности, нарушению моторики и эмоциональным расстройствам. Так, при нарушении целостности кишечного барьера, например, у пациентов с СРК, определяется усиление инфильтрации СО тонкой и толстой кишки тучными клетками, расположенными вблизи нервных волокон, при этом количество клеток коррелирует с выраженностью симптомов заболевания [19–21]. Считается, что тучные клетки являются ключевыми в изменении функции иммунной системы и возникновении воспалительных из-

менений в СО кишечника. При их дегрануляции происходит высвобождение биологически активных веществ (гистамин, серотонин, протеазы), что приводит к активации различных субпопуляций лимфоцитов и нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов [22]. Данные изменения приводят к снижению порога возбудимости ноцицепторов и возникновению висцеральной гиперчувствительности [23]. Кроме того, имеются данные о том, что триптазы, высвобождаемые при дегрануляции тучных клеток, снижают экспрессию белков TJ между эпителиоцитами кишечника [24]. При продолжительной и интенсивной стимуляции нейроны спинномозгового ганглия и заднего рога спинного мозга становятся гипервозбудимыми, в них появляются участки аномальной активности [25], что приводит к увеличению интенсивности сигнала, передающегося в структуры головного мозга — переднюю поясную кору, соматосенсорную и префронтальную кору [26], — формируется центральная гиперчувствительность и нарушение моторики ЖКТ. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера и повышение экспрессии провоспалительных цитокинов может инициировать патофизиологические процессы, способствующие развитию эмоциональных нарушений [27, 28].

Немаловажным является тот факт, что состав кишечной микробиоты вносит значительный вклад в поддержание целостности слизисто-эпителиального барьера ЖКТ за счет регуляции толщины слоя слизи и ее состава, а также повышения экспрессии белков, формирующих TJ [29].

#### Резюме

- Слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ включает в себя три уровня защиты: преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный.
- Состав кишечной микробиоты вносит значительный вклад в поддержание целостности слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.
- Нарушение функции кишечного барьера ЖКТ на любом из его уровней является предрасполагающим фактором к развитию воспалительного иммунного ответа.

## Литература/References

1. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev.* 2014;260(1):8-20.
2. Bjoern O Schroeder. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(1):3-12. doi:10.1093/gastro/goy052.
3. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:321-35.
4. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson G. C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2013;10(6):352-61.
5. Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* 2015;16(2):164-77.
6. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362-81.
7. Irudayanathan FJ, Nangia S. Paracellular Gatekeeping: What Does It Take for an Ion to Pass Through a Tight Junction Pore? *Langmuir.* 2020;36(24):6757-64. doi:10.1021/acs.langmuir.0c00877.
8. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:3-20. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.038.
9. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2016;17(9):564-80. doi:10.1038/nrm.2016.80.
10. Poluektova EA, Lyashenko OS, Korolev AV, et al. Mechanisms that ensure the interaction of bacterial cells with the host



- body, and their violation in patients with inflammatory bowel diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014;24(5):42-53. (In Russ.) Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Королев А. В. и др. Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(5):42-53.
11. Lechuga S, Ivanov AI. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: quest for new molecules and mechanisms. BiochimBiophysActa. 2017;1864(7):1183-94. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.03.007.
  12. Ivashkin VT. Basic concepts and provisions of fundamental immunology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2008;18(4):4-13. (In Russ.) Ивашкин В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008;18(4):4-13.
  13. Shevchenko YuL, Borshchev GG. Stimulation of angiogenesis by endogenous growth factors. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2018;13(3):96-102. (In Russ.) Шевченко Ю. Л., Борщев Г. Г. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018;13(3):96-102.
  14. Zhang HY, Wang F, Chen X, et al. Dual roles of commensal bacteria after intestinal ischemia and reperfusion. Pediatr Surg Int. 2020;36(1):81-91. doi:10.1007/s00383-019-04555-5.
  15. Shoji Y, Takahashi M, Kitamura T, et al. Downregulation of prostaglandin E receptor subtype EP3 during colon cancer development. Gut. 2004;53:1151-8.
  16. Sonoshita M, Takaku K, Sasaki N, et al. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in Apc(Delta 716) knockout mice. Nat Med. 2001;7:1048-51.
  17. Dorris SL, Peebles RS. PGI2 as a regulator of inflammatory diseases. Mediators Inflamm. 2012;2012:926968.
  18. Lau KE, Lui F. Physiology, Prostaglandin I2. 2020 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32965944.
  19. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes. 2016;7(5):365-83. doi:10.1080/19490976.2016.1218585.
  20. Casado-Bedmar M, Keita ÅV. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13:1756284820910630. doi:10.1177/1756284820910630.
  21. Bednarska O, Walter SA, Casado-Bedmar M, et al. Vasoactive Intestinal Polypeptide and Mast Cells Regulate Increased Passage of Colonic Bacteria in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2017;153(4):948-60.e3.
  22. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16014. doi:10.1038/nrdp.2016.14.
  23. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. Gut. 2016;65:155-68. doi:10.1136/gutjnl-2015-309151.
  24. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(2):133-46. doi:10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
  25. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. A. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(4):e272-82.
  26. Rao SSC. Brain and Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome: New Paradigms and New Understandings. Current Gastroenterology Reports. 2014;16(4). doi:10.1007/s11894-014-0379-z.
  27. Ivashkin VT, Ivashkin KV. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(5):11-9. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(5):11-9. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-9.
  28. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. J Affect Disord. 2012;141(1):55-62.
  29. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell Mol Life Sci. 2019;76(3):473-93.

## 3.2. Факторы агрессии и защиты СО ЖКТ в свете концепции “Весы Шея”

В 1957г была опубликована знаменитая статья профессоров Shay H и Sun DC, в которой впервые сформулирована концепция, позднее названная “Весы Шея” [1]. В соответствии с данной концепцией, заболевания пищеварительной системы являются следствием дисбаланса между “факторами агрессии” и “факторами защиты”. За прошедшие более чем 60 лет, наши знания об агрессивных и протективных механизмах существенно обогатились. Тем не менее, следует признать, что, в концептуальном плане теория “Весы Шея” не потеряла своей актуальности. И, рассматриваемая в данном Консенсусе, парадигма СПЭП может рассматриваться в качестве теории, развивающей концепцию “Весы Шея”.

### 3.2.1. Микробиота и СПЭС

Как было показано выше, состояние кишечного барьера тесно связано с количественным и качественным составом кишечной микробиоты. Большинство факторов окружающей среды, нарушающих его функцию, влияет также на микробный состав кишечника. Нарушение состава микробиоты человека является значимым фактором, который может вызывать как патологическое повышение проницаемости СО ЖКТ, так и способствовать поддержанию целостности слизисто-эпителиального барьера ЖКТ. Например, показана способность микроорганизмов, таких как *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus spp.* регулировать толщину слоя слизи и ее состав [2]. Кроме того, продуцируемые бактериями КЖК повышают экспрессию клаудинов 3, 4 и окклюдина, а полиа-

мины (путресцин, спермидин, спермин) повышают экспрессию E-кадгерина и белка ZO-1. В ходе ряда исследований было показано, что пробиотические штаммы родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* также способствуют поддержанию целостности кишечного барьера и уменьшению БТ [3-5].

### 3.2.2. Психоэмоциональный стресс

Установлено, что проницаемость слизисто-эпителиального барьера нарушается под влиянием острого психоэмоционального стресса, что сопряжено с дегрануляцией тучных клеток в условиях повышения активности гипоталамо-гипофизарной системы, в регуляции функционирования которой микробиота принимает активное участие [6-7]. Кроме того, приводятся данные о том, что изменение состава микробиоты влияет на выработку энтероэндокринными клетками галанина и грелина — пептидов, участвующих в регуляции ответа на стресс за счет изменения секреции кортикотропного релизинг-гормона, аденокортикотропного гормона и глюкокортикоидов [8].

### 3.2.3. Особенности рациона и СППС

Известно также, что диета с высоким содержанием жиров — потенциальный индуктор кишечного дисбиоза. В исследовании Sugimura N, et al. (2019), было показано, что у грызунов, находившихся в течение 8 нед. на высокожировом рационе, достоверно снижалась популяция *Bifidobacterium spp.* и достоверно увеличивалась кишечная проницаемость, о чем свидетельствовало повышение уровня ЛПС в сыворотке крови, снижение экспрессии белков ZO-1, окклюдина и повышение экспрессии мРНК ИЛ-17А в тонкой кишке [9].

### 3.2.4. Пищевая токсикоинфекция

У части пациентов (32%) после перенесенной пищевой токсикоинфекции развивается СРК, преимущественно с преобладанием диареи, причем риск развития заболевания после перенесенного бактериального гастроэнтерита выше, чем после вирусного [10]. Данная последовательность событий предполагает формирование нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера, что патогномично для данной группы пациентов [11].

### 3.2.5. Влияние лекарственных препаратов на микробиоту и кишечный барьер

Несколько классов широко применяемых лекарственных препаратов оказывают повреждающее действие на СО на всем протяжении ЖКТ. Данные повреждения могут сопровождаться клиническими симптомами, или быть бессимптомными, и выявляться только при гистологическом исследовании образцов СО. Большее количество подобных по-

бочных эффектов (20-40%) реализуется в тонкой кишке, что объясняется сохранением концентрации активного вещества, принятого *per os*, высокой метаболической активностью клеток и разнообразием состава микробиоты. Достаточно часто нежелательные эффекты оказываются опосредованными влиянием на микробный состав, даже у препаратов, которые, казалось бы, его не определяют [12]. Кишечная микробиота, в свою очередь, оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику назначаемых препаратов, и опосредует большинство функций ЖКТ, например, моторика, чувствительность и состояние слизисто-эпителиального барьера.

**Ингибиторы протонной помпы (ИПП)**, эффективный и широко назначаемый класс лекарственных препаратов, при долговременном применении обладают потенциальными побочными эффектами [13]. Почти во всех исследованиях подтверждается снижение диверсификации микробиоты даже после коротких курсов ИПП [14]. Во время лечения отмечается достоверное изменение состава кишечной микробиоты, ассоциированное с высокой вероятностью развития инфекции *C. difficile* (увеличение количества *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae*, снижение количества *Clostridiales*) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) (увеличение *Micrococcaceae* и *Staphylococcaceae*). Развитие данных состояний в дальнейшем приводит к нарушению функции кишечного барьера.

**Препараты для химиотерапии.** Примерно у 5-10% пациентов, получающих химиотерапию (наиболее изучен препарат фторурацил) развиваются эрозивные или эрозивно-язвенные повреждения СО ЖКТ, осложнение, существенно снижающее качество жизни пациентов. Диарея, как одно из проявлений данного состояния, связана не только с формированием структурных изменений СО тонкой и толстой кишки, но и с изменением состава кишечной микробиоты (снижение количества *Bifidobacterium*, *Clostridium* кластера XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii*; и повышение количества *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides*).

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).** 40-75% осложнений при назначении НПВП связаны с повреждением слизисто-эпителиального барьера ЖКТ [15, 16]. Патогенез повреждения тонкой кишки при приеме НПВП окончательно не ясен. НПВП-индуцированное снижение синтеза РГ в СО на протяжении всего ЖКТ безусловно играет важную роль, но есть и другие факторы, которые усугубляют её повреждение. Современные концепции фокусируются главным образом на изменении микробиоты и последующей активации иммунного ответа [17]. Согласно данным проведенных исследований, антимикробные препараты могут, в определенной степени, предот-

вратить развитие НПВП-ассоциированной энтеропатии, что подтверждает патогенетическую роль кишечной микробиоты в ее возникновении [18].

Однако не все группы препаратов, нарушающие проницаемость слизисто-эпителиального барьера, оказывают свое негативное влияние на проницаемость через влияние на состав кишечной микробиоты. Так, прием препаратов железа вызывает эрозивные повреждения СО ЖКТ у 30-70% пациентов, что, вероятнее всего, связано с прямым токсичным эффектом неабсорбированного железа [19]. Прием препаратов золота, доказавших свою эффективность в лечении ревматоидного артрита, приводит к нарушению проницаемости слизисто-эпителиального барьера, потере белка и нарушению моторики (диарее). Наиболее частое осложнение избыточного приема препаратов калия (калия хлорид) — нарушение ритма сердца и эрозивные поражения тонкой кишки. Предполагаемый риск (40-50 случаев на 10 тыс. пациенто-лет) был расчи-

тан для таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Причина эрозивных повреждений ЖКТ кроется, вероятнее всего, в развитии вазоконстрикции и ишемическом повреждении СО.

### 3.2.6. Ожирение

Нарушение проницаемости кишечного барьера, изменение состава кишечной микробиоты, изменение цитокинового профиля и воспаление кишечной стенки низкой степени активности — основные патогенетические пути формирования ожирения. Кроме того, схожие изменения микробного состава кишки и кишечной проницаемости определяются у пациентов с колоректальным раком. Причем, по данным эпидемиологических исследований, риск развития колоректального рака у пациентов с ожирением возрастает в 1,2-2 раза, а среди пациентов с установленным диагнозом колоректального рака 14-35% больных страдают ожирением [20, 21].

#### Резюме

- К нарушению проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ может приводить множество факторов, среди которых находятся такие как психоэмоциональный стресс, прием лекарственных препаратов различных групп, ожирение, перенесенная пищевая токсикоинфекция.
- Большое количество факторов окружающей среды, которые оказывают негативное влияние на проницаемость слизисто-эпителиального барьера, нарушают микробный состав кишечника.
- Нарушение проницаемости кишечного барьера, и, в большей части случаев ассоциированное с ним изменение состава кишечной микробиоты, достаточно широко распространенные состояния, требующие самого пристального внимания и коррекции.

## Литература/References

1. Sun DC, Shay H Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. *J Appl Physiol.* 1957;11(2):148-54. doi:10.1152/jappl.1957.11.2.148.
2. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473-93.
3. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341-52. doi:10.1038/nri.2016.42.
4. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(11):1885-95.
5. Ahl D, Liu H, Schreiber O, et al. Lactobacillus reuteri increases mucus thickness and ameliorates dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Acta Physiol (Oxf).* 2016;217(4):300-10.
6. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut.* 2014;63(8):1293-9. doi:10.1136/gutjnl-2013-305690.
7. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(1):G52-G62. doi:10.1152/ajpgi.00338.2016.
8. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016;4:23-33. doi:10.1016/j.ynstr.2016.03.001.
9. Sugimura N, Otani K, Watanabe T, et al. High-fat diet-mediated dysbiosis exacerbates NSAID-induced small intestinal damage through the induction of interleukin-17A. *Sci Rep.* 2019;9(1):16796. doi:10.1038/s41598-019-52980-2.
10. Ghoshal UC, Ranjan PJ. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 3:94-101. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06643.x.
11. D'Antongiovanni V, Pellegrini C, Fornai M, et al. Intestinal epithelial barrier and neuromuscular compartment in health and disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(14):1564-79. doi:10.3748/wjg.v26.i14.1564.
12. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of nonantibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018;555:623-8. doi:10.1038/nature25979.
13. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14:179.
14. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8:351-8.
15. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology.* 2003;124:288-92.
16. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005;128:1172-8.

17. Pellegrini C, Antonioli L, Lopez-Castejon G, et al. Canonical and non-canonical activation of NLRP3 inflammasome at the crossroad between immune tolerance and intestinal inflammation. *Front Immunol.* 2017;8:36.
18. lackler RW, Gemici B, Manko A, et al. NSAIDgastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;19:11-6.
19. Nchito M, Friis H, Michaelsen KF, et al. Iron supplementation increases small intestine permeability in primary school-children in Lusaka, Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:791-4.
20. Gasmi A, Mujawdiya PK, Pivina L, et al. Relationship between gut microbiota, gut hyperpermeability, and obesity *Curr Med Chem.* 2020. doi:10.2174/0929867327666200721160313.
21. Sánchez-Alcoholado L, Ordóñez R, Otero A, et al. Gut Microbiota-Mediated Inflammation and Gut Permeability in Patients with Obesity and Colorectal Cancer *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):E6782. doi:10.3390/ijms21186782.

### 3.3. СИБР и повышенная проницаемость слизистой оболочки

СИБР в тонкой кишке (SIBO — Small intestine bacterial overgrowth) и его последствия были описаны Naele G в 1972г [1]. В норме, в тонкой кишке, за исключением терминального отдела, содержание бактерий не превышает  $10^5$  КОЕ/мл. Однако существует мнение, что диагноз СИБР может быть установлен даже при более низких значениях данного показателя ( $>10^3$  КОЕ/мл), если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями [2]. Основные факторы, препятствующие формированию СИБР — сохраненная продукция соляной кислоты, пропульсивная способность ЖКТ, адекватный иммунный ответ, функционирующий илеоцекальный клапан и бактерицидное действие ЖК [3].

СИБР диагностируется более чем у трети пациентов с СРК [4], у 22,3% больных с ВЗК [5], у 40,8% пациентов с ЦП [6], у 42% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [7], у 17% пациентов с ожирением [8], утяжеляя течение данных заболеваний, и у 50% лиц старше 75 лет [9]. В группе здоровых лиц СИБР встречается в 2,5-22% случаев. Клинически данное состояние может проявляться вздутием живота, нарушением частоты и консистенции стула, болью в животе, похуданием, признаками дефицита витаминов и микроэлементов.

Как было показано выше, в физиологических условиях, при сохраненной функции преэпителиального и эпителиального уровней защиты, небольшое количество бактерий, их метаболитов и компонентов клеточных стенок проникает в собственную пластинку СО, где, вступив в контакт с клетками иммунной системы, приводит к развитию низкоуровневого воспаления, которое призвано ограничить дальнейшее проникновение микроорганизмов. Это состояние можно определить, как физиологическая БТ.

Нарушение функции кишечного барьера на преэпителиальном и эпителиальном уровнях может привести к массивному поступлению бактерий и их компонентов в собственную пластинку СО кишечника и развитию патологической БТ — миграции бактерий из кишечного содержимого во внутреннюю среду организма: вглубь стенки кишечника через серозную оболочку в перитоне-

альную жидкость, с лимфой в мезентериальные лимфатические узлы, с кровью по портальной системе в печень. Клетки иннатной и адаптивной иммунной системы мезенериальных лимфатических узлов, печени и брюшины служат еще одним барьером на пути распространения бактериальных клеток, преодолев который, кишечные бактерии и их компоненты попадают в системный кровоток.

При наличии СИБР формируются предпосылки для развития патологической БТ, поскольку эпителий тонкой кишки, который в физиологических условиях контактирует с небольшим количеством микроорганизмов, недостаточно приспособлен к сдерживанию той массы бактерий, которая попадает в его просвет при развитии данного состояния. Кроме того, бактериальные клетки, заселяющие тонкую кишку при формировании СИБР, представлены в основном грамотрицательными факультативными анаэробами из семейства кишечных бактерий (кишечная палочка, энтеробактер, клебсиелла, цитробактер, синегнойная палочка, шигеллы и др.), что может приводить к еще большему нарушению функции преэпителиального и эпителиального компонентов кишечного барьера и, как следствие, к развитию патологической, массивной БТ.

Проникнув во внутреннюю среду организма, бактерии и их компоненты начинают взаимодействовать с клетками иммунной системы. В соответствии с современной концепцией иммунного ответа, иммунная система состоит из иннатной (от англ. “innate” — “врожденная”) и адаптивной. Иннатная иммунная система филогенетически более древняя и реагирует на консервативные компоненты микроорганизмов, т.е. такие, которые мало отличаются от вида к виду. К таким структурам, именуемым в англоязычной литературе “связанными с патогеном молекулярными паттернами” (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), относятся компоненты клеточной стенки бактерий (ЛПС, пептидогликан, тейхоевые кислоты и прочие), белок жгутиков флагеллин и др. Клетки иннатной иммунной системы, являющиеся в большинстве своем фагоцитами, несут на своей поверхности рецепторы, распознающие паттерны бактерий, представленные, в т.ч. TLR. Активаци-

ция TLR4 приводит к транслокации NF-κB в ядро клетки. Это увеличивает продукцию мононуклеарами провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1, -6 и других, обладающих плеiotропными

эффектами, среди которых многократное усиление образования гепатоцитами С-реактивного белка (СРБ), который служит одним из маркеров системного воспаления.

#### Резюме

- СИБР представляет собой патологическую бактериальную колонизацию тонкой кишки  $>10^5$  КОЕ/мл со сдвигом бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов.
- Основные факторы, препятствующие формированию СИБР — сохраненная продукция соляной кислоты, пропульсивная способность ЖКТ, адекватный иммунный ответ, функционирующий илеоцекальный клапан и бактерицидное действие ЖК.
- Бактериальные клетки, заселяющие тонкую кишку при формировании СИБР представлены в основном грамотрицательными факультативными анаэробами, что может приводить к нарушению функции презептимального и эпителиального компонентов кишечного барьера.
- Нарушение функции кишечного барьера в тонкой кишке сопровождается массивным поступлением бактерий и их компонентов в собственную пластинку СО кишечника, развитием патологической БТ — миграции бактерий из кишечного содержимого во внутреннюю среду организма и формированию системного воспаления, что может приводить к еще большему нарушению функции презептимального и эпителиального компонентов барьера.

## Литература/References

1. Neale G, Gompertz D, Schonsby H, et al. The metabolic and nutritional consequences of bacterial overgrowth in the small intestine. *Am J Clin Nutr.* 1972;25:1409-17.
2. Kucheryavy YuA, Oganessian TS. Syndrome of excessive bacterial growth. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;5:63-8. (In Russ.) Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Синдром избыточного бактериального роста. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;5:63-8.
3. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2978-90. doi:10.3748/wjg.v16.i24.2978.
4. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):807.
5. Shah A, Morrison M, Burger D, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):624-35. doi:10.1111/apt.15133.
6. Maslennikov R, Pavlov Ch, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2018;12(6):567-76. doi:10.1007/s12072-018-9898-2.
7. Fadeeva MV, Skhirtladze MR, Ivashkin VT. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine as a risk factor for ventricular tachycardia in chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(3):38-48. (In Russ.) Фадеева М. В., Схиртладзе М. Р., Ивашкин В. Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(3):38-48. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48.
8. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2978-90. doi:10.3748/wjg.v16.i24.2978.
9. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157-83.

### 3.4. Роль низкоуровневого воспаления в генезе повышенной проницаемости СО, у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ

Как будет показано в следующей главе, у пациентов, страдающих такими функциональными расстройствами пищеварительной системы как функциональная диспепсия (ФД) и СРК, определяется нарушение проницаемости кишечного барьера, следствием которого является развитие низкоуровневого воспаления кишечной стенки. При проведении стандартного эндоскопического исследования, у таких больных не обнаруживаются видимые изменения СО. Тем не менее, гистологическое исследование биоптатов доказывает наличие признаков неспецифического воспаления — лимфоцитарную

и эозинофильную инфильтрацию, увеличение содержания тучных клеток в СО.

Так, у пациентов с ФД отмечается увеличение количества эозинофилов [1], тучных клеток [2] и лимфоцитов [3] в биоптатах СО двенадцатиперстной кишки (12-ПК). Аналогичные данные об увеличении количества тучных клеток в СО кишки были получены у пациентов с СРК. Например, в исследовании Barbara G, et al. [4], в биоптатах СО толстой кишки у таких больных отмечалось достоверное увеличение площади СО, занимаемой тучными клетками, по сравнению с группой контроля. При этом, большая часть тучных клеток находилась в стадии дегрануляции. Также было установлено, что увеличение количества тучных клеток в ободочной кишке коррелировало с тяжестью симптомов

заболевания. Считается, что тучные клетки являются ключевыми в изменении функции иммунной системы и возникновении низкоуровневых воспалительных изменений в СО кишечника. При их дегрануляции происходит высвобождение биологически активных веществ (гистамин, серотонин, протеазы), что приводит к активации различных субпопуляций лимфоцитов и нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов [5].

Показано, что у пациентов с СРК отмечается повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α и снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови и СО кишечника [6, 7]. Данные изменения приводят к снижению порога возбудимости ноцицепторов и возникновению висцеральной гиперчувствительности [8, 9]. Кроме того, имеются данные о том, что триптазы, высвобождаемые при дегрануляции тучных клеток, снижают экспрессию белков TJ между эпителиоцитами кишечника [10]. Следствием висцеральной гиперчувствительности служит увели-

чение интенсивности электрического сигнала, следующего в дорсальные рога спинного мозга через задние корешки, и, далее, передающегося в структуры головного мозга — переднюю поясную кору, соматосенсорную и префронтальную кору [11]. Как следствие, происходит формирование, так называемой, центральной гиперчувствительности (сенситизации). Центральная сенситизация модулирует нарушения моторики ЖКТ, что проявляется клиническими симптомами ФД и СРК [12-14].

Таким образом, нарушенная барьерная функция слизисто-эпителиального барьера ЖКТ вследствие уменьшения экспрессии белков TJ и адгезионных молекул, ассоциированное с ней нарушение состава кишечной микробиоты, приводит к формированию низкоуровневых воспалительных изменений в кишечной стенке, центральной и периферической гиперчувствительности, нарушению моторики ЖКТ и возникновению симптомов ФД и СРК.

#### Резюме

- У пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ на фоне повышения проницаемости слизисто-эпителиального барьера и измененного состава микробиоты формируется низкоуровневое воспаление кишечной стенки.
- На фоне низкоуровневого воспаления кишечной стенки прогрессирует периферическая, а затем центральная сенситизация.
- Центральная сенситизация обуславливает нарушение моторики ЖКТ.
- Изменение чувствительности (периферическая, центральная сенситизация) и нарушение моторики приводят к возникновению симптомов заболевания.

#### Литература/References

1. Walker MM, Salehian SS, Murray CE, et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy — an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1229-36. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x.
2. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: ultrastructural evaluation of activation. *Gastroenterology.* 2015;148:S49.
3. Martinez C, Lobo B, Pigrau M, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut.* 2013;62:1160-8. doi:10.1136/gutjnl-2012-302093.
4. Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693-702. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.055.
5. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut.* 2016;65:155-68. doi:10.1136/gutjnl-2015-309151.
6. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine.* 2017;93:34-43.
7. Barbalho SM, Goulart RA, Araújo AC, et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):345-59. doi:10.1080/17474124.2019.1570137.
8. Casado-Bedmar M, Keita ÁV. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820910630. doi:10.1177/1756284820910630.
9. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):558-74.
10. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):133-46. doi:10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
11. Coss-Adame E, Rao SSC. Brain and Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome: New Paradigms and New Understandings. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(4). doi:10.1007/s11894-014-0379-z.
12. Ludidi S, Mujagic Z, Jonkers D, et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1104-11. doi:10.1111/nmo.12365.
13. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SIM, et al. Contributions of Pain Sensitivity and Colonic Motility to IBS Symptom Severity and Predominant Bowel Habits. *The American Journal of Gastroenterology.* 2018;103(10):2550-61. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x.
14. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, et al. In Functional Dyspepsia, Hypersensitivity to Postprandial Distention Correlates With Meal-Related Symptom Severity. *Gastroenterology.* 2013;145(3):566-73. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.018.

#### 4. Нарушения эпителиальной проницаемости при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта

Еще в семидесятые годы прошлого столетия, выдающийся отечественный интернист и гастроэнтеролог академик В. Х. Василенко, сформулировал следующее положение: “Функция без структуры немислима, структура без функции бессмысленна”. Прошедшие десятилетия подтвердили справедливость этой идеи. Накопленные знания о роли нарушений эпителиальной проницаемости и низкоуровневого воспаления при функциональных расстройствах пищеварительной системы делают сам термин “функциональные расстройства” достаточно условным. Недаром, в Римских критериях IV, предлагается, вместо словосочетания “функциональные расстройства ЖКТ”, использовать термин “расстройства церебро-интестинального взаимодействия” [1]. Представляется, что и данный термин не полностью отражает патогенетическую специфику этой группы нарушений. Кроме того, он, по сути, не является клиническим. Таким образом, можно признать, что представления о так называемых “функциональных расстройствах ЖКТ” претерпели существенную динамику. Но, поскольку в отечественной и зарубежной литературе термин “функциональные расстройства ЖКТ” продолжает широко использоваться, Экспертная группа данного Консенсуса также сочла возможным его применять.

##### 4.1. СПЭП и функциональная диспепсия

ФД является одним из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств ЖКТ. Ее распространенность, по литературным данным, колеблется от 11% до 29,2% [2]. Согласно Римским критериям IV, ФД определяется как комплекс следующих симптомов: боль и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, причиняющие беспокойство пациенту [3].

Выделяют три основных подтипа ФД с предполагаемой гетерогенной патофизиологией: постпрандиальный дистресс-синдром (PDS), эпигастральный болевой синдром (EPS) и подтип со смешанной симптоматикой PDS и EPS. В генезе ФД существенную роль играют нарушения моторики желудка (например, неадекватная фундальная аккомодация или нарушение антро-дуоденального перехода), феномен гиперсенситивности (низкий порог к ощущениям, связанным с повышенной чувствительностью к вздутию живота), низкоуровневое воспаление в слизистой желудка и 12-ПК. Имеются данные о роли генетических факторов, однако их значимость менее очевидна, чем при других функциональных желудочно-кишечных расстройствах, таких как СРК. Психиатрическая коморбидность, особенно

сти личности пациентов также могут иметь значение, хотя они не специфичны для ФД [4]

Важной особенностью ФД является отсутствие значимых нарушений при проведении рутинных клинических исследований [5]. Это относится к нарушениям моторики, сенсомоторной дисфункции, связанной с повышенной чувствительностью к механическим и химическим раздражителям, активации иммунной системы, повышенной эпителиальной проницаемости в СОЖ и 12-ПК, а также нарушениям вегетативной и кишечной нервной системы [6].

Наличие у пациентов с ФД СПЭП показано в ряде исследований. Наиболее изучены изменения экспрессии белков TJ. Так, у пациентов с ФД отмечается увеличение экспрессии клаудина 1 в СО 12-ПК [7], снижение экспрессии белков ZO-1 и окклюдина, белков адгезионных контактов E-кадгерина и  $\beta$ -катенина, а также десмоглина-2 — белка, образующего слой десмосом [8]. Клаудин 1, расположенный в наиболее поверхностном слое контактов, обладает барьерообразующими свойствами, и его повышение, сопровождающееся снижением уровня белков, участвующих в механическом формировании барьера, может являться компенсаторной реакцией на нарушение формирования каркаса на нижележащих уровнях [9].

Важное значение в патогенезе ФД, в настоящее время, придается 12-ПК [10, 11]. Соляная кислота играет определенную роль в патогенезе ФД, поскольку ингибиторы протонного насоса и антагонисты  $H_2$ -гистаминовых рецепторов эффективны в лечении пациентов с EPS. Lee K, et al. (2006) обнаружили, что вливание 0,1 N раствора соляной кислоты в 12-ПК вызывало проксимальную релаксацию желудка, повышенную чувствительность к растяжению желудка и ингибировало аккомодацию желудка к пище, что сопровождалось развитием симптомов диспепсии. Они также показали, что интрадуоденальный pH после приема пищи был достоверно ниже у пациентов с ФД, чем у здоровых лиц [12]. Установлено, что у пациентов с ФД ацидификация 12-ПК вызывала диспепсические симптомы [13]. При изучении pH в 12-ПК с помощью радиотелеметрии в течение 48 ч у пациентов с ФД и у здоровых лиц, показано, что, у пациентов с ФД, снижение pH в 12-ПК коррелировало с ранним насыщением [14]. При этом, степень выраженности диспепсических симптомов, вызванных прямым вливанием соляной кислоты в желудок, была значительно выше у пациентов с ФД, чем у здоровых лиц, что позволяет предположить, что соляная кислота играет существенную роль в развитии диспепсических симптомов у пациентов с ФД [15]. Эти данные подтверждают концепцию нарушения эпителиального барьера СОЖ и 12-ПК, сопровождающуюся обратной диффузией ионов водорода, как одной из причин развития диспепсии [16]. В пользу

данного представления свидетельствуют и результаты исследования Tamura A, et al. (2012), которые установили, что клаудин 18 желудочного типа в межклеточных контактах эпителия желудка препятствует обратной диффузии ионов водорода [17].

Как уже отмечалось выше, СПЭП, патогномичный для ФД, облигатно сочетается с низкоуровневым воспалением СО 12-ПК. Наличие воспалительного процесса подтверждает увеличение количества воспалительных клеток в СО или подслизистой оболочке, а также увеличение количества медиаторов, высвобождаемых этими клетками в ответ на стимуляцию. Повышенная проницаемость СО 12-ПК при ФД была подтверждена более низким трансэпителиальным электрическим сопротивлением и более высоким межклеточным прохождением флуоресцентно меченных молекул декстрана [18]. Экспрессия белков межклеточной адгезии, включая окклюдин,  $\beta$ -катенин, E-кадгерин, и десмосом (десмоглеин-2) также была значительно снижена и коррелировала с повышенной проницаемостью 12-ПК и низкоуровневыми воспалительными изменениями СО, увеличением количества тучных клеток и эозинофилов [19]. Исследования, с использованием измерения импеданса слизистой 12-ПК, показали более низкие значения у пациентов с ФД [20]. Значения импеданса СО положительно коррелировали с уровнем белка TJ 1 и имели отрицательную корреляционную связь с экспрессией тканевого ИЛ 1b, что указывает на роль воспаления слабой степени в дисфункции дуоденального барьера.

Характер местных и системных воспалительных изменений при ФД был уточнен в двух систематических обзорах [21, 22]. В обзор Burns G, et al. (2019) включены 7 исследований ФД. Проведенный анализ результатов исследований позволил сделать заключение, что при ФД наблюдается нарушение гомеостаза СО 12-ПК. В обзоре и метаанализе Du L, et al. (2018) критериям включения соответствовали тридцать семь исследований, включающих 1531 пациента с ФД и 904 здоровых лиц. Четырнадцать исследований были проведены в Азии (815 пациентов с ФД, 350 здоровых лиц), 13 в Европе (409 пациентов с ФД, 315 здоровых лиц), 4 в Южной Америке (99 с ФД, 65 здоровых лиц), 2 в Северной Америке (27 с ФД, 57 здоровых лиц) и 4 в Австралии (181 с ФД, 117 здоровых лиц). Кроме того, в 5 исследованиях оценивалась педиатрическая популяция (217 с ФД, 132 здоровых лиц). Четырнадцать исследований оценивали иммунологические изменения в желудке, 25 — в 12-ПК и 5 — в периферической крови.

Количество тучных клеток и эозинофилов в желудке было увеличено у пациентов с ФД в сравнении со здоровыми лицами. В 12-ПК количество тучных клеток ( $P=0,005$ ) и эозинофилов ( $P<0,001$ ) было увеличено у пациентов с ФД, по сравнению с контролем. При анализе подгрупп, повышенное количество эозинофилов в 12-ПК наблюдалось как при PDS ( $P=0,0002$ ), так и при EPS ( $P=0,0008$ ). Полученные данные позволили сделать заключение, что воспаление слабой степени в виде локальной инфильтрации иммунных клеток, особенно эозинофилов и тучных клеток являются типичными для пациентов с ФД.

Большой интерес представляет роль микробиоты в патогенезе ФД. В обзоре Tziatzios G, et al. (2020) приведены результаты 5 исследований микробиоты с использованием метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК у 70 пациентов с ФД в сравнении с 26 здоровыми лицами [23]. Выявлены различия микробиоты между пациентами с ФД и здоровыми людьми в контрольной группе. У пациентов с ФД толщина слоя слизи, который покрывает эпителиальные клетки 12-ПК, снижена [11]. Нарушение слоя слизи может сопровождаться изменением микробиоты: на поверхности кишечной стенки преимущество получают те бактериальные клетки, которые имеют факторы адгезии и инвазии и которым легче проникнуть через эпителиальный слой.

Нарушения микробиоты с преобладанием грамположительных аэробов в 12-ПК может играть существенную роль в проникновении компонентов бактериальных клеток через эпителиальный слой, также, как и других метаболитов, содержащихся в просвете кишки, способствуя формированию воспалительных изменений кишечной стенки. Происходят миграция макрофагов, увеличение количества эозинофилов, их дегрануляция. При дегрануляции этих клеток вблизи нервного волокна происходит его сенситизация. Функциональные и структурные подслизистые нейрональные изменения обнаружены в 12-ПК у пациентов с ФД, коррелируя с накоплением эозинофилов и тучных клеток в непосредственной близости от нейронов [24]. Нарушение целостности СО как первичное событие может привести к иммунной активации, через презентацию антигена с преобладанием Т-хелперного (Th) типа 2 (Th2) или Th17-ответа, приводящего к активации и дегрануляции эозинофилов, вызывая висцеральную гиперчувствительность и нарушения моторики с генерацией диспепсических симптомов.



**Резюме**

- В патогенезе ФД, наряду с нарушениями моторики и гиперсенсиitivностью, важную роль играют нарушения проницаемости слизистой и низкоуровневое воспаление, с увеличением количества тучных клеток и эозинофилов.
- Наиболее изученными проявлениями СПЭП при ФД являются изменения в системе ТТ.
- Активация и дегрануляция тучных клеток вблизи нервных волокон приводит к повышению висцеральной чувствительности с модуляцией выраженности диспепсических симптомов.
- В генезе повышенной проницаемости СО 12-ПК, имеющей ключевую роль при ФД, играет ее ацидификация. Соляная кислота, являясь мощным фактором агрессии для слизистой 12-ПК, нарушает естественные защитные механизмы эпителиального барьера.

**Литература/References**

1. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032.
2. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661-6. doi:10.3748/wjg.v12.i17.2661.
3. Stanghellini V, Chan FCL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
4. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17081. doi:10.1038/nrdp.2017.81.
5. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661-6. doi:10.3748/wjg.v12.i17.2661.
6. Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222-32. doi:10.3238/arztebl.2018.0222.
7. Perveen I, Rahman MM, Saha M, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265-73. doi:10.1007/s12664-014-0447-1.
8. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4. doi:10.3109/00365529709011203.
9. Stanghellini V, Chan FCL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
10. Miwa H, Oshima T, Tomita T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019;54(4):305-11. doi:10.1007/s00535-019-01550-4.
11. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia *Gut*. 2019;69(3):591-600. doi:10.1136/gutjnl-2019-318536.
12. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):515-20. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03976.x.
13. Ishii M, Kusunoki H, Manabe N, et al. Duodenal hypersensitivity to acid in patients with functional dyspepsia — pathogenesis and evaluation. *J Smooth Muscle Res*. 2010;46(1):1-8. doi:10.1540/jsmr.46.1.
14. Bratten J, Jones MP. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:527-33. doi:10.1097/MCG.0b013e31818e37ab.
15. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:175-82. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04918.x.
16. Davenport HW The gastric mucosal barrier. *Digestion*. 1972;5(3):162-5. doi:10.1159/000197189.
17. Tamura A, Yamazaki Y, Hayashi D, et al. Claudin-based paracellular proton barrier in the stomach. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258:108-14. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06570.x.
18. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63:262-71. doi:10.1136/gutjnl-2012-303857.
19. Taki M, Oshima T, Li M, et al. Duodenal low-grade inflammation and expression of tight junction proteins in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(10):e13576. doi:10.1111/nmo.13576.
20. Komori K, Ihara E, Minoda Y, et al. The altered mucosal barrier function in the duodenum plays a role in the pathogenesis of functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 2019;64:3228-39. doi:10.1007/s10620-019-5470-8.
21. Du L, Chen B, Kim JJ, et al. Micro-Inflammation in functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13304. doi:10.1111/nmo.13304.
22. Burns G, Carroll G, Mathe A, et al. Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:429-36. doi:10.1038/s41395-018-0377-0.
23. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou I, et al. Gut microbiota dysbiosis in functional dyspepsia. *Microorganisms*. 2020;8(5):691. doi:10.3390/microorganisms8050691.
24. Keely S, Walker MM, Marks E, et al. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:1350-9. doi:10.1111/eci.12548.

**4.2. Билиарные дисфункции и СППС**

Функциональные билиарные дисфункции диагностируют у 10-20% пациентов, чаще у женщин. К этой группе функциональных заболеваний, в соответствии с Римскими критериями IV, относятся:

Е 1 — билиарная боль, Е 1a — функциональные расстройства желчного пузыря, Е 1b — функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди, Е 2 — функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди [1].

На формирование СПЭП, при данной патологии, влияют, преимущественно, 3 фактора, ассоциированных с функциональными билиарными дисфункциями: изменение количества и состава желчи, нарушения моторики, развитие дисбиоза и СИБР [2].

В экспериментальных условиях, на модели многослойного плоского эпителия (подобного пищеводу), исследовали влияние ЖК на барьерную функцию и белки TJ [3]. Клетки обрабатывали таурохолевой кислотой, гликохолевой кислотой или дезоксихолевой кислотой при различных значениях pH. Барьерную функцию измеряли по трансэпителиальному электрическому сопротивлению и диффузии параклеточных индикаторов (проницаемость). Экспрессию белков TJ, включая клаудин 1 и клаудин 4, исследовали вестерн-блоттингом 1% растворимых и нерастворимых фракций Nonidet P-40. Таурохолевая кислота и гликохолевая кислота дозозависимо снижали трансэпителиальное электрическое сопротивление и увеличивали параклеточную проницаемость при pH 3,0 и не изменяли при pH 7,4 или pH 4,0. Дезоксихолевая кислота значительно снизила трансэпителиальное электрическое сопротивление и повысила проницаемость при pH 6,0. Таурохолевая кислота и гликохолевая кислота значительно снижали нерастворимые фракции клаудина 1 и клаудина 4 при pH 3,0. Эти результаты дают представление о механизмах повреждающего действия ЖК и роли белков TJ клаудина 1 и клаудина 4 при дуодено-гастро-эзофагальном рефлюксе.

Дуодено-гастральный рефлюкс желчи, при билиарных дисфункциях, создает условия для развития рефлюкс-гастрита, повреждает барьер СОЖ и создает условия для обратной диффузии ионов водорода [4, 5]. С использованием модели *in vitro* — клеток Сасо-2 кишечника человека, был исследован механизм, посредством которого ЖК увеличивают проницаемость СО кишечника. Для мониторинга парацеллюлярной проницаемости оценивались трансэпителиальное электрическое сопротивление и люминально-базолатеральные потоки декстрана. Перераспределение белков TJ изучали с помощью конфокальной лазерной микроскопии. Было показано, что микромолярные концентрации холевой кислоты, дезоксихолевой кислоты и хенодезоксихолевой кислоты, но не ур-

содезоксихолевой кислоты (УДХК), уменьшали трансэпителиальное электрическое сопротивление и увеличивали поток декстрана. Авторы пришли к выводу, что выбранные ЖК (за исключением УДХК) повышают кишечную проницаемость за счет влияния на комплекс TJ.

В исследовании Veeskens D, et al. (2020) было установлено, что пациенты с ФД имеют пониженное электрическое сопротивление СО 12-ПК, коррелирующее с повышенным содержанием вторичных ЖК, в дуоденальном аспирате [6].

Кроме того, было обнаружено снижение соотношения первичных и вторичных ЖК, во время приема пищи, у пациентов с ФД по сравнению с контролем, что коррелировало с повышением проницаемости СО 12-ПК. Эти данные свидетельствуют о том, что относительное содержание первичных и вторичных ЖК, их соотношение, а не абсолютные концентрации, влияет на барьерную функцию кишечника [7]. Измененные пулы ЖК влияют на микробиоту и предрасполагают к возникновению СПЭП 12-ПК [8]. Кроме того, ЖК влияют на стрессорное реагирование и тревожные реакции через модуляцию активности звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Таким образом, ЖК могут рассматриваться в качестве одного из механизмов, обуславливающих развитие СПЭП и модулирующих активность энтеральной нервной системы. В связи с этим, их дисбаланс можно рассматривать в качестве одного из механизмов развития такой коморбидной функциональной патологии ЖКТ, как синдром перекреста ФД и функциональных билиарных дисфункций [9].

Большое значение при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы уделяется СИБР, который ассоциируется с СПЭП кишечника [10, 11]. По мнению Roehlen N, et al. (2020) белки TJ играют ключевую роль в здоровье и развитии заболеваний ЖКТ, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы [12]. Вторичные ЖК вызывают СПЭП в СОЖ, толстого кишечника, увеличивают риск развития рака желудка, колоректального рака [13, 14]. Способность ЖК увеличивать проницаемость протоков поджелудочной железы рассматривается как возможный этиологический фактор в патогенезе воспалительных и злокачественных заболеваний поджелудочной железы [15].

#### Резюме

- Установлена роль СПЭП в развитии и течении функциональных билиарных дисфункций ЖКТ, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.
- На формирование СПЭП влияют, преимущественно, 3 фактора, ассоциированных с функциональными билиарными дисфункциями: изменение количества и состава желчи, нарушения моторики, развитие дисбиоза и СИБР.
- Установлено негативное влияние ряда ЖК (но не УДХК) на состояние TJ эпителиальных тканей верхних отделов ЖКТ.

## Литература/References

1. Cotton P, Elta G, Carter C, et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.033.
2. Ivashkin VT, Maev IV, Shulpekova YuO, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of biliary dyskinesia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63-80. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
3. Chen X, Oshima T, Tomita T, et al. Acidic bile salts modulate the squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301:G203-209. doi:10.1152/ajpgi.00096.2011.
4. Davenport HW. The gastric mucosal barrier. *Digestion*. 1972;5(3):162-5. doi:10.1159/000197189.
5. Raimondi F, Santoro P, Barone MV, et al. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(4):G906-13. doi:10.1152/ajpgi.00043.2007.
6. Beeckmans D, Farré R, Riethorst D, et al. Relationship between bile salts, bacterial translocation, and duodenal mucosal integrity in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(5):e13788. doi:10.1111/nmo.13788.
7. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2019; 2019;69(3):591-600. doi:10.1136/gutjnl-2019-318536.
8. Kim BT, Kim KM, Kim KN. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. doi:10.3390/nu12051410.
9. Keely S, Talley NJ. Duodenal bile acids as determinants of intestinal mucosal homeostasis and disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(5):e13854. doi:10.1111/nmo.13854.
10. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017;37(4):388-400. doi:10.1055/s-0037-1608832.
11. Raj A, Shanahan E, Tran C, et al. Dysbiosis of the Duodenal Mucosal Microbiota Is Associated With Increased Small Intestinal Permeability in Chronic Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(8):e00068. doi:10.14309/ctg.000000000000068.
12. Roehlen N, Roca Suarez AA, El Saghire H, et al. Tight Junction Proteins and the Biology of Hepatobiliary Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):825. doi:10.3390/ijms21030825.
13. Takahashi Y, Uno K, Iijima K, et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through *let-7a* reduction during gastric carcinogenesis after *Helicobacter pylori* eradication. *Oncotarget*. 2018;9(26):18069-83. doi:10.18632/oncotarget.24725.
14. Münch A, Ström M, Söderholm JD. Dihydroxy bile acids increase mucosal permeability and bacterial uptake in human colon biopsies. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(10):1167-74. doi:10.1080/00365520701320463.
15. Reber HA, Mosley JG. The effect of bile salts on the pancreatic duct mucosal barrier. *Br J Surg*. 1980;67(1):59-62. doi:10.1002/bjs.1800670119.

### 4.3. Нарушение проницаемости слизистой при СРК

Наряду с ФД, СРК является наиболее часто встречающимся функциональным расстройством ЖКТ. Распространенность СРК в популяции колеблется от 10 до 25% [1]. В России распространенность заболевания составляет 8,3-19% [2]. У значительной части пациентов (27-82,6%), отмечается сочетание СРК и ФД, для обозначения которого используются термины “синдром перекреста” или в англоязычной литературе “overlap syndrome” [3, 4].

Основным проявлением СРК является рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в нед., которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Являясь источником хронической боли, СРК значительно ухудшает качество жизни пациентов. Кроме того, заболевание возлагает как на больных, так и на систему здравоохранения существенное экономическое бремя. В зависимости от формы стула по Бристольской шкале, выделяют три основных варианта заболевания: с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З) и смешанный (СРК-М) [5].

Четвёртый вариант СРК-неклассифицируемый, диагностируется в том случае, если жалобы пациента соответствуют критериями СРК, однако недостаточно данных для того, чтобы диагностировать один из перечисленных выше трех вариантов заболевания.

Этиология и патофизиология СРК продолжают активно изучаться. Среди причин развития СППС у пациентов с СРК описываются полиморфизм генов, ответственных за активность нейромедиаторных систем, регулирующих моторику и состояние цитокинового звена энтеральной иммунной системы, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона. Исследования последних лет уточнили роль в генезе СРК таких факторов как изменения в микробиоме кишечника, нарушения моторики и кишечной проницаемости, иммунной функции кишечника, висцеральных ощущениях, взаимодействиях мозга и кишечника и динамики психосоциального статуса [6].

Наиболее популярной, на сегодняшний день, остается био-психосоциальная модель, предложенная еще в 1998г американским исследователем

Drossman D [7]. Оставаясь корректной в концептуальном плане, био-психосоциальная модель СРК в последние годы была существенно модифицирована. Речь идет о концепции двунаправленности взаимовлияний ЦНС и толстой кишки при СРК [8]. Было показано, что сенсбилизация висцеральных афферентных путей и изменения в ЦНС могут быть связаны с повышенной проницаемостью кишечного барьера и активацией иммунной системы [9].

Представления о двунаправленности взаимосвязей ЦНС и кишки при СРК получили подтверждения и в клинических исследованиях [10]. При интегральном сравнительном анализе результатов МРТ и исследования проницаемости кишечного барьера у женщин с СРК и здоровых лиц была показана взаимосвязь между нарушенной проницаемостью, выраженностью клинической симптоматики и активацией зон ЦНС, модулирующих восприятие висцеральной боли. Полученные данные свидетельствуют о том, что измененные взаимоотношения между проницаемостью кишечника и мозгом играют существенную роль при СРК. Можно предполагать существование нескольких подтипов СРК, основанных на особенностях этих взаимодействий. Авторы делают вывод, что при СРК имеет место нарушение функционирования двух барьеров: кишечного и ГЭБ. Это еще раз подчеркивает правомерность признания СПЭП в качестве одного из ключевых механизмов развития и течением СРК.

Об этом же свидетельствуют работы, посвященные влиянию эмоционального стресса на кишечный барьер у пациентов с СРК [11]. Было установлено, что для СРК характерна патогенетическая гетерогенность. Всех больных можно разделить на две группы: с выраженной корреляцией между уровнем стрессированности и нарушениями кишечной проницаемости и с отсутствием таких взаимосвязей. Возможно, что речь идет об “истинном” СРК и СРК подобном “системном неврозе”. Последний термин является устаревшим, но мы сочли возможным, для наглядности, его использовать, поскольку он наиболее полно отражает различия в генезе этих двух состояний.

Как уже подчеркивалось выше, в концепции двунаправленных взаимосвязей, в качестве одного из важнейших звеньев патогенеза рассматривается нарушение строения и функции кишечного барьера. Нарушение проницаемости опосредованно приводит к развитию неспецифического низкоуровневого воспаления в кишечной стенке, в результате которого развиваются висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника, обуславливающие, в свою очередь, развитие симптомов СРК [12]. Косвенно о высокой значимости СПЭП патогенезе СРК свидетельствует низкая эффективность традиционных схем лечения, не

предусматривающих применение препаратов с выраженным цитопротективным эффектом. Улучшение самочувствия при проведении “традиционной” терапии отмечается лишь у 30% пациентов, стойкая клиническая ремиссия достигается у 10% пациентов [2].

В главе 3 было показано, что кишечный барьер представляет собой функциональную систему, состоящую из преэпителиального, эпителиального, и постэпителиального компонентов, отделяющую просвет кишки от внутренней среды организма. При СРК выявляются многоуровневые нарушения в системе интестинальной защиты. На преэпителиальном уровне отмечаются нарушения в муциновом составе слизи. Предполагается, что нарушение состава и строения клеточной слизи, приводящее к повышению ее проницаемости, способствует достижению компонентами бактериальных клеток эпителиального слоя, это может служить одной из причин развития низкоуровневого воспаления [13].

У пациентов, страдающих СРК, наиболее изучены изменения экспрессии белков TJ. Клаудин 1, расположенный в поверхностном слое контактов, обладает барьерообразующими свойствами, и его повышение, сопровождающееся снижением уровня белков, участвующих в механическом формировании барьера, может являться компенсаторной реакцией на нарушение функционирования межклеточных взаимодействий на нижележащих уровнях [14].

У пациентов с СРК-Д отмечается повышение экспрессии клаудина 2, обеспечивающего парациеллярный транспорт малых молекул и воды в подвздошной кишке, сопряженное с повышением кишечной проницаемости. Об этом свидетельствовало уменьшение трансэпителиального сопротивления [15]. Пациенты со всеми вариантами СРК имели более высокие уровни зонулина по сравнению со здоровыми испытуемыми ( $p=0,006$  и  $0,009$ , соответственно), что было сопоставимо с активной глютеновой болезнью. Хотя уровни зонулина не коррелировали с общей шкалой тяжести симптомов СРК, они положительно коррелировали с частотой стула в нед. ( $p=0,03$ ) и ощущением неполного опорожнения кишечника ( $p=0,007$ ) при СРК с преобладанием диареи. Пациенты с СРК имели более низкие уровни связывающего кишечные жирные кислоты белка, по сравнению с пациентами с целиакией ( $p=0,005$  и  $p=0,047$ , соответственно) [16].

Представленные данные позволяют утверждать, что снижение экспрессии белков, составляющих эпителиальный уровень защиты, является значимым компонентом механизмов, лежащего в основе СПЭП при СРК.

Микробиота ЖКТ, также может рассматриваться как модулирующий компонент кишечного барьера. В качестве регуляторов проницаемости

ЖКТ выступают многие бактериальные штаммы, и изменение их представительства может приводить к нарушению интестинальной проницаемости [17]. Влияние микробиоты на проницаемость связана, главным образом, со способностью бактериальных клеток к продукции КЖК, синтезу антимикробных пептидов и регуляции иммунного ответа [18]. Согласно результатам целого ряда исследований, имеется взаимосвязь между увеличением содержания патогенных и условно-патогенных бактерий в просвете кишки с активностью воспаления в СО. Например, инвазия *Shigella spp.* сопровождается увеличением количества тучных клеток в биоптатах и активацией провоспалительных ИЛ, а наличие в составе микробиоты патогенных штаммов *Salmonella* приводит к увеличению экспрессии Th2-лимфоцитов в кишке [19].

В целом, состав кишечной микробиоты у пациентов, страдающих СРК, характеризуется умень-

шением содержания бактериальных клеток, относящихся к типу *Bacteroidetes*, а также других типов бактерий, продуцирующих КЖК, которые обеспечивают адекватную проницаемость кишечного барьера, за счет увеличения экспрессии белков TJ и регуляции продукции Т-лимфоцитов и цитокинов [20]. У данной группы пациентов, также определяется уменьшение количества бактерий рода *Lactobacillus* типа *Firmicutes*, продуцирующих бактериоцины, и представителей рода *Bifidobacterium*, относящихся к типу *Actinobacteria*, которые синтезируют органические кислоты, обладающие бактерицидным действием [21]. В то же время, у пациентов с СРК отмечается увеличение количества условно-патогенных и патогенных бактерий, в т.ч. представителей семейства *Enterobacteriaceae* типа *Proteobacteria*, к которым относится *E. coli*, метаболиты которых способствуют повышению проницаемости кишечного барьера [22].

#### Резюме

- Развитие СРК связано с формированием двунаправленных взаимосвязей ЦНС и толстой кишки.
- В генезе СРК существенную роль играют нарушения проницаемости на уровне кишечного барьера и ГЭБ. Это позволяет говорить об облигатном участии СПЭП в генезе СРК.
- Нарушения кишечной проницаемости, обусловленные снижением экспрессии белков, принимающих участие в формировании TJ между эпителиоцитами, способствующее гиперсенситивности, служит основой формирования симптомов СРК.
- Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с СРК характеризуется уменьшением содержания бактериальных клеток, способных восстанавливать адекватную проницаемость слизисто-эпителиального барьера за счет увеличения экспрессии белков TJ, и увеличения количества условно-патогенных и патогенных бактерий, метаболиты которых способствуют развитию и персистенции СПЭП.

## Литература/References

1. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;113(1):86-96. doi:10.1038/ajg.2017.421.
2. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Ros Journal gastroenterol hepatol coloproctol*. 2017;27(5):76-93. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(5):76-93. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
3. Vakil N, Stelwagon M, Shea EP, Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413-22. doi:10.1177/2050640615600114.
4. Perveen I, Rahman MM, Saha M, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265-73. doi:10.1007/s12664-014-0447-1.
5. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4. doi:10.3109/00365529709011203.
6. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949-58. doi:10.1001/jama.2015.0954.
7. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032.
8. Martin C, Osadchiy V, Kalani A, Mayer A. The Brain-Gut-Microbiome Axis *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-48. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
9. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6593-627. doi:10.3748/wjg.v23.i36.6593.
10. Witt S, Bednarska O, Keita A. Interactions between gut permeability and brain structure and function in health and irritable bowel syndrome. *Euroimage Clin*. 2019;21:101602. doi:10.1016/j.nicl.2018.11.012.
11. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14126-31. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14126.
12. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352-61. doi:10.1038/nrgastro.2013.35.

13. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1397(1):66-79. doi:10.1111/nyas.13360.
14. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke JD. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers.* 2015;3:e977176. doi:10.4161/21688370.2014.977176.
15. Singh P, Silvester J, Chen X, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):709-15. doi:10.1177/2050640619826419.
16. Fan W-T, Ding C, Xu N-N, et al. Close association between intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(12):2303-17. doi:10.1007/s10096-017-3060-2.
17. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology.* 2014;14(1). doi:10.1186/s12876-014-0189-7.
18. Grover M. Role of gut pathogens in development of irritable bowel syndrome. *Indian J Med Res.* 2014;139:11-8.
19. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7:189-200. doi:10.1080/19490976.2015.1134082.
20. Duan R, Zhu S, Wang B, Dua L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(2):e00012. doi:10.14309/ctg.0000000000000012.
21. Bhat MI, Sowmya K, Kapila S, Kapila R. Escherichia coli K12: An evolving opportunistic commensal gut microbe distorts barrier integrity in human intestinal cells. *Microb Pathog.* 2019;133:103545. doi:10.1016/j.micpath.2019.103545.
22. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345-9. doi:10.2147/JIR.S174982.

## 5. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях пищеварительной системы

### 5.1. СПЭП при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В последних клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ГЭРБ (2020) дается следующее определение данного страдания. ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению СО дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений не ороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндроклеточной метаплазии [1]. Как мы видим, в этом определении, подчеркивается мультифакторный характер страдания и ключевая роль повреждения СО.

По мнению большинства исследователей, частота ГЭРБ увеличивается в большинстве стран мира [2]. Достаточно велик удельный вес, так называемых рефрактерных форм ГЭРБ [3]. Свою статью, опубликованную в 2015г Herregods T, et al. назвали “Патофизиология ГЭРБ: новое понимание в новую эру” [4]. В этой работе также подчеркивается многофакторность и гетерогенность рефлюксной болезни. В настоящее время, все чаще, высказывается мнение, что старая концепция ГЭРБ, как патофизиологически единого заболевания потеряла свою актуальность. Предлагается рассматривать ГЭРБ как совокупность различных заболеваний со

сходными клиническими проявлениями, которые имеют различный патогенез и прогноз [5].

Основными факторами, которые участвуют в провокации или усилении рефлюкса, признаются скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, низкое давление в нижне-пищеводном сфинктере, его преходящие релаксации, пролонгированная экспозиция увеличенного кислотного кармана, повышенная растяжимость пищеводно-желудочного перехода, нарушения моторики пищевода, снижение градиента между давлением в нижне-пищеводном сфинктере и интрагастральным давлением, ухудшение клиренса и задержка опорожнения желудка. Кроме того, на восприятие симптомов ГЭРБ влияет множество механизмов, таких как кислотность рефлюкса, его проксимальная протяженность, наличие газа в рефлюксе, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, продольное сокращение мышц, а также периферическая и центральная сенсбилизация. Понимание патофизиологии ГЭРБ важно для определения будущих целей терапии, поскольку варианты ГЭРБ, рефрактерные к действию ИПП, остаются распространенной проблемой [4].

Наряду с вышеописанными патофизиологическими механизмами, важное значение в механизмах развития и течения ГЭРБ придается нарушениям проницаемости СО и, ассоциированному с этими процессами, воспалению [6]. Еще в работе 2009г подчеркивалось, что действие факторов агрессии (рефлюктат) реализуется не только через прямое поражающее действие на СО пищевода, но и через стимуляцию провоспалительного цитокинового звена и инфильтрацию ткани Т-лимфоцитами [7].

Начало исследований проблем цитопротекции при ГЭРБ можно отнести к 1996г, когда была опубликована первая статья, посвященная клиническому изучению феномена расширения межклеточных пространств (Dilated intercellular spaces — DIS)

при рефлюксной болезни. В ходе сравнительного исследования, с помощью электронно микроскопического анализа и с использованием микрофотографий, измерялись величины межклеточных пространств. Было установлено, что диаметр межклеточного пространства был значительно больше в образцах от пациентов с изжогой, чем в образцах из контрольной группы. Причем это касалось и пациентов с эрозивными формами ГЭРБ и с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) [8]. Авторы сделали вывод, что DIS является признаком рефлюксного повреждения эпителия пищевода человека. Его присутствие в качестве морфологического маркера повышенной проницаемости у пациентов без эндоскопических аномалий может помочь объяснить развитие изжоги. Важно подчеркнуть, что DIS выявлено при различных формах ГЭРБ, включая НЭРБ и эрозивную ГЭРБ.

Феномен DIS анализировался и в ряде работ последних лет. Установлено, что при НЭРБ определяются большие значения диаметра межклеточного пространства эпителия в дистальном и среднем отделе пищевода (1,5 и 0,82 мкм, соответственно), по сравнению со здоровыми лицами (0,48 и 0,42, соответственно). Обычно, это сопряжено с более низкими значениями pH в данных отделах пищевода. Нарушение целостности эпителия, изменение его барьерной функции приводит к воздействию кислоты и пепсина на субэпителиальном уровне (включая нервы, мышцы), инициируя симптомы гиперчувствительности и боли [9]. Имеются данные, свидетельствующие о некоторых особенностях нарушений эпителиальной проницаемости у пациентов с ГЭРБ и ожирением. Показано, что, при коморбидности ожирения и ГЭРБ, нарушения проницаемости являются панэзофагеальными в отличие от пациентов с ГЭРБ и нормальным весом, у которых нарушения проницаемости отмечаются лишь в нижней трети пищевода. Эти данные могут отражать нейроэндокринные механизмы модуляции проницаемости СО пищевода при ожирении [10].

Определение значения межклеточного пространства эпителия пищевода в практической медицине остается трудной диагностической задачей. DIS можно количественно оценить с помощью электронной микроскопии, но оно также может распознаваться и с помощью световой микроскопии. В Лионском консенсусе, посвященном диагностике ГЭРБ, впервые, в международных рекомендациях, прозвучало, что, наряду с оценкой гистологической картины СО пищевода, необходимо, при возможности, оценивать размер межклеточных пространств эпителия пищевода методом электронной микроскопии [11]. К сожалению, методы выявления СПЭП (электронная микроскопия, манитол-лактозный тест, измерение трансэпителиального электрического сопротивления не очень доступны

для применения в широкой клинической практике. Вместе с тем, доказанная роль СПЭП в патогенезе ГЭРБ, делает этот синдром важной терапевтической мишенью при любой форме заболевания.

Большое количество экспериментальных и клинических исследований, проведенных на животных и людях, убедительно показало, что DIS может рассматриваться в качестве самого раннего морфологического признака кислотного повреждения эпителия пищевода. Было показано, что DIS является относительно чувствительным, но не специфическим маркером НЭРБ. Оно коррелирует с изжогой при ГЭРБ и может исчезать или уменьшаться при проведении эффективной кислотосупрессивной терапии [12].

В патогенезе DIS, являющихся морфологическим эквивалентом СПЭП в пищеводе, существенное значение имеет состояние апикального соединительного комплекса, его плотных и адгезионных соединений. Появление DIS отражает увеличение парацеллюлярной проницаемости, сопровождающейся увеличением диффузии ионов и молекул из просвета пищевода в межклеточное пространство. Хлорид-ионы, в высокой концентрации содержащиеся в кислом рефлюксате, диффундируют в эпителий пищевода и создают осмотический градиент, который притягивает воду в толщу СО пищевода. Возможно, гидростатическая сила, возникающая в результате движения избыточной воды в межклеточное пространство, способствует вторичному разделению соседних клеточных мембран и нарастанию DIS. Эта концепция подтверждается экспериментальным наблюдением, продемонстрировавшем, что DIS не происходит при одинаковой концентрации хлоридов с обеих сторон ткани в поврежденном кислотой эпителии пищевода, когда осмотическая сила движения воды в межклеточное пространство отсутствует [13].

Учитывая тесную взаимосвязь между DIS, повышенной парацеллюлярной проницаемостью и изжогой Orlando LA, et al. (2009) была предложена следующая концепция, для объяснения механизма, с помощью которого кислотные рефлюксы у пациентов с ГЭРБ, вызывают симптом изжоги. У пациентов с ГЭРБ происходит кислотное повреждение апикального соединительного комплекса, что повышает парацеллюлярную проницаемость и приводит к “утечке” просветного содержимого, включая рефлюксированную желудочную кислоту в межклеточное пространство [14].

Недавние исследования демонстрируют возможную роль DIS в развитии внепищеводных проявлений ГЭРБ [15]. Возможно, универсальность феномена СПЭП объясняет, почему функциональная изжога нередко сочетается у одного пациента с другими функциональными расстройствами, такими как ФД, СРК и интерстициальный цистит.

Как известно, наряду с кислыми рефлюксами, в клинической практике нередко встречаются слабокислые и слабощелочные рефлюксы [16]. Патогенез таких вариантов ГЭРБ связывается с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом и воздействием на СО пищевода ЖК. Предполагается, что именно при “некислых” вариантах ГЭРБ наблюдается персистенция нарушений эпителиальной проницаемости [17].

В клиническом исследовании было показано, что эпителий пищевода пациентов с ГЭРБ имел более низкое электрическое сопротивление и более высокие эпителиальные токи, чем в контрольной группе. Клаудин 1 и 4 были значительно снижены у пациентов с ГЭРБ. Хенодезоксихолевая кислота в низкой концентрации 1,5 мМ и трипсин увеличивала резистентность и экспрессию клаудина 1, тогда как более высокая концентрация 2,5 мМ DCA и трипсина снижала резистентность и экспрессию клаудина 3, 4 и E-кадгерина. Представленные данные позволяют утверждать, что, помимо кислотного рефлюкса, компоненты дуоденального рефлюкса, такие как соли ЖК и трипсин, могут нарушить барьерную функцию пищевода, прежде всего за счет модуляции активности белков TJ [18].

Нельзя не отметить, что диагностическая значимость выявления феномена DIS признается не всеми исследователями. Отмечается, что DIS может выявляться, приблизительно, у 30% бессимптомных здоровых субъектов, а также и у пациентов с другими заболеваниями пищевода. Японские исследователи, при обследовании больных эрозивной и неэрозивной формой ГЭРБ, а также здоровых лиц, не выявили различий в размерах межклеточного пространства и связи данного показателя с наличием изжоги [19]. Немецкие исследователи не обнаружили корреляцию между экспрессией белков TJ (клаудин 1 и 2, окклюдин, ZO-1 и 2) и гистоморфологическими изменениями, специфичными для ГЭРБ (гиперплазия базальных клеток, DIS) [20]. Возможно, некоторые разночтения, в оценке роли DIS при рефлюксной болезни, обусловлены отсутствием стандартизированных методов оценки данного феномена.

Как отмечалось выше, одним из ключевых факторов патогенеза ГЭРБ является патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Целостность СО пищевода определяет равновесие между факторами агрессии и ее способностью противостоять повреждающему действию содержимого желудка, забрасываемого при гастроэзофагеальном рефлюксе [2]. Даже незначительное подкисление межклеточного пространства, до 5-6 ед. pH, достаточно для того, чтобы вызвать активацию кислоточувствительных ноцицепторов в СО пищевода. К таким рецепторам относят:

- Ванilloидные рецепторы 1 типа (TRPV1), которые реагируют на кислоту, тепло и капсаицин.
- Ванilloидные рецепторы 4 типа (TRPV4), которые реагируют на тепло, кислоту и мало изучены при ГЭРБ.
- Кислоточувствительные ионные каналы (ASIC) реагируют на pH между 6-7 ед. Рецептор реагирует на длительный ацидоз, проницаем для натрия, быстро инактивируется.
- Ионотропические пуриноцепторы (P2X) реагируют при снижении pH ниже 7. При низких значениях pH, активация рецептора приводит к увеличению возбудимости нейронов [21].

Эти рецепторы трансформируют химические воздействия в нервные импульсы и передают их в ЦНС для формирования симптома изжоги. Воздействие кислоты на эпителий пищевода активирует чувствительные к кислоте ноцирецепторы в СО и эти сигналы передаются в области мозга, которые активируются при воздействии кислоты на пищевод. Однако здоровые люди при воздействии кислоты на пищевод, в отличие больных ГЭРБ, не испытывают изжоги и это объясняется эффективностью эпителия пищевода в качестве барьера против доступа кислот к ноцицепторам в СО пищевода [22].

У пациентов с ГЭРБ чувствительность к кислоте повышается независимо от наличия эрозий, и связана с нарушением целостности СО пищевода, что проявляется снижением экспрессии филлагрина — нитевидного гидрофильного белка эпидермиса, агрегирующего филамента кератина, создающего в кератиновом слое структурную матрицу [23].

Одной из причин изменения проницаемости СО пищевода при ГЭРБ является стресс. В ряде работ показано, что вызванное стрессом повышение проницаемости СО пищевода и DIS вызывается модификацией или перераспределением плотных соединений и/или десмосом, которые могут быть связаны с дегрануляцией тучных клеток. В экспериментах на крысах Farré R, et al. (2007) установили, что стресс увеличивал количество подслизистых тучных клеток и увеличивал ее проницаемость для мельчайших молекул ( $22,8 \pm 7,1$  пмоль/см<sup>2</sup> vs  $5,8 \pm 2,1$  пмоль/см<sup>2</sup>) [24]. При этом, воздействие кислоты и пепсина на СО стрессированных крыс значительно повышало проницаемость для всех исследуемых молекул. Электронная микроскопия выявляла DIS только в СО у стрессированных крыс (с воздействием кислоты, пепсина и без него). Таким образом, можно констатировать, что механизмы стрессорного реагирования и СПЭП у пациентов с ГЭРБ патофизиологически тесно связаны.

Известно, что у больных ГЭРБ отмечается усиление активности нитроксидагической системы, проявляющееся повышенной концентрацией нитритов в плазме крови, экскрецией нитритов с мо-



чей и активностью нейрональной синтетазы азота в нейронах глубокого подслизистого сплетения пищевода у больных ГЭРБ, по сравнению со здоровыми лицами. Именно с метаболизмом NO некоторые исследователи связывают развитие DIS при ГЭРБ [25]. Возможные механизмы воздействия нитросоединений на пищевод представляются следующими: тканевой метаболизм NO, энтеро-саливарная рециркуляция пищевых нитратов и транзит пищевых нитратов и нитритов по пищеводу. В ЖКТ человека внутрипросветные реакционноспособные виды NO генерируются через энтеро-саливарную рециркуляцию пищевых нитратов.

В экспериментах на крысах было показано, что, введение кислоты и нитрита натрия индуцировало дисфункцию эпителия пищевода, и это ультраструктурное морфологическое изменение сопровождалось сопутствующим снижением трансмембранной резистентности и увеличением проницаемости эпителия. Исследователи пришли к выводу, что внутрипросветные реакционноспособные виды NO, генерируемые в пищеводе подкислением слюнного нитрита рефлюксной желудочной кислотой, могут быть люминальным фактором, ответственным за индукцию DIS.

Феномен DIS может исчезнуть после лечения ИПП, однако такая динамика наблюдается не у всех пациентов. Было показано, что, у рефрактерных к терапии пациентов с НЭРБ, может длительно сохраняться DIS на фоне лечения ИПП. Исследователи связали это с воздействием ЖК на СО пищевода [26].

В настоящее время появились препараты с доказанным позитивным влиянием на эпителиальную проницаемость при ГЭРБ [27]. К ним относят препарат ребамипид (Ребагит®) — производное аминокислоты 2 — (1n) — хинолинона. Детальное рассмотрение данного лекарственного средства будет осуществлено в главе, посвященной цитопротективной терапии.

Все вышесказанное свидетельствует, что современные представления о механизмах развития ГЭРБ существенно изменились. Одним из важных звеньев патогенеза заболевания представляется феномен DIS эпителия пищевода, отражающий развитие СПЭП. Во многом, именно выраженность СПЭП определяет такие клинические проявления ГЭРБ как изжога и боль.

Это объясняет ограниченную эффективность традиционных методов терапии (прежде всего, с применением кислотосупрессии), и высокую частоту рецидивов у пациентов с ГЭРБ. Необходимо комплексное воздействие на все звенья патогенетического процесса, направленное как на снижение агрессивности рефлюктата (кислотосупрессивные препараты, УДХК при желчном рефлюксе), так и на существенный механизм патогенеза ГЭРБ — СПЭП, путем проведения цитопротективной терапии. Использование ребамипида в терапии ГЭРБ открывает новые перспективы в лечении, ввиду наличия у этого препарата уникального механизма действия, направленного на коррекцию основных звеньев патогенеза заболевания, в т.ч. и модуляцию проницаемости эпителия пищевода.

#### Резюме

- Одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ представляется феномен DIS эпителия пищевода и повышения его проницаемости для факторов агрессии.
- Состояние систем цитопротекции при ГЭРБ, в значительной степени, определяет особенности клинических проявлений заболевания.
- СПЭП ассоциирован с развитием неэрозивных форм заболевания и возникновением при ГЭРБ внепищеводных проявлений.
- Использование ребамипида в терапии ГЭРБ открывает новые перспективы в лечении ГЭРБ, ввиду наличия у этого препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных звеньев патогенеза заболевания, в т.ч. и СПЭП.

## Литература/References

1. Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70-97. (In Russ.) 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. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
2. Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(4):75-95. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75-95. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
3. Bordin D. S., Kolbasnikov S. V., Kononova A. G. Gastroesophageal reflux disease: typical problems of therapy and ways to overcome them. Doktor.ru. Gastroenterology. 2016;1(118):14-8. (In Russ.) Бордин Д.С., Колбасников С.В., Кононова А.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2016;1(118):14-8.
4. Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new

- era. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1202-13. doi:10.1111/nmo.12611.
5. Ghisa M, Barberio B, Savarino V, et al. The Lyon Consensus: Does It Differ From the Previous Ones? *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(3):311-21. doi:10.5056/jnm20046.
  6. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
  7. Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1776-84. doi:10.1053/j.gastro.2009.07.055.
  8. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux—damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology.* 1996;111(5):1200-5. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8898633.
  9. Caviglia R, Ribolsi 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. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03237.
  10. Blevins C, Dierkhising D, Geno D., Johnson M. Obesity and GERD impair esophageal epithelial permeability through 2 distinct mechanisms *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(10):e13403. doi:10.1111/nmo.13403.
  11. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
  12. Kahrilas PJ. Dilated intercellular spaces: extending the reach of the endoscope. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:549-50.
  13. Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC, et al. Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus.* 2008;21:757-64.
  14. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:190-4.
  15. Farré R, De Vos R, Geboes K, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.* 2007;56(9):1191-7. doi:10.1136/gut.2006.113688.
  16. Lischuk NB, Simanenkov VI, Tikhonov SV. Differentiated therapy of “non-acidic” forms of gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive.* 2017;89(4):57-63. (In Russ.) Лышук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия “некислых” форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):57-63.
  17. 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.
  18. 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. doi:10.3109/00365521.2013.828772.
  19. Azumi T, Adachi K, Furuta K, et al. Esophageal epithelial surface in patients with gastroesophageal reflux disease: an electron microscopic study. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37):5712-6. doi:10.3748/wjg.14.5712.
  20. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, et al. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:128. doi:10.1186/1471-230X-12-128.
  21. Altomare A, Luca Guarino Sara Emerenziani MP, Cicala M, et al. Gastrointestinal sensitivity and gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1300:80-95. doi:10.1111/nyas.12236.
  22. Orlando RC. Dilated Intercellular Spaces and Chronic Cough As an Extra-oesophageal Manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(3):272-5. doi:10.1016/j.pupt.2010.10.007.
  23. 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.
  24. Farré R, De Vos R, Geboes K, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.* 2007;56(9):1191-7. doi:10.1136/gut.2006.113688.
  25. Ito H, Iijima K, Ara N, et al. Reactive nitrogen oxide species induce dilatation of the intercellular space of rat esophagus. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(3):282-91. doi:10.3109/00365520903469956.
  26. Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):1021-8. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x.
  27. Gweon T-G, Park J-H, Kim B-W, et al. 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.

## 5.2. *H. pylori* ассоциированные заболевания и СПЭП

Одной из наиболее распространенных в мире инфекций является *H. pylori*. По современным представлениям *H. pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц, что может, в дальнейшем, привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Рак желудка развивается у 2-3% инфицированных *H. pylori* [1]. Установлено, что причиной развития рака желудка некардиального типа в 89% случаев является *H. pylori*. Устранение этой инфекции может приводить к по-

зитивным изменениям в течении гастрита и является основой профилактики осложнений [2, 3].

В крупном метаанализе показано, что распространенность *H. pylori* остается высокой в большинстве развивающихся стран и связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены. Установлено, что в развитых странах происходит снижение распространенности этой инфекции, что объясняют повышением уровня жизни. Важно отметить, что уменьшение распространенности *H. pylori* сопровождается значительным снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка в Западной Европе,

США и Японии. По результатам исследования, проведенного в 2016-2018 гг по всех Федеральных округах Российской Федерации с помощью  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста, распространенность *H. pylori* составила 42,5%. Распространенность *H. pylori* у медицинских работников в России находится на уровне 54,9-59% [4-6].

По современным представлениям, *H. pylori* можно охарактеризовать как спиралевидную, с несколькими жгутиками, микроаэрофильную, грам-отрицательную, оксидазо- и каталазоположительную бактерию, продуцирующая уреазу. Накоплены факты, свидетельствующие о модулирующем влиянии *H. pylori* на все три уровня защиты желудка: преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный. Возможность таких влияний связана, прежде всего, со способностью данного микроорганизма к адгезии.

Между просветом желудка и эпителием СОЖ располагается преэпителиальный уровень защиты слизистой в виде слизисто-бикарбонатного барьера. Секретция бикарбонатов обеспечивает оптимальный pH на поверхности клеток, регулируется PG и зависит от микроциркуляции. Слизь замедляет скорость обратной диффузии ионов  $\text{H}^+$ , бикарбонаты их нейтрализуют. При усилении секреции HCl усиливается и секреция слизи. Недавно было высказано предположение, что *H. pylori* вызывает уменьшение секреции бикарбоната  $\text{CO}_2$ , снижая ее защитные свойства. *H. pylori* подавляет экспрессию двух транспортеров клеточного бикарбоната: регулятора трансмембранной проводимости CFTR и ALC26A6 через TGF- $\beta$  — опосредованный сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK). Важным компонентом преэпителиальной защиты являются гликопротеины слизи. Аммиак, образующийся при гидролизе мочевины уреазой *H. pylori*, разрушает фосфолипидный монослой в слизи, в результате *H. pylori* преодолевает слизистый барьер. В цитозоле аммиак повышает внутриклеточный и митохондриальный pH, нарушает митохондриальное и клеточное дыхание, энергетический метаболизм и жизнеспособность клеток. Показано, что субъединица В уреазы *H. pylori* способна взаимодействовать с CD74 (что активирует NF- $\kappa\text{B}$  и стимулирует образование ИЛ-8), и молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости. Взаимодействие с молекулами главного комплекса гистосовместимости запускает комплекс внутриклеточных сигналов, включая активацию фосфолипазы C, киназ PKC, Src и Syk, а также митоген-активируемых киназ p38 и Erk, что приводит к стимуляции секреции провоспалительных цитокинов и активации проапоптотических стимулов [7]. Эти данные свидетельствуют об интегральном влиянии *H. pylori* на все три уровня защиты СОЖ.

Как уже отмечалось, ключевым механизмом, запускающим негативное влияние *H. pylori* на эпителиальный и субэпителиальный уровни защиты СО являются процессы адгезии. Установлено, что *H. pylori* обладает способностью преодолевать слой слизи и адгезироваться к эпителию СО [8]. При микроскопии окрашенных биоптатов СОЖ, инфицированных *H. pylori*, было показано, что не <20% бактерий адгезированы к эпителию. *H. pylori* располагается на вершине микроворсинок или прочно связывается с мембранами эпителиоцитов через фибрильные структуры [9]. Наибольшая способность к адгезивности отмечается у CagA $^+$  и VacA $^+$  штаммов. Ей способствует уреазы *H. pylori*, которая, разлагая мочевины, содержащуюся в слизи, с образованием  $\text{NH}_3$ , повышает pH среды. Факторами адгезии *H. pylori* к эпителию СОЖ являются ЛПС и специализированные адгезины (белки поверхностной мембраны) BabA, SabA, AlpA/B, HopZ и OipA. С клеточными рецепторами взаимодействует белок HpaA, выявленный по всей поверхности бактерии и ее жгутиков [10].

На ранних этапах колонизации *H. pylori*, перво-степенное значение имеет взаимодействие адгезина BabA с Льюис-подобными антигенами на эпителиоцитах, приводящее к активации контакт-зависимой системы секреции IV типа, которая обеспечивает непосредственную доставку эффекторных белков в цитозоль эпителиоцитов. Мишенью белка адгезии SabA является гликофинголипид sLeX эпителия СОЖ. С увеличением выраженности воспалительного ответа увеличивается экспрессия sLeX на поверхности клеток эпителия, что увеличивает уровень колонизации *H. pylori*. Прямой контакт бактерии с эпителиоцитами индуцируют секрецию ИЛ-8. В эпителии СОЖ регуляцию транскрипции гена цитокина осуществляет белок ISRE, активаторный белок AP-1 и NF- $\kappa\text{B}$  [11].

Белок адгезии OipA может регулировать синтез провоспалительных медиаторов, выраженность нейтрофильной инфильтрации СОЖ, а также вызывать повреждение цитоскелета эпителиоцитов. Было показано, что OipA подавляет секрецию ИЛ-10 и созревание дендритных клеток, что способствует персистенции инфекции. Влияние OipA на развитие стрессового ответа цитоскелета клеток реализуется через фосфорилирование киназ фокальной адгезии (ФАК), что, в свою очередь, активирует киназу стрессового ответа Erk и стимулирует образование ориентированных актиновых микрофиламент (стрессовых волокон). Одно исследование подтвердило роль рецептора трансферрина (TFRC) в прикреплении *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка. При этом была выявлена сверхэкспрессия легкой цепи ферритина (FTL) в СОЖ инфицированных *H. pylori*, что оказалось важным для развития кишечной метаплазии [12].

Адгезии *H. pylori* на клетках эпителия СОЖ также способствует наличие в боковых О-цепях ЛПС лигандов, подобных антигенам системы Льюис группы крови человека. Благодаря антигенной мимикрии Льюис-фенотипа эпителия СОЖ, не позволяющей распознать их чужеродность, бактерии могут преодолевать факторы резистентности. Относительно низкая иммуногенность ЛПС *H. pylori* способствует хроническому течению инфекции. Вместе с тем, при длительном воздействии, *H. pylori* может индуцировать синтез антител, перекрестно реагирующих с  $\beta$ -субъединицей протонной помпы ( $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы) париетальных клеток, приводя к атрофии СОЖ [13].

На эпителиальном и субэпителиальном уровнях защиты СО, *H. pylori* вызывает повреждение эпителия СОЖ как непосредственно, так и опосредованно в результате ответа хозяина, с участием иммунных факторов защиты и биологически активных веществ воспаления. Указанные эффекты обусловлены тем, что, помимо факторов адгезии, *H. pylori* обладает комплексом цитотоксических белков, повреждающих эпителиоциты. Наиболее известен белок CagA. Он выявляется не у всех штаммов *H. pylori* и считается фактором риска развития язвы и злокачественного роста.

В норме железистый эпителий СОЖ характеризуется стабильной апико-базальной полярностью, которую обеспечивают комплекс межклеточных TJ. Межклеточные TJ создают клеточный барьер, препятствующий свободному прохождению различных молекул. Белок CagA попадает в клетку с помощью секреции IV типа. Фосфорилирование CagA приводит к нарушению межклеточных контактов, полярности и повреждению цитоскелета эпителиоцитов, а также стимулирует париетальные клетки [14].

Нефосфорилированный CagA также способен взаимодействовать с различными внутриклеточными белками, что индуцирует комплекс ответных реакций, от провоспалительных и митогенных, до потери клетками полярности и нарушения межклеточных контактов. Нефосфорилированный CagA может нарушать барьерные функции эпителия СОЖ через взаимодействие с белками TJ ZO-1 и клеточной адгезии JAM. Через разрушение межклеточных TJ *H. pylori* получает доступ к рецепторам EGFR и Her2/Neu на базолатеральных поверхностях эпителиоцитов. Присутствие бактерий в СОЖ индуцирует активацию гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста, фактора роста эндотелия и т.д. Продукция этих полипептидов ускоряет клеточную пролиферацию и способствует ангиогенезу. Взаимодействие белков CagAb ASPP2 способствует ремоделированию комплекса полярности с дефектным разделением (PAR) и ведет к потере полярности клеток.

Основным следствием поступления CagA является трансформация клеток путем стимулирования фенотипа, подобного эпителиально-мезенхимальному переходу, что нарушает межклеточные контакты, увеличивает подвижность и инвазивность инфицированных клеток. При контакте с эпителиальными клетками желудка *H. pylori* активирует сигнальные пути, такие как Hippo, важное звено в осуществлении эпителиально-мезенхимального перехода. Супрессоры опухолей LATS1/2 и их субстрат YAP1 являются звеньями пути Hippo, который, после активации, ограничивает чрезмерный рост ткани. *H. pylori* активирует LATS2 и YAP1. LATS2 защищает эпителиальные клетки желудка от aberrантной, опосредованной *H. pylori*, дифференцировки, характеризующейся индукцией эпителиально-мезенхимального перехода и развитием кишечной метаплазии.

Уникален для *H. pylori* вакуолизирующий цитотоксин VacA, способствующий образованию анионных каналов в мембранах посредством активации АТФазы V-типа. Результатом является понижение рН внутри вакуолей эпителиоцитов и поступление в них анионов из внутриклеточного пространства. Разница осмотического давления приводит к поступлению в вакуоли воды, их набуханию, разрыву клеточной мембраны и гибели клетки. VacA нарушает функциональную активность эндосом и лизосом клеток эпителия желудка, ингибирует их пролиферацию и дезорганизует цитоскелет. VacA стимулирует синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и др., способствующих повреждению эпителиоцитов.

Эндопротеаза HtrA периплазмы бактерии участвуют в обеспечении их устойчивости к высоким температурам. Одним из субстратов HtrA *H. pylori* является E-кадгерин — основной белок межклеточных контактов эпителиальных клеток, обеспечивающих поддержание барьерных свойств [15]. Он представляет собой трансмембранный  $Ca^{2+}$ -гликопротеин, осуществляющий адгезивные межклеточные контакты (AJ). Молекула E-кадгерина встроена в цитоплазматическую мембрану, имеет внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную области. Внутриклеточные домены через цепь цитоплазматических белков связываются с активными микрофиламентами через  $\beta$ -катенин и некоторые другие белки. Комплекс E-кадгерин/ $\beta$ -катенин формируется и транспортируется на цитоплазматическую мембрану, где играет важнейшую роль во взаимодействии клеток и поддержании архитектуры эпителиальных тканей. Внеклеточная часть молекулы имеет пять гомологичных ЕС-доменов, участвующих в  $Ca^{2+}$ -зависимом контакте с двумя молекулами E-кадгерина на соседних клетках. Цитоплазматический домен связан с актиновым цитоскелетом через молекулы  $\alpha$ - и  $\beta$ -катенина,

что обеспечивает стабильность межклеточных контактов. Эндопротеаза HtrA *H. pylori* разрушает внеклеточные домены E-кадгерина и, соответственно, межклеточные контакты, что позволяет бактериями проникать в межклеточные пространства [16].

Еще один фактор патогенности *H. pylori* гамма-глутамил транспептидаза (GGT) расположен на внешней мембране и принимает участие во взаимодействии с эпителиоцитами. GGT активирует NF- $\kappa$ B, стимулирует синтез ИЛ-8, а также образование H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> клетками эпителия. Помимо этого, GGT *H. pylori* повышает уровень 8-гидрокси-2-деоксигуанина, что указывает на оксидативное повреждение ДНК [17].

Фактор, активирующий нейтрофилы (NAP), является цитоплазматическим белком *H. pylori*. NAP гомологичен бактериоферритинам, обеспечивающим поддержание внутриклеточного гомеостаза Fe<sup>3+</sup>. Важнейшей функцией бактериоферритинов является инактивация свободнорадикального окисления. NAP *H. pylori* способен проникать через эпителий СОЖ и эндотелий капилляров, где стимулирует нейтрофилы и моноциты к образованию ИЛ-12 и ИЛ-23, которые индуцируют синтез IFN- $\gamma$  Т-клетками и играют важную роль в развитии Th1-ответа. Синтез NAP и экспрессия эпителиоцитами ИЛ-8 запускают весь провоспалительный каскад и развитие нейтрофильной инфильтрации у 100% инфицированных *H. pylori*. Мигрирующие в СОЖ нейтрофилы повреждают эпителиальные клетки за счет выделения кислородных супероксидантов и выделения комплекса энзимов, а также продуцируют провоспалительные цитокины. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеют место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозий и язв, а в других постепенно развивается атрофия, метаплазия и неоплазия СОЖ [18, 19].

Таким образом, адгезия *H. pylori* запускает сигнальные каскады в эпителии СОЖ, что приводит к ряду последствий, начиная от нарушения барьерных функций (СПЭП) до развития воспалительного и проканцерогенного процессов. Этот вывод еще раз подчеркивает интегрированность нарушений систем защиты слизистой в условиях инфицирования *H. pylori*.

Установлены механизмы негативного влияния *H. pylori* на эпителиальный уровень защиты. Эпителиальные клетки СОЖ связаны между собой с помощью десмосом, щелевых коммуникационных соединений, комплекса TJ, модулирующих парациллюлярный транспорт между просветом желудка и внутренней средой организма. *H. pylori* повреждает межклеточные контакты, нарушает полярность и пролиферацию эпителия через взаимодействие с мембранными рецепторами и активацию различных сигнальных путей. В реализации этих эффек-

тов принимает участие фосфорилированный CagA, запускающий различные клеточные ответы эпителиоцитов, включая нарушения TJ и AJ СОЖ через взаимодействие с молекулами клеточной адгезии E-кадгерином, ZO-1 и JAM. CagA дестабилизирует комплекс E-кадгерин/ $\beta$ -катенин, что приводит к высвобождению и накоплению  $\beta$ -катенина в цитоплазме и ядрах эпителиоцитов, активации сигнального каскада, опосредованного  $\beta$ -катенином и трансформации эпителия СОЖ. Другим эффектом CagA является транслокация мембранного белка плотного соединения ZO-1 к базолатеральной поверхности клетки. В дополнение к повреждению межклеточных контактов, CagA *H. pylori* может изменять полярность эпителиоцитов через взаимодействие с комплексом PAR1/MARK-киназа, дестабилизирующим микротрубочки через последовательное фосфорилирование MAP-киназ. Нарушение полярности эпителия СОЖ является одним из механизмов повышения выживаемости *H. pylori* на нем [20, 21].

Непрерывное и быстрое обновление клеток эпителия является важнейшим защитным механизмом СОЖ от агрессивной среды желудка, а также микробной колонизации. Для облегчения выживания на эпителии СОЖ *H. pylori* воздействует на ряд механизмов, нарушая баланс между обновлением и пролиферацией эпителиоцитов. *H. pylori* запускает ускоренную программу апоптоза клеток эпителия, что стимулирует компенсаторную пролиферативную активность СОЖ. Кроме того, уреазы, фосфолипазы, VacA и другие цитотоксины *H. pylori* вызывают повреждение эпителия СОЖ, стимулируют воспалительный и иммунный ответы, а также регулируют апоптоз эпителиоцитов. Апоптоз эпителиоцитов также реализуется через повреждения ДНК при развитии местных защитных реакций. Они могут быть вызваны супероксидными радикалами, образуемыми активированными нейтрофилами, а также ФНО- $\alpha$  и TNF- $\gamma$ , выделяемыми Th1. Кроме того, апоптоз эпителия СОЖ стимулирует взаимодействие уреазы *H. pylori* с антигенами II класса МНС [22].

Dang Y, et al. исследовали воспалительную передачу сигналов в эпителиальных клетках желудка и показали, что проапоптотический белок Bcl-2 PUMA активируется инфекцией *H. pylori* посредством передачи сигналов TLR2 и активации NF- $\kappa$ B. Степень апоптоза и воспаления в биоптатах желудка человека с положительной реакцией на *H. pylori* была связана с экспрессией PUMA. Авторы пришли к выводу, что PUMA играет важную роль при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* через апоптоз эпителиальных клеток и усиление воспаления [23].

Чрезмерная потеря эпителиальных клеток может привести к дисфункции барьерных функций

СОЖ. Недавно была описана структура пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы *H. pylori*, которая индуцирует апоптоз клеток (апо-HP0175) за счет взаимодействия с TLR4. Структурная гибкость апо-HP0175 достигается за счет удлинения шаперонных спиралей. Была показана ассоциация секретируемого антигена HP0175 с повышающей регуляцией miR-29b-1-5p, регуляцией активности ММП-2 и 9 и миграцией клеток AGS желудочного эпителия.

Важную роль нарушения эпителиальной проницаемости в желудке играют в процессах канцерогенеза. Установлено, что, при раке желудка, отмечается аномальная экспрессия клаудинов, которая ассоциирована с характером прогрессирования опухоли и ее и прогнозом. Показано также снижение общего количества экспрессируемых клаудинов. Вместе с тем уровень клаудинов 3, 4 и 7 при раке желудка повышается. Следствием является нарушение эпителиальной проницаемости, способствующее выходу онкогенных факторов и нутриентов в межклеточное пространство [24].

Развитие и прогрессирование рака желудка связано с инфекцией *H. pylori*. Атрофия и кишечная метаплазия, вызванная *H. pylori*, изменяет паттерн экспрессии белков TJ с клаудинов желудочного типа на клаудины кишечного типа. Показа-

но, что при кишечной метаплазии увеличивается экспрессия клаудинов 1, 3, 4 и 7, что коррелирует с экспрессией фактора транскрипции Cdx2 и кишечного муцина. При раке желудка кишечного типа также отмечена повышенная экспрессия клаудинов 1, 3, 4, 6 и 7, и сниженная клаудина 18. Остается неясным, являются ли эти нарушения первичными или вторичными и какова их роль в инициации процессов канцерогенеза [25].

На сегодняшний день, единой концепции роли клаудинов и комплекса TJ при раке желудка нет. Однако повышенная активность прогресса и снижение злокачественного потенциала может быть объяснено нарушением в комплексе TJ во время инвазии. Показано, что подавление экспрессии клаудина 3 связано с пролиферативным потенциалом рака желудка на ранних стадиях. Количество клаудинов 3 и 7 на подслизистом участке инвазии рака желудка значительно меньше, чем в СО. Экспрессия клаудина 1 снижена в метастазах рака по сравнению с первичным очагом. Клаудины 4 и 18 не экспрессируются в участках инвазии. Кроме того, клаудины 3 и 4 не экспрессируются в раковых клетках, проникающих в строму. Эти данные указывают, что снижение экспрессии клаудинов стимулирует межклеточную диссоциацию. Молекулы TJ рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для лечения рака.

#### Резюме

- Несмотря на тенденции к снижению распространенности, *H. pylori* остается одной из наиболее распространенных инфекций человека и имеет большое клиническое значение.
- Патогенное влияние *H. pylori* на СОЖ запускается процессами адгезии и включает негативное влияние на все три уровня цитопротекции (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный).
- Негативное воздействие микроорганизма на комплекс TJ является существенным фактором механизмов инициации канцерогенеза в желудке.

#### Литература/References

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-9.
4. Plavnik R, Nevmerzhitkiy V, Embutniex Yu, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018;23(S1):24.
5. Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhitkiy VI, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to the 13C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40-9. (In Russ.) Бордин Д. С., Плавник Р. Г., Невмержицкий В. И. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным 13С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40-9. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
6. Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of helicobacter infection among doctors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;12(148):20-4. (In Russ.) Бакулина Н. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Ильчишина Т. А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017;12(148):20-4.
7. Wroblewski LE, Peek RMJr. Targeted disruption of the epithelial barrier by *Helicobacter pylori*. *Cell. Commun. Signal*. 2011;9:e29. doi:10.1186/1478-811X-9-29.
8. Pozdeyev OK, Pozdeyeva AO, Valeeva YuV, Gulyaev PE. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with the epithelium of the gastric mucosa. I. Pathogenicity factors contributing to successful colonization. *Infection and immunity*. 2018;8(3):273-83. (In Russ.) Поздеев О. К., Поздеева А. О., Валеева Ю. В., Гуляев П. Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(3):273-83. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-273-283.

9. Backert S, Clyne M, Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. Cell Commun. Signal. 2011;9:28. doi:10.1186/1478-811X-9-28.
10. Pohl MA, Romero-Gallo J, Guruge JL, et al. Host-dependent Lewis (Le) antigen expression in *Helicobacter pylori* cells recovered from Leb-transgenic mice. J. Exp. Med. 2009;206(13):3061-72. doi:10.1084/jem.20090683.
11. Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, et al. In vitro suppression of dendritic cells by *Helicobacter pylori* OipA. Helicobacter. 2014;19(2):136-43. doi:10.1111/hel.12107.
12. Hamed A, Naserpour Farivar T, Rahmani B, et al. The role of transferrin receptor in the *Helicobacter pylori* pathogenesis; L-ferritin as a novel marker for intestinal metaplasia. Microb Pathog. 2019;126:157-64.
13. Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. J. Infect. Dev. Ctries, 2008;2(3):174-81.
14. Tammer I, Brandt S, Hartig R, et al. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. Gastroenterology. 2007;132(4):1309-19. doi:10.1053/j.gastro.2007.01.050.
15. Pozdeyev OK, Pozdeyeva AO, Valeeva YuV, et al. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with the epithelium of the gastric mucosa. II. Reaction of the epithelium of the gastric mucosa in response to colonization and persistence of *H. pylori*. Infection and immunity. 2019;9(2):253-61. (In Russ.) Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В. и др. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. II. Реакция эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на колонизацию и персистенцию *H. pylori*. Инфекция и иммунитет. 2019;9(2):253-61. doi:10.15789/2220-7619-2019-2-253-261.
16. Buti L, Ruiz-Puig C, Sangberg D, et al. CagA-ASP2 complex mediates loss of cell polarity and favors *H. pylori* colonization of human gastric organoids. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(5):2645-55.
17. Molina-Castro SE, Tiffon C, Giraud J, et al. The Hippo kinase LATS2 controls *Helicobacter pylori*-induced epithelial-mesenchymal transition and intestinal metaplasia in gastric mucosa. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020;9(2):257-76.
18. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. Nat. Rev. Microbiol. 2005;3(4):320-32. doi:10.1038/nrmicro1095.
19. Wen G, Deng S, Song W, et al. *Helicobacter pylori* infection downregulates duodenal CFTR and SLC26A6 expression through TGFβ signaling pathway. BMC Microbiol. 2018;17(1):87.
20. Tan S, Tompkins LS, Amieva MR. *Helicobacter pylori* usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche. PLoS Pathog. 2009;5(5):e1000407. doi:10.1371/journal.ppat.1000407.
21. Dang Y, Zhang Y, Xu L, et al. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes *Helicobacter pylori* infection-mediated gastritis. Cell Death Dis. 2020;11(2):139.
22. Yaseen A, Audette GF. Structural flexibility in the *Helicobacter pylori* peptidyl-prolyl cis, trans-isomerase HP0175 is achieved through an extension of the chaperone helices. J Struct Biol. 2018;204:261-9.
23. Dang Y, Zhang Y, Xu L, et al. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes *Helicobacter pylori* infection-mediated gastritis. Cell Death Dis. 2020;11(2):139.
24. Datta Ch, Subuddhi A, Kumar M, et al. Genome-wide mRNA-miRNA profiling uncovers a role of the microRNA miR-29b-1-5p/PHLPP1 signalling pathway in *Helicobacter pylori*-driven matrix metalloproteinase production in gastric epithelial cells. Cell Microbiol. 2018;20:e12859.
25. Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. J Gastroenterol. 2016;51(8):768-78. doi:10.1007/s00535-016-1207-z.

### 5.3. СПЭП при хронических гастритах и язвенной болезни

Хронический гастрит (МКБ-10 — K29; МКБ-11 — DA42) и язвенная болезнь (МКБ-10 — K25, K26; МКБ-11 — DA60, DA63) являются одними из наиболее распространенных заболеваний гастродуоденальной зоны. Основным каузативным фактором в развитии этих патологий считается инфекция *H. pylori* [1]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано около половины мировой популяции. Учитывая, что хронический гастрит развивается у всех инфицированных *H. pylori* лиц, можно сделать вывод, что общемировая распространенность хронического гастрита составляет около 44,3-48,5% [2, 3]. Согласно последнему обзору, частота развития язвенной болезни в течение жизни варьирует от 5 до 10%, при этом у *H. pylori*-позитивных пациентов риск развития может достигать 20% [4].

Активность воспалительного процесса в СОЖ прямо коррелирует с выраженностью СПЭП. Еще в патоморфологическом исследовании Pristautz H (1984) было продемонстрировано, что у пациентов

с хроническими гастритами отмечаются микроскопические признаки повышенной проницаемости, наиболее выраженные при атрофическом гастрите, кишечной метаплазии и эрозивном гастрите [5].

В более поздних работах для оценки степени проницаемости эпителиального барьера ЖКТ при гастритах и язвенной болезни наиболее часто использовался тест проницаемости сахарозы. Сахароза — дисахарид, не обладающий способностью пересекать эпителиальный барьер слизистой, т.к. апикальная поверхность эпителиоцитов не экспрессирует специфические белки-транспортеры сахарозы. Таким образом, данный дисахарид может проникнуть через эпителиальный барьер слизистой верхних отделов ЖКТ только парацеллюлярным путем при наличии скомпрометированных TJ клеток, или при нарушении целостности эпителиального барьера ввиду изъязвлений СО. Работа Sutherland LR, et al. (1994) показала, что данный тест имеет достаточно высокую диагностическую точность в предикции наличия эрозивно-язвенных изменений желудка с чувствительностью 84% и специфичностью 96% [6]. Аналогичные результаты были продемонстри-

рованы в исследовании Vera JF, et al. (1997) на педиатрической популяции пациентов, где чувствительность и специфичность теста проницаемости сахарозы, при детекции повреждении СОЖ, составили 83,3% и 90,3%, соответственно [7]. В исследовании Zsigmond S, et al. (2005), на популяции пациентов с атрофическим гастритом, было показано, что количество сахарозы, выделяемой с мочой после перорального приема данного дисахарида, у пациентов с атрофическим гастритом было значительно увеличено в сравнении с группой контроля (медиана 0,08 vs 0,04%;  $p=0,003$ ). 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 [8]. В работе Kawabata H, et al. (1998) продемонстрировано, что экскреция сахарозы с мочой значительно повышена у пациентов с язвенной болезнью желудка в сравнении

с лицами контроля и ее количество коррелирует с размером язвенного дефекта слизистой [9].

Как было показано выше, одним из механизмов формирования СПЭП при гастритах и язвенной болезни желудка является негативное влияние *H. pylori* на структурные компоненты TJ эпителиоцитов. Цитотоксин CagA и уреазы микроорганизма способны инициировать дезорганизацию TJ клеток за счет увеличения фосфорилирования легкой цепи миозина, а также инактивации протеинкиназы семейства PAR1, регулирующей функции цитоскелета клетки [10, 11]. В работе Goodgame RW, et al. (1997) было показано, что успешная эрадикация *H. pylori* способствует снижению нарушенной проницаемости эпителиального барьера по данным теста проницаемости сахарозы [12].

Наряду с *H. pylori* ассоциированными вариантами эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, важное практическое значение имеют НПВП индуцированные гастропатии. Роль СПЭП в их генезе и возможности цитопротективной терапии, при этих страданиях, будет рассмотрена ниже.

#### Резюме

- Согласно патоморфологическим данным, а также исследованиям с применением теста проницаемости сахарозы, при гастритах и язвенной болезни отмечается СПЭП, выраженность которого коррелирует с активностью воспалительного процесса в СОЖ.
- Одним из патофизиологических механизмов СПЭП при гастритах и язвенной болезни желудка является негативное влияние *H. pylori* на структурные компоненты TJ эпителиоцитов.
- Установленные механизмы СПЭП при хронических гастритах и язвенной болезни делают оправданным, при этих страданиях, наряду с кислотосупрессивной и *H. pylori* эрадикационной терапией, использование лекарственных средств с цитопротективными свойствами.

#### Литература/References

1. Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Diseases of the stomach. Moscow, 2015. GOETAR-Media, 976 p. (In Russ.) Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Болезни желудка. Москва, 2015. ГОЭТАР-Медиа, 976 с.
2. 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.
3. 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.
4. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
5. 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.
6. Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, et al. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *Lancet*. 1994;343(8904):998-1000.
7. 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.
8. Sjöstedt Zsigmond C, Hannestad U, Franzén L, et al. Atrophic gastritis is associated with increased sucrose permeability related to chronic inflammation. *Digestion*. 2005;72(4):201-6.
9. 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.
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 PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*. 2007;447(7142):330-3.
12. Goodgame RW, Malaty HM, el-Zimaity HM, Graham DY. Decrease in gastric permeability to sucrose following cure of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 1997;2(1):44-7.



#### 5.4. Роль нарушенной эпителиальной проницаемости при панкреатитах

Хронический панкреатит (ХП) — это группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующаяся фазово-прогрессирующими сегментарными и диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части; атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов; различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы [1]. По мнению ряда авторов, механизмы, лежащие в основе острых панкреатитов и обострений ХП, имеют ряд общих черт.

Заболеваемость ХП, верифицированная с помощью инструментальных методов исследования, в европейских странах колеблется от 5 до 10 на 100 тыс. жителей [2]. Медико-социальную значимость ХП подчеркивает длительное, упорное и прогрессирующее течения заболевания, высокая частота диагностических ошибок и его поздняя диагностика [1].

Анализ литературных источников позволяет говорить о наличии трех механизмов нарушений эпителиальной проницаемости (СПЭП) при панкреатитах. Это внутрипротоковое нарушение эпителиальной проницаемости, эндотелиальная дисфункция (ЭД) в капиллярах поджелудочной железы и нарушения проницаемости кишечного барьера.

Суточный объем панкреатического сока составляет около 1,5–2 л. Панкреатический сок содержит проферменты и бикарбонаты, секретлируемые эпителиальными протоковыми клетками. Именно наличие бикарбонатных буферных систем предотвращает внутриорганный активацию ферментов, обеспечивает вымывание токсических факторов (таких как гидрофобные ЖК) из протокового дерева. В последние годы было показано, что нарушение синтеза буферных систем приводит к увеличению вероятности развития острого панкреатита (ОП) и ХП. Важная роль в реологии панкреатического сока принадлежит аквапоринам, небольшим мембранным белкам, которые в первую очередь опосредуют трансэпителиальный транспорт молекул воды в протоковую систему. Экспрессия аквапорина-1 (AQP1) в основном локализована на апикальной мембране протоковых клеток поджелудочной железы человека. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что снижение активности аквапориновой системы ассоциировано с более тяжелым течением панкреатитов и ухудшением прогноза заболевания. Было также установлено, что применение УДХК способствует устранению этих нарушений [3].

Вторым компонентом СПЭП при панкреатитах является ЭД. В ходе экспериментального исследования, на модели крыс, изучались изменения эндотелиального барьера капилляров тонкой кишки, при тяжелом ОП. Состояние капиллярного эндотелиального барьера исследовали с помощью электронной микроскопии. Было показано, что при панкреатите, наряду с повышенной проницаемостью СО, отмечается расширение промежутков между эндотелиальными клетками капилляров, набухание и разрыв базальной мембраны. Авторы данного исследования делают вывод, что воспаление, наблюдающееся при панкреатитах, приводит к перестройке эндотелиального цитоскелета и ЭД. Следствием ЭД может быть артериовенозное шунтирование с развитием гипоксии органа [4].

Наиболее детально при панкреатитах изучен третий механизм СПЭП — нарушение функционирования кишечного барьера. Значение роли СПЭП в развитии и тяжести заболеваний поджелудочной железы убедительно продемонстрировано при ОП. Установлено, что 59% пациентов с ОП имели признаки повреждения кишечного барьера с повышенной проницаемостью СО кишечника, что приводило к БТ из кишечника, некрозу, инфицированию ткани поджелудочной железы и возникновению синдрома полиорганной дисфункции [5, 6].

С уверенностью можно полагать, что этот механизм играет базовую роль в патогенезе ХП и развитии клинических проявлений заболевания, особенно на ранних его этапах, при отсутствии отчетливых инструментальных признаков поражения органа. Имеются данные, что, уже в этот период, возникают нарушения структуры и функции кишечного барьера, с изменением его основной функции — проницаемости и формированием СПЭП [1].

Наименее изученным при панкреатитах является состояние преэпителиальной защиты. В единичных исследованиях было установлено, что потеря слизистого слоя достаточна для значительного увеличения проницаемости кишечника. При этом, утрата неперемешанного слоя слизи может происходить раньше, чем микроскопические морфологические признаки повреждения подлежащей СО кишки.

Предполагается следующая последовательность событий, участвующих в вызванной панкреатитом потере слизистого слоя и последующем увеличении кишечной проницаемости. Гиповолемия, вызванная ОП, и системное воспалительное состояние приводят к шунтированию крови из внутренних органов в большой круг кровообращения, что, в свою очередь, сопровождается ишемическим реперфузионным повреждением кишечника. Далее, развивающийся оксидативный стресс способствует повреждению слизистого слоя и снижению его

барьерных свойств. Нижележащий, обнаженный эпителиальный слой СО, затем подвергается прямому воздействию бактерий и других потенциально токсичных просветных факторов, которые, в свою очередь, усугубляют повреждение кишечника [7].

Увеличение кишечной проницаемости, в дальнейшем, приводит к перемещению грамотрицательных бактерий, через лимфатические сосуды, в брыжеечные лимфоузлы. Следующий этап — это формирование антител и запуск иммунных реакций. Показано, что выраженность нарушений проницаемости кишечного барьера, при панкреатитах, коррелирует с SIRS, полиорганной недостаточностью и высокой смертностью. Это позволяет говорить о формировании при панкреатитах порочного круга, включающего первичные и вторичные механизмы СПЭП [8]. Об этом же свидетельствует, обнаруженное при ОП снижение экспрессии клаудина 4, в биоптатах 12-ПК ( $P < 0,001$  для межклеточного соединения крипт и  $P = 0,007$  для цитоплазмы крипт) [9].

Показатели кишечной проницаемости, при панкреатитах, коррелировали с уровнем эндотоксина плазмы, сывороточного ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СРБ и индексом тяжести, оцененным с помощью компьютерной томографии [10]. Было показано, что начало развития церулеин-индуцированного панкреатита, зависит от активации *NOD1* в ацинарных клетках комменсальными бактериями, транслоцированными из кишечника, что дополнительно индуцировало экспрессию медиаторов воспаления [11]. В исследовании Tan C, et al. показано, что содержание ИЛ-6 в сыворотке положительно коррелирует с численностью *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* и имеет отрицательную связь с количеством *Bifidobacterium*, тогда как содержание эндотоксина в плазме было пропорционально численности *Enterococcus* [12].

Снижение содержания кишечной микробиоты у мышей, с нарушенным кишечным барьером, уменьшало тяжесть ОП, вероятно, из-за уменьшения интенсивности БТ. У мышей с усиленным кишечным барьером и снижением системного воспаления наблюдалось менее тяжелое течение ОП, о чем свидетельствовало уменьшение нейтрофильной инфильтрации и некроза поджелудочной железы [13].

Все больше экспериментальных данных демонстрируют, что кишечная микробиота оказывает важное влияние на функцию поджелудочной железы и развитие ее заболеваний. Это влияние может быть обеспечено бактериальными метаболитами, такими как КЖК, или модуляцией иммунных ответов. В свою очередь, факторы поджелудочной железы, такие как экскреция противомикробных пептидов, могут оказывать существенное влияние на состав и функциональные свойства микробиоты кишечника [14, 15].

Имеются данные, что некроз тканей поджелудочной железы, наблюдающийся при ОП, связан с транслокацией кишечных бактерий, обусловленной развитием СПЭП. При обследовании 42 пациентов с легким вариантом ОП и 21 пациента с тяжелой формой заболевания были изучены взаимосвязи между проницаемостью кишечного барьера и выраженностью эндотоксемии. Проницаемость кишечника оценивали на 0, 1, 3, 7, 9 и 11 день с использованием теста дифференциальной абсорбции лактулозы/маннита. Серийные пробы венозной крови брали через 0, 30, 60, 90, 120 и 180 мин, через 12, 24 ч и на 3, 7, 9 и 11 дни для измерения эндотоксина. Установлено, что у пациентов с тяжелым панкреатитом выраженность дисфункции кишечного барьера была выше, по сравнению с пациентами с легким панкреатитом ( $p < 0,05$ ). Концентрация системного эндотоксина также была выше у пациентов с тяжелым панкреатитом, по сравнению с легким панкреатитом ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась значимая корреляция между максимальной системной концентрацией эндотоксина и кишечной проницаемостью, измеренной на 7 день у пациентов с легким и тяжелым панкреатитом. Можно констатировать, что у пациентов с ОП проницаемость кишечника повышена. При этом выраженность нарушения барьерной функции кишечника коррелировала с тяжестью панкреатита. Это согласуется с гипотезой о том, что внутренняя гипоперфузия при панкреатитах может нарушать барьерную функцию СО кишечника и способствовать системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности [16].

Проведенные исследования предоставляют убедительные доказательства того, что, хотя активация трипсиногена, вероятно, является необходимым шагом в воспалительном каскаде, лежащем в основе панкреатита, устойчивое воспаление поджелудочной железы зависит от повреждения молекулярной структуры, опосредованной активацией цитокинов, обусловленной транслокацией кишечных микроорганизмов в кровотоки и индукцией ими врожденного иммунного ответа в ацинарных клетках [17].

Эндотоксин плазмы был обнаружен у большинства пациентов с ХП и отрицательно коррелировал с гликемическим статусом, указывая на то, что дисбиоз кишечника был связан с метаболическими изменениями при ХП [18].

С другой стороны, поджелудочная железа физиологически регулирует микробиом кишечника, синтезируя антимикробные пептиды, бикарбонаты и пищеварительные ферменты. Развитие внешне-секреторной недостаточности при ХП закономерно влечет за собой потенцирование нарушений структуры и функции кишечного барьера. В исследовании Frost F, et al. (>1700 человек без анамнеза заболеваний поджелудочной железы) были проана-

лизируются результаты секвенирования 16S рРНК и фекальной эластазы и установлено, что пониженное содержание эластазы являлось важным фактором хозяина, связанным с изменениями в микробиоме кишечника [19].

В ряде исследований отмечается, что причинами СИБР у пациентов с ХП также являются снижение панкреатического синтеза антимикробных пептидов, нарушение моторики, аномальное образование химуса в просвете тонкой кишки и из-за снижения защелачивания вследствие уменьшения секреции богатого бикарбонатами сока поджелудочной железы [20].

Недавний метаанализ (336 пациентов) показал, что у трети пациентов с ХП имеется СИБР [21]. Проявления СИБР, такие как диарея, метеоризм и вздутие живота, сходны с признаками внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что полагает необходимость оценки и коррекции у пациентов с ХП как панкреатической недостаточности, так и состояния микробиома кишечника и его проницаемости.

В систематическом обзоре Memba R, et al. проведен поиск исследований микробиоты при заболеваниях поджелудочной железы в OVID Medline (1946-2017), EMBASE (1980-2017) и Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL, выпуск 3, 2017). Из этих информационных ресурсов, всего было извлечено 2833 статьи. После отбора и применения критери-

ев исключения, в обзор было включено только 10 исследований. Три исследования показали более низкие уровни *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* и более высокие уровни *Enterobacteriaceae* при ХП. Два из этих исследований были неконтролируемыми, а третье (контролируемое) исследование, в котором сравнивали пациентов с эндокринной и экзокринной недостаточностью, сообщило, что уровни *Bacteroidetes* были ниже у пациентов без СД, а уровни *Bifidobacteria* были выше у пациентов без внешнесекреторной недостаточности. Была выявлена связь между раком поджелудочной железы и более низким уровнем *Neisseria elongate* [22].

Zhou CH, et al. проведено исследование фекальной микробиоты с помощью профилирования гена рибосомной РНК *16S*, на основе секвенирования следующего поколения и активности фекальной эластазы-1 у 71 пациента с ХП и 69 здоровых лиц. Авторы заключают, что пациенты с ХП имеют нарушения кишечной микробиоты, на которые частично влияет состояние внешнесекреторной функция поджелудочной железы [23]. В целом, следует признать, что транслокация кишечных бактерий и эндотоксинов вследствие нарушения кишечного барьера является ключевым событием, определяющим тяжесть ОП. СИБР в тонкой кишке, нередко развивающийся у пациентов с ХП, еще больше усиливает выраженность симптомов заболевания и степень нарушений трофологического статуса.

#### Резюме

- СПЭП является одним из ключевых компонентов патогенеза ОП и ХП.
- СПЭП при панкреатитах включает три основных компонента: повышение внутрипротоковой эпителиальной проницаемости, ЭД с формированием артериовенозного шунтирования и нарушение проницаемости кишечного барьера.
- При панкреатитах выявляются нарушения на всех трех уровнях защиты СО.
- Нарушение проницаемости кишечного барьера сопровождается транслокацией кишечной микробиоты в подслизистый слой, региональные лимфоузлы с развитием вторичных иммунных реакций.
- Выявляющийся при панкреатитах первичный и вторичный СПЭП, во многом, определяет тяжесть клинических проявлений и прогноз заболевания.

## Литература/References

1. Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YuA, Shcherbina NN. Pathogenetic bases of complex therapy of patients with chronic pancreatitis. Almanac of Clinical Medicine. 2015;(40):72-81. (In Russ.) Гриневич В. Б., Сас Е. И., Кравчук Ю. А., Щербина Н. Н. Патогенетические основы комплексной терапии больных хроническим панкреатитом. Альманах клинической медицины. 2015;(40):72-81. doi:10.18786/2072-0505-2015-40-72-81.
2. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterology Journal. 2017;5(2):153-99. doi:10.1177/2050640616684695.
3. Venglovecz V, Pallagi P, Kemény LV, et al. The Importance of Aquaporin 1 in Pancreatitis and Its Relation to the CFTR Cl<sup>-</sup> Channel. Front Physiol. 2018;9:854. doi:10.3389/fphys.2018.0085.
4. Lu F, Huang H, Wang F, Chen Y. Intestinal capillary endothelial barrier changes in severe acute pancreatitis. Hepatogastroenterology. 2011;58(107-108):1009-17.
5. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2020;26(18):2187-93. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2187.
6. Capurso G, Zerboni G, Signoretto M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2012;46 Suppl:S46-S51.
7. Fishman JE, Levy G, Alli V, et al. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. Shock. 2014;42(3):264-70. doi:10.1097/SHK.0000000000000209.
8. Singh N, Sonika U, Moka P, et al. Association of endotoxaemia & gut permeability with complications of acute pancreatitis: Secondary analysis of data. Indian J Med Res. 2019;149(6):763-70. doi:10.4103/ijmr.IJMR\_763\_17.

9. Sonika U, Goswami P, Thakur B, et al. Mechanism of Increased Intestinal Permeability in Acute Pancreatitis: Alteration in Tight Junction Proteins. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(5):461-6. doi:1097/MCG.0000000000000612.
10. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135-45. doi:10.1159/000447252.
11. Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity*. 2012;37:326-38.
12. Tan C, Ling Z, Huang Y, et al. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44:868-75.
13. Li X, He C, Li N, et al. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut Microbes*. 2020;11(6):1774-89. doi:10.1080/19490976.2020.1770042.
14. Adolph TE, Mayr L, Grabherr F, et al. Pancreas-Microbiota Cross Talk in Health and Disease. *Annu Rev Nutr*. 2019; 39:249-66. doi:10.1146/annurev-nutr-082018-124306.
15. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(18):2187-93. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2187.
16. Schietroma M, Pessia B, Carlei F, et al. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis. *Ann Ital Chir*. 2016;87:138-44.
17. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):283-98. doi:10.1038/mi.2016.101.
18. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep*. 2017;7:43640.
19. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterol*. 2019;156:1010-5.
20. Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):290-5. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.045.
21. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:697-705.
22. Memba R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. *Pancreatology*. 2017;17(6):867-74. doi:10.1016/j.pan.2017.09.002.
23. Zhou CH, Meng YT, Xu JJ, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(1):16-24. doi:10.1016/j.pan.2019.11.013.

### 5.5. СПЭП при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и язвенный колит)

Генетические, иммунологические, экологические факторы вносят свой вклад в патогенез ВЗК, но именно измененная барьерная функция кишки может стать отличительным признаком указанной патологии. Первые работы по определению кишечной проницаемости при ВЗК, с помощью полисахарозного теста, были проведены в 80-х гг прошлого столетия [1]. Результаты этого теста у 20 пациентов с БК, ограниченной подвздошной или толстой кишкой сопоставлялись с результатами контрольных групп: 16 здоровых индивидуумов и 6 больных с ЯК. У пациентов с БК соотношение экскреции лактулозы и маннитола было достоверно выше, чем у здоровых или при ЯК. Другие исследователи указывают, что при проведении того же полисахарозного теста повышение кишечной проницаемости имеется как при ЯК, так и при БК в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев [2].

В дальнейшем было установлено, что кишечная проницаемость, оцененная по сывороточному уровню йогексола, повышена у 50% больных с БК и у 31% пациентов с ЯК и связана с активностью заболевания, определяемой по данным эндоскопического исследования [3]. Более того, сохранение в течение одного года СПЭП связано с 80% риском рецидива и 45% риском серьезных событий по сравнению с 20% и 5% для тех, у кого

достигалась нормальная функция эпителиального барьера. Поскольку основными регуляторами параклеточной проницаемости являются TJ и AJ, то структурные изменения этих комплексов, как полагают, лежат в основе нарушения кишечного барьера при ВЗК [4]. Морфологические изменения, способствующие потере барьерной функции при ЯК и БК, схожи. Они включают уменьшение количества горизонтально ориентированных нитей TJ, уменьшение глубины сети TJ, разрывы нитей TJ >25 нм [5].

Для понимания механизмов формирования СПЭП при воспалительных заболеваниях кишечника существенное значение имеет анализ роли генетических факторов. В результате полногеномных исследований были выявлены >200 генных локусов, связанных с наличием ВЗК, при этом определены ключевые аллели, ассоциированные с врожденным и адаптивным иммунитетом. Интересно, что родственники больных с ВЗК, у которых имеется повышенная проницаемость кишечника, как правило, имеют специфический, ассоциированный с заболеванием, полиморфизм *CARD15/NOD2* [6]. Изменение кишечной проницаемости у родственников пациентов с ВЗК, при отсутствии клинических проявлений заболевания, также может указывать на генетическую обусловленность нарушений кишечного барьера [7]. В исследовании близнецов, диссоциирующих по БК, здоровые близнецы имели схожую барьерную функцию, как и страдающие БК близнецы, на-

пример, повышенную проницаемость для малых молекул и снижение экспрессии клаудина 5 [8]. Причем эти параметры существенно отличались от неродственных здоровых наблюдаемых. Следовательно, генетическая предрасположенность может быть важной этиологической составляющей развития СПЭП и возникновения ВЗК. Об этом свидетельствует и случай наблюдения развития БК у родственника первой степени, у которого дебюта заболевания была зарегистрирована повышенная проницаемость кишечника [9].

Некоторые варианты носительства генов могут увеличить предрасположенность к ВЗК, модулируя активность белков межклеточных TJ, которые берут на себя двойную роль герметизирующих и сигнальных белков. Мутации *NOD2*, ведущие к снижению синтеза  $\alpha$ -дефенсина и изменение состава белков TJ (например, клаудина 1, клаудина 2, окклюдина), лежат в основе высокой восприимчивости к бактериальной инфекции при БК [10]. Еще один механизм изменения кишечного барьера, при обострении ВЗК, описан Kosovac K, et al. [11]. Авторы обнаружили активацию ИЛ-8/NF-kB в эпителии так же, как и увеличение экспрессии TLR2-зависимого интерферона (IFN)- $\gamma$  в антиген презентующих клетках. Аналогично, при мутации *SHANK3*, снижается регуляция ZO-1, что ведет к дисрегуляции клаудинов, таким образом увеличивая бактериальный парацеллюлярный ток, что вероятно играет важную роль в модуляции активности воспаления у пациентов с БК [12]. Интересно, что Waronaar MC, et al. (2008) определили генетические варианты СПЭП, которые оказались общими для целиакии и БК [13]. Это может указывать на наличие общих патогенетических механизмов при этих заболеваниях, реализуемых через СПЭП.

Как было показано в Главе 2, существенную роль, в модуляции активности систем защиты ЖКТ, играет простагландиновая система. В связи с этим, целесообразно рассмотреть особенности ее функционирования при ВЗК. В целом, простагоиды считаются цитопротекторными агентами в ЖКТ, частично предотвращая апоптоз. Например, введение 16,16-диметил PGE<sub>2</sub> уменьшал на 50% апоптоз криптоцитов в условиях лучевого колита [14]. Описан следующий механизм протективного действия PGE<sub>2</sub> на энтероциты: экзогенный ЛПС, влияя на TLR4, вел к регулируемому циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2) высвобождению PGE<sub>2</sub>, что защищало энтероциты от апоптоза [15].

После разрушения кишечного эпителия раневые эпителиальные клетки (wound-associated epithelial (WAE)) образуют первоначальный барьерный слой. Была высказана мысль, что PG являются перспективными кандидатами для исследования способности непосредственно индуцировать адаптивное клеточное перепрограммирование кишеч-

ного эпителия и стимулировать образование клеток WAE во время раннего восстановления кишечного повреждения [16]. Чуть позже, эти же авторы, обнаружили, что при культивировании первичных эпителиальных клеток *in vitro* передача сигналов PGE<sub>2</sub> через один из его рецепторов, Ptger4, была достаточной для достижения состояния дифференцировки, сходного с клетками WAE *in vivo* [17].

В настоящее время такой вид рыб, как “зебрафиш” (*Danio rerio*) надежно утвердился в качестве оптимальной модели для исследований во многих областях биологии и медицины, поскольку благодаря гистону H2A выживаемость рыб с мутациями ключевых генов выше, чем у мышей. В недавнем исследовании такой модели ВЗК была выявлена критическая роль, которую может играть PGE<sub>2</sub> в защите кишечного барьера от бактериальной инвазии путем повышенной продукции муцинов [18].

Однако известны исследования, демонстрирующие возможную роль простагоидов, как провоспалительных агентов. Так, результаты исследования группы корейских авторов демонстрируют провоспалительное действие PGE<sub>2</sub> в остром периоде илеита [19]. Авторы изучили связь активации ЦОГ-2 и экспрессию PGE<sub>2</sub> с индукцией FasL (Fas-лиганда) и апоптоза энтероцитов на модели *Clostridium difficile*-индуцированного колита. Активация NF-kB, по-видимому, приводит к еще одному механизму повышенной активности FasL на PGE<sub>2</sub> и апоптоз. Один из уроков, извлеченных из экспериментальных исследований, заключается в том, что PGE<sub>2</sub> может оказывать и провоспалительный, и противовоспалительный эффект, и эти действия часто производятся посредством регуляции экспрессии рецепторных генов в соответствующих тканях. Возможно поэтому, избыточное повышение концентрации PGE<sub>2</sub> с помощью мизопроста не получило широкого клинического применения.

Основные механизмы, приводящие к развитию СПЭП при ВЗК можно разделить на три большие категории: снижение экспрессии белков AJ и TJ, изменение транспорта белков и ремоделирование перифункционального актомиозинового цитоскелета [4].

**Снижение экспрессии белков TJ при ВЗК.** Снижение экспрессии белков TJ выражается в изменении баланса между различными видами клаудинов и снижении экспрессии трансмембранных белков неклаудинового ряда. ВЗК связаны со сниженной экспрессией герметизирующих клаудинов, в первую очередь клаудина 3, 4, 5, 7 и 8 [20]. Клаудины “запирающего” ряда необходимы для образования ионоселективных пор TJ, их подавление может нарушить целостность кишечного барьера, что, в свою очередь, ускорит развитие воспаления СО [4]. Известно, что продукция различных цитокинов

ответственна за подавление экспрессии герметизирующих клаудинов в воспаленной СО кишечника. Было обнаружено, что ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13 снижают экспрессию клаудинов и увеличивают проницаемость эпителия *in vitro* и *in vivo* [21]. Эти цитокины действуют на рецепторы энтероцитов, что активирует внутриклеточные сигнальные каскады и приводит к изменению активности факторов транскрипции в ядре. В снижении экспрессии белков TJ и развитии ВЗК также играет роль дисбаланс кишечных микроРНК(miRs) [5]. В частности, miR-29 подавляет уровень клаудина 1 [22], а miR-223 подавляет экспрессию клаудина 8 [23]. Клаудины не единственные мишени для разных miRs в эпителиальных соединениях, т.к. этот механизм также участвует в регуляции экспрессии окклюдина и ZO-1 [4].

В развитии СПЭП при ВЗК играет роль и повышение экспрессии “порообразующих” клаудинов, в частности клаудина 2. ИЛ-13 и ИЛ-6 являются мощными индукторами этого белка TJ в культивируемых эпителиальных клетках кишечника [24]. Кроме того, было показано, что клаудин 2 вытесняет герметизирующий клаудин 4 из TJ, дополнительно ослабляя параклеточный механизм проницаемости [25]. В дополнение к снижению уровней герметизирующих клаудинов, экспрессия других эпителиальных белков TJ, таких как JAM-A, окклюдина и ZO-1, часто подавляется при ВЗК [26].

**Снижение экспрессии белков AJ при ВЗК.** Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют нарушение строения AJ при ВЗК, что может вносить значительный вклад в развитие дефектов кишечного барьера. В исследовании биоптатов СО толстой кишки при ЯК было обнаружено снижение экспрессии E-кадгерина, катенина-p120 и  $\beta$ -катенина, наряду с NF- $\kappa$ B. Подавление экспрессии p120-катенина у мышей приводило к дефектам межклеточной адгезии, воспалению, прогрессирующей эрозии СО и фатальному кровотечению [27].

**Нарушение транспорта белков AJ и TJ.** Снижение экспрессии белков AJ и TJ — не единственный механизм, лежащий в основе развития повышенной проницаемости эпителиального барьера, т.к. эти белки часто перераспределяются из межклеточного контакта в цитоплазматические компартменты [28]. Нарушение строения AJ и TJ может быть вызвано либо усилением эндоцитоза, либо уменьшением экзоцитоза соединительных белков и вносить вклад в дефект архитектуры и функции соединений белков при ВЗК.

Роль эндоцитоза AJ и TJ в нарушении слизистого барьера при ВЗК была первоначально предложена >10 лет назад, однако регулирующие механизмы эндоцитоза в нормальном и воспаленном кишечнике, остаются недостаточно изученными

[4]. Клатрин-опосредованный эндоцитоз — наиболее распространенный путь эндоцитоза E-кадгерина, представляет собой механизм, опосредующий разрушение эпителиального барьера при патологических условиях [29]. Энтероциты пациентов с ВЗК обладают повышенной способностью интернализировать просветные антигены [30]. Повышенная интернализация белков AJ и TJ при ВЗК может быть не специфическим процессом, ограниченным апикальными соединениями, а скорее компонентом общего увеличения интенсивности СПЭП.

**Снижение экзоцитоза соединительных белков при ВЗК.** Экзоцитоз белков AJ и TJ включает в себя доставку как вновь синтезированных белков, так и ранее интернализированных молекулярных компонентов и дефекты этого транспорта могут вносить значительный вклад в нарушение кишечного барьера при ВЗК. Было проведено исследование, в котором изучалось влияние белка ретикулона-4В/NOGO-В, структурного белка канальцев эндоплазматического ретикулума, на барьерную функцию кишечника. Подавление экспрессии ретикулона-4В в монослоях кишечных эпителиальных клеток приводило к снижению экспрессии E-кадгерина,  $\alpha$ -катенина и окклюдина. Анализ биоптатов у пациентов с ВЗК показал значительное снижение экспрессии ретикулона-4В/NOGO-В по сравнению с контролем [31]. Значение переноса белков в проницаемости кишечного барьера было также продемонстрировано исследованиями регулятора слияния везикул — белка прикрепления NSF-альфа ( $\alpha$ SNAP). Этот белок контролирует перенос везикул между эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи и внутри комплекса Гольджи [32]. Подавление  $\alpha$ SNAP в модели кишечного эпителия привело к нарушению целостности барьера, разрушению AJ и TJ и избирательному подавлению экспрессии E-кадгерина и p120-катенина. Экспрессия и функции  $\alpha$ SNAP при воспалении не изучены, и это может стать важной темой для будущих исследований. Роль аппарата Гольджи в формировании кишечных эпителиальных соединений дополнительно подчеркивается экспериментами с фармакологической или генетической фрагментацией аппарата Гольджи, которая вызывает разрушение AJ и TJ и нарушение эпителиального барьера [33, 34]. Не только доставка соединительных белков, но и их рециркуляция важна для целостности кишечного эпителиального барьера. Ингибирование Rab11-позитивных рециркулирующих эндосом приводило к нарушению кишечного барьера у дрозофил, мышей и в культивированных эпителиальных клетках кишечника человека [35].

**Аномалии цитоскелета.** Связь белков апикальных соединений с кортикальным актиновым ци-

тоскелетом важна для целостности и пластичности кишечного барьера [36, 37]. В эпителиальных клетках, сборка и динамика актиновых филаментов регулируется большим количеством актин-связывающих и моторных белков. Архитектура и динамика актинового цитоскелета зависят от оборота актиновых филаментов и взаимодействий филаментов с немышечным миозином II (NM II). Оборот F-актина регулируется различными АВР (актин-связывающими белками), ответственными за модуляцию скорости полимеризации или деполимеризации. Полимеризация филаментов осуществляется комплексом белка Arp 2/3 и белками-форминами, деполимеризация — членами семейства актинового деполимеризующего фактора (ADF)/кофилина [4]. Исследование мышей с ингибированием в кишечном эпителии компонента комплекса Arp2/3, ArpC3, показало, что этот комплекс незаменим для сборки нормальных апикальных соединений. При подавлении Arp2/3, ArpC3 у животных развились дефекты эндолизосомной системы и возникли нарушения всасывания питательных веществ, что привело к их ранней постнатальной смерти [38].

Ингибирование ADF или кофилина-1 посредством РНК-интерференции увеличивало параклеточную эпителиальную проницаемость в толстой кишке человека. Наблюдаемые дефекты в формировании AJ и TJ сопровождались задержкой сборки филаментозного актинового пояса. Полная потеря экспрессии ADF у мышей не привела к повреждению слизистого барьера или к спонтанному воспалению кишечника. Однако ADF-нулевые мыши продемонстрировали повышенную кишечную проницаемость и усиленное воспаление во время колита, индуцированного декстраном сульфатом натрия [39]. У мышей с дефицитом другого регулятора динамики F-актина, кортактина, также не развивалось спонтанное воспаление СО, но они были более восприимчивы к экспериментальному колиту [40]. Исследование, в котором изучалась роль взаимодействующего с актином белка Air-1, показало, что его истощение увеличивает проницаемость эпителия и ослабляет сборку AJ и TJ за счет нарушения архитектуры перифункционального пояса F-актина [41].

Вызывает интерес исследование, в котором использовали ингибирование тяжелой цепи NM IIА у мышей и исследовали структуру и функцию нормального кишечного барьера, а также развитие экспериментального колита. Была отмечена повышенная кишечная проницаемость и измененная экспрессия нескольких белков AJ/TJ. У мышей не развился спонтанный колит, но были обнаружены признаки воспаления СО, проявляющегося формированием лимфоидных агрегатов, повышенной экспрессией цитокинов и инфильтрацией нейтрофилов в кишечнике. Животные с ингибированием NM IIА характеризовались более тяжелым нарушением кишечного барьера и чрезмерным повреждением СО, во время экспериментально индуцированного колита *in vivo* [42]. Повышенное фосфорилирование регуляторной легкой цепи миозина (RLMC) приводит к активации NM II и увеличению сократительной способности актомиозина, что вызывает разрушение TJ в воспаленной СО кишечника. Этот механизм подтверждается убедительными доказательствами *in vitro* и *in vivo* [43].

**Передача сигналов.** Сигнальные каскады, инициированные воспалением и другими внешними стрессорами, могут запускать ремоделирование апикального актинового цитоскелета, что приводит к разрушению соединений. Важную роль в регуляции строения и функции цитоскелета играет семейство Rho ГТФаз. В исследованиях изучалась роль Rho ГТФаз в регуляции целостности барьера в нормальном кишечнике и при ВЗК. Активация Rho влияет на актиновый цитоскелет в виде стимуляции NM II с помощью нижней Rho-ассоциированной киназы, а также изменения оборота актиновых филаментов [44, 45]. Специфичная для кишечного эпителия делеция RhoA или фермента, который опосредует пренилирование Rho, приводит к повреждению эпителия и спонтанному воспалению кишечника [46]. Делеция двух разных белков Rho GAP, Arhgap17 и миозина IXb, которые должны увеличивать активность Rho, оказала неблагоприятное воздействие на гомеостаз кишечного эпителия. Мыши с дефицитом Arhgap17 демонстрировали повышенную проницаемость кишечника и более высокую чувствительность к колиту, индуцированного сульфатом декстрана (DSS-колиту) [19].

#### Резюме

- Представленные данные свидетельствуют о ключевой роли нарушений кишечного барьера в патогенезе ВЗК.
- Остается предметом дискуссий вопрос, является ли повышенная эпителиальная проницаемость при ВЗК результатом первичного, генетически детерминированного дефекта, или возникает вторично, на фоне уже текущего аутоиммунного воспалительного процесса.
- Развитие СПЭП при ВЗК сопровождается снижением экспрессии белков TJ, изменением их транспорта и ремоделированием актомиозинового цитоскелета.
- Терапевтические стратегии восстановления плотных соединений и кишечной проницаемости будут играть важную роль в будущем лечении ЯК и БК.

## Литература/References

1. Ukabam SO, Clamp JR, Cooper BT. Abnormal small intestinal permeability to sugars in patients with Crohn's disease of the terminal ileum and colon. *Digestion*. 1983;27(2):70-4. doi:10.1159/000198932.
2. Al-Saffar A, Halim A, Hall G, et al. Tu1835 correlation between sucralose and lactulose as markers of *in vivo* paracellular permeability of human small intestine. *Gastroenterology*, 2016;(4):S956. doi:10.1016/S0016-5085(16)33229-2.
3. Gerova VA, Stoynev SG, Katsarov DS, Svinarov DA. Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. *World J Gastroenterol*. 2011;17(17): 2211-215. doi:10.3748/wjg.v17.i17.
4. Lechuga S, Ivanov AI. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: Quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1864(7):1183-94. doi:10.1016/j.bbamer.2017.03.007.
5. Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, et al. MicroRNAs: new players in IBD. *Gut*. 2015;64(3):504-17. doi:10.1136/gutjnl-2014-307891.
6. Buhner S, Buning C, Genschel J, et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut*. 2006;55:342-7.
7. Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis*. 2014;32(4):475-83.
8. Keita ÅV, Lindqvist CM, Öst Å, et al. Gut barrier dysfunction—a primary defect in twins with Crohn's disease predominantly caused by genetic predisposition. *J Crohns Colitis*. (2018)12:1200-9. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy045.
9. Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterol*. 2000;119:1740-4.
10. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 2004;53:1658-64. doi:10.1136/gut.2003.032805.
11. Kosovac K, Brenmoehl J, Holler E, et al. Association of the NOD2 genotype with bacterial translocation via altered cell-cell contacts in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1311-21. doi:10.1002/ibd.21223.
12. Wei SC, Yang-Yen HF, Tsao PN, et al. SHANK3 regulates intestinal barrier function through modulating ZO-1 expression through the PKC $\alpha$ -dependent pathway. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1730-40. doi:10.1097/MIB.0000000000001250.
13. Wapenaar MC, Monsuur AJ, van Bodegraven AA, et al. Associations with tight junction genes PARD3 and MAGI2 in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57(4):463-7. doi:10.1136/gut.2007.133132.
14. Houchen CW, Stenson WF, Cohn SM. Disruption of cyclooxygenase-1 gene results in an impaired response to radiation injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(5):G858-65. doi:10.1152/ajpgi.2000.279.5.G858.
15. Fukata M, Chen A, Klepper A, et al. Cox-2 is regulated by toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology* 2006;131:862-877.
16. Miyoshi H, Ajima R, Luo CT, et al. Wnt5a potentiates TGF-beta signaling to promote colonic crypt regeneration after tissue injury. *Science*. 2012;338:108-13.
17. Miyoshi H, VanDussen KL, Malvin NP, et al. Prostaglandin E2 promotes intestinal repair through an adaptive cellular response of the epithelium. *EMBO J*. 2017;36(1):5-24. doi:10.15252/embj.201694660.
18. Chuang LS, Morrison J, Hsu NY, et al. Zebrafish modeling of intestinal injury, bacterial exposures and medications defines epithelial *in vivo* responses relevant to human inflammatory bowel disease. *Dis Model Mech*. 2019;12(8):dmm037432. doi:10.1242/dmm.037432.
19. Lee SY, Kim H, Kim K, et al. Arhgap17, a RhoGTPase activating protein, regulates mucosal and epithelial barrier function in the mouse colon. *Sci Rep*. 2016;6:26923. doi:10.1038/srep26923.
20. Barmeyer C, Schulzke JD, Fromm M. Claudin-related intestinal diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;42:30-8. doi:10.1016/j.semcdb.2015.05.006
21. Onyiah OC, Colgan SP. Cytokine responses and epithelial function in the intestinal mucosa. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(22):4203-12. doi:10.1007/s00018-016-2289-8.
22. Zhou Q, Costinean S, Croce CM, et al. MicroRNA 29 targets nuclear factor- $\kappa$ B-repressing factor and Claudin 1 to increase intestinal permeability. *Gastroenterology*. 2015;148(1):158-69. e8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.037.
23. Wang H, Chao K, Ng SC, et al. Pro-inflammatory miR-223 mediates the cross-talk between the IL23 pathway and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Genome Biol*. 2016;17:58. doi:10.1186/s13059-016-0901-8.
24. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke JD. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers*. 2015;3(1-2):e977176. doi:10.4161/21688370.2014.977176.
25. Capaldo CT, Farkas AE, Hilgarth RS, et al. Proinflammatory cytokine-induced tight junction remodeling through dynamic self-assembly of claudins. *Mol Biol Cell*. 2014;25(18):2710-9. doi:10.1091/mbc.E14-02-0773.
26. Kucharzik T, Walsh SV, Chen J, et al. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol*. 2001;159(6):2001-9. doi:10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
27. Smalley-Freed WG, Efimov A, Burnett PE, et al. p120-catenin is essential for maintenance of barrier function and intestinal homeostasis in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1824-35. doi:10.1172/JCI41414.
28. Barmeyer C, Fromm M, Schulzke JD. Active and passive involvement of claudins in the pathophysiology of intestinal inflammatory diseases. *Pflugers Arch*. 2017;469(1):15-26. doi:10.1007/s00424-016-1914-6.
29. Ivanov AI, Naydenov NG. Dynamics and regulation of epithelial adherens junctions: recent discoveries and controversies. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;303:27-99. doi:10.1016/B978-0-12-407697-6.00002-7.
30. Pravda J. Crohn's disease: evidence for involvement of unregulated transcytosis in disease etio-pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1416-26. doi:10.3748/wjg.v17.i11.1416.
31. Rodríguez-Feo JA, Puerto M, Fernández-Mena C, et al. A new role for reticulon-4B/NOGO-B in the intestinal epithelial barrier function and inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(12):G981-93. doi:10.1152/ajpgi.00309.2014.
32. Naydenov NG, Harris G, Brown B, et al. Loss of soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein  $\alpha$  ( $\alpha$ SNAP) induces epithelial cell apoptosis via down-regulation of Bcl-2 expression and disruption of the Golgi. *J Biol Chem*. 2012;287(8):5928-41. doi:10.1074/jbc.M111.278358.



33. Naydenov NG, Brown B, Harris G, et al. A membrane fusion protein  $\alpha$ SNAP is a novel regulator of epithelial apical junctions. *PLoS One*. 2012;7(4):e34320. doi:10.1371/journal.pone.0034320.
34. Yu M, Yang S, Qiu Y, et al. Par-3 modulates intestinal epithelial barrier function through regulating intracellular trafficking of occludin and myosin light chain phosphorylation. *J Gastroenterol*. 2015;50(11):1103-13. doi:10.1007/s00535-015-1066-z.
35. Guichard A, Cruz-Moreno B, Aguilar B, et al. Cholera toxin disrupts barrier function by inhibiting exocyst-mediated trafficking of host proteins to intestinal cell junctions. *Cell Host Microbe*. 2013;14(3):294-305. doi:10.1016/j.chom.2013.08.001.
36. Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *Am J Pathol*. 2010;177(2):512-24. doi:10.2353/ajpath.2010.100168.
37. Shen L, Weber CR, Raleigh DR, et al. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:283-309. doi:10.1146/annurev-physiol-012110-142150.
38. Zhou K, Sumigray KD, Lechler T. The Arp2/3 complex has essential roles in vesicle trafficking and transcytosis in the mammalian small intestine. *Mol Biol Cell*. 2015;26(11):1995-2004. doi:10.1091/mbc.E14-10-1481.
39. Wang D, Naydenov NG, Feygin A, et al. Actin-Depolymerizing Factor and Cofilin-1 Have Unique and Overlapping Functions in Regulating Intestinal Epithelial Junctions and Mucosal Inflammation. *Am J Pathol*. 2016;186(4):844-58. doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.023.
40. Citalán-Madrid AF, Vargas-Robles H, García-Ponce A, et al. Cortactin deficiency causes increased RhoA/ROCK1-dependent actomyosin contractility, intestinal epithelial barrier dysfunction, and disproportionately severe DSS-induced colitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1237-47. doi:10.1038/mi.2016.136.
41. Lechuga S, Baranwal S, Ivanov AI. Actin-interacting protein 1 controls assembly and permeability of intestinal epithelial apical junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(9):G745-56. doi:10.1152/ajpgi.00446.2014.
42. Naydenov NG, Feygin A, Wang D, et al. Nonmuscle Myosin IIA Regulates Intestinal Epithelial Barrier *in vivo* and Plays a Protective Role During Experimental Colitis. *Sci Rep*. 2016;6:24161. doi:10.1038/srep24161.
43. John LJ, Fromm M, Schulzke JD. Epithelial Barriers in Intestinal Inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(5):1255-70. doi:10.1089/ars.2011.3892.
44. Citalán-Madrid AF, García-Ponce A, Vargas-Robles H, et al. Small GTPases of the Ras superfamily regulate intestinal epithelial homeostasis and barrier function via common and unique mechanisms. *Tissue Barriers*. 2013;1(5):e26938. doi:10.4161/tisb.26938.
45. Zihni C, Terry SJ. RhoGTPase signalling at epithelial tight junctions: Bridging the GAP between polarity and cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;64:120-5. doi:10.1016/j.biocel.2015.02.020.
46. López-Posadas R, Becker C, Günther C, et al. Rho-A prenylation and signaling link epithelial homeostasis to intestinal inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(2):611-26. doi:10.1172/JCI80997.

## 5.6. Нарушения проницаемости слизистой при микроскопических колитах

Микроскопический колит (МК), включающий лимфоцитарный колит (ЛК) и коллагенозный колит (КК), представляет собой клинко-морфологическое понятие. Дифференциально-диагностический поиск МК в клинической практике обычно осуществляется при оценке генеза и лечении рефрактерной хронической диареи. По данным мета-анализа Tong J, et al. (2015), общая частота ЛК 4,14 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,89-5,40) на 100 тыс. человеко-лет, в то время как заболеваемость КК составила 4,85 (95% ДИ 3,45-6,25) на 100 тыс. человеко-лет в группе риска [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в Испании, Европе и Северной Америке, с момента первого описания в 1985г частота выявления МК увеличилась, приближаясь к показателям других форм ВЗК [2].

Гистопатологическим маркером ЛК является лимфоцитарная инфильтрация эпителия толстой кишки, превышающая 25 лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток. КК- определяется наличием субэпителиальной коллагеновой полосы, толщиной >10 мкм. При этом, оба заболевания демонстрируют интенсивную инфильтрацию собственной пластинки толстокишечной СО Т-лимфоцитами, а также плазматическими клетками, эозинофила-

ми, тучными клетками, макрофагами и нейтрофилами [3].

Механизмы развития МК многофакторны и недостаточно изучены [4]. Установлена связь развития МК с приемом таких лекарственных средств, как ИПП, НПВП, статины и антидепрессанты ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Предполагается, что эти препараты могут прямо влиять на состояние кишечного барьера, повышая его проницаемость и позволяя проникать антигенам в субэпителиальный слой. В ответ на это развивается иммунная реакция с участием лимфоцитов [5].

Существуют и эндогенные концепции развития МК. В соответствии с ними, у пациентов имеются генетические дефекты в виде полиморфизма генов транспортера обратного захвата серотонина и нарушений синтеза PGE2. Это создает условия для формирования СПЭП и трансэпителиального проникновения лекарств, компонентов пищевых продуктов, солей ЖК, бактерий. В ответ на поступление патогенов в субэпителиальную зону, происходит активация Т-супрессорных клеток CD8 и NF- $\kappa$ B. Развивающееся воспаление усиливает нарушения эпителиальной проницаемости, что сопровождается феноменом мальабсорбции ЖК [2].

Представленная общая концепция участия СПЭП в генезе МК была конкретизирована в ряде исследований. При изучении микробиома кишеч-

ника у больных с МК регистрируется пролиферация провоспалительных серосодержащих бактерий семейства *Desulfovibrionales* и значительное уменьшение *Coriobacteriaceae*, определяющих нормобиотическое состояние ЖКТ [6]. Предполагается, что бактериальные антигены или токсины увеличивают количество медиаторов воспаления в СО толстой кишки, что приводит к увеличению проницаемости СО, увеличению провоспалительных цитокинов, деградации коллагенового матрикса и нарушению регуляции кишечных субэпителиальных миофибробластов.

Имеются единичные работы, посвященные состоянию ТЈ при МК. Так, установлено, что нарушение в экспрессии белков ТЈ при МК схоже с тем, что наблюдается при БК и ЯК. Снижение экспрессии окклюдина и клаудина 4 у большинства пациентов сопровождается увеличением порообразующего клаудина 2, в то время как клаудин 1, 3 и 5 остаются неизменными. Описанными нарушениями объясняют механизм развития секреторной диареи при МК [7].

Скорость апоптоза эпителия не повышается при КК, что резко контрастирует с ЯК и БК, где нарушения данного процесса является одним из основных факторов, способствующих повышению проницаемости эпителия, и может отчасти объяснить отсутствие грубых эпителиальных поражений при МК [8].

При исследовании биоптатов сигмовидной кишки у пациентов с ЛК было обнаружено подавление экспрессии клаудина 4, 5, 8 и интернализация клаудинов 5 и 8 из ТЈ в цитоплазму [9]. Зарегистрированное повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-23 и ИЛ-12 в просвете ЖКТ после восстановления непрерывности кишечника, подтверждает предположение о том, что внутрипросветные токсины играют ведущую роль в формировании воспаления при КК.

При изучении цитокинового профиля у пациентов с МК (3 группы пациентов — активный ЛК, КК и неактивный ЛК) в процессе лечения будесонидом было обнаружено увеличение уровней ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с контролем. В то же время, уровни ИЛ-8 и ИЛ-13 не отличались от контроля [10]. Нарушение эпителиального барьера при КК характеризуется снижением экспрессии Е-кадгерина и ZO-1, индуцированное IFN- $\gamma$ , белков ТЈ окклюдина и клаудина 4 [11]. Кроме того, подавление белков ТЈ клаудина 4, 5 и 8 и их перераспределение за пределы ТЈ, запускаемое ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , способствуют диарее в случае ЛК [12].

У пациентов с МК были выявлены генетические полиморфизмы, снижающие экспрессию

белковых структур ТЈ. Так, было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм гена *PTEN* (rs1234224) и гена *MAG11* (rs17417230) ассоциированы с МК (отношение шансов (ОШ) 1,70, 95% ДИ 1,23-2,34,  $p=0,001$ ; ОШ 1,58, 95% ДИ 1,14-2,19,  $p=0,006$ ) [13].

Результаты исследований камерой Уссинга, эндоскопических биоптатов сигмовидной кишки, полученных у пациентов с КК, показали, что трансэпителиальная резистентность при активности заболевания повышалась по сравнению с ремиссией и контролем. Однако поглощение химически убитой *E. coli* K12 в той же модели было увеличено независимо фазы заболевания, что указывает на базовую дисфункцию эпителиального барьера, предрасполагающую к рецидивам КК [14].

Наряду с нарушениями парацеллюлярной проницаемости, при МК страдает и трансцеллюлярный транспорт воды [15]. Предполагается, что именно эти нарушения ответственны за диарейный синдром, характерный для МК. При изучении состояния аквапориновой системы у пациентов с КК было установлено, что, в активной фазе этого страдания, выявляется феномен потери экспрессии аквапорина-8. У пациентов с МК низкая экспрессия аквапорина-8 была тесно связана с более высокой частотой стула. Под влиянием терапии будесонидом, у стероид-чувствительных пациентов, эти нарушения редуцировались, однако отмечалась тенденция к их рецидивированию. Описанный феномен не является специфичным для МК. Снижение экспрессии аквапорина-8 также наблюдалось при ВЗК, инфекционном колите и СРК с преобладанием диареи, что позволяет предположить, что потеря аквапорина-8 может быть общим механизмом формирования диарейных синдромов [16].

Установлено, что СПЭП в виде измененной функции кишечного барьера при ЛК и КК не восстанавливается при применении будесонида, являющегося базовым препаратом первой линии, при лечении данной группы заболеваний. Будесонид, оказывая антипролиферативное действие на эпителиальные клетки, может усиливать повреждения СО толстой кишки, связанные с ее повышенной проницаемостью. Более того, при значительном повреждении он ослабляет иммунный ответ, вызывая БТ и эндотоксемию [1]. Можно констатировать, что будесонид позволяет достигать клинической ремиссии и восстанавливать реактивность СО, но не устраняет феномен БТ. Именно персистенция СПЭП, как базовой дисфункции кишечного барьера, может объяснить возникновение частых рецидивов МК [17].

**Резюме**

- МК являются группой заболеваний (ЛК и КК) со сходными клиническими проявлениями в виде хронической диареи.
- Сформулированы экзогенная и эндогенная концепции развития МК.
- В качестве этиологических или триггерных факторов могут выступать лекарственные средства и дисбиоз, сопровождающийся БТ в подслизистый слой.
- СПЭП при МК проявляется нарушениями как парацеллюлярной, так и интрацеллюлярной проницаемости. Первичность или вторичность СПЭП при МК остается предметом дискуссий.
- Терапия будесонидом, являясь первой линией в лечении МК, позволяет достигать клинической ремиссии, но, полностью, не устраняет СПЭП и не предотвращает рецидивы заболевания.

**Литература/References**

1. Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2):265-76. quiz 277. doi:10.1038/ajg.2014.431.
2. Gentile N, Yen EF. Prevalence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Microscopic Colitis. *Gut Liver*. 2018;12(3):227-35. doi:10.5009/gnl17061.
3. Boland K, Nguyen GC. Microscopic Colitis: A Review of Collagenous and Lymphocytic Colitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2017;13(11):671-7.
4. Gentile N, Ye EF. Prevalence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Microscopic Colitis. *Gut Liver*. 2018;12(3):227-35. doi:10.5009/gnl170618.
5. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8804-10. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8804.
6. Millien V, Rosen D, Hou J, Shah R. Proinflammatory sulfur-reducing bacteria are more abundant in colonic biopsies of patients with microscopic colitis compared to healthy controls. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):432-8. doi:10.1007/s10620-018-5313-z.
7. König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(10):e196. doi:10.1038/ctg.2016.54.
8. Lechuga S, Ivanov AI. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: Quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(7):1183-94. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.03.007.
9. Daferera N, Kumawat AK, Hultgren-Hörnquist E, et al. Fecal stream diversion and mucosal cytokine levels in collagenous colitis: a case report. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):6065-71. doi:10.3748/wjg.v21.i19.6065.
10. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135-45. doi:10.1159/000447252.
11. Bhat AA, Uppada S, Achkar IW, et al. Tight Junction Proteins and Signaling Pathways in Cancer and Inflammation: A Functional Crosstalk. *Front Physiol*. 2019;9:1942. doi:10.3389/fphys.2018.01942.
12. Barmeyer C, Erko I, Awad K, et al. Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytokine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *J Gastroenterol*. 2017 Oct;52(10):1090-100. doi:10.1007/s00535-017-1309-2.
13. Norén E, Mellander MR, Almer S, Söderman J. Genetic Variation and Gene Expression Levels of Tight Junction Genes Indicates Relationships Between PTEN as well as MAGI1 and Microscopic Colitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):105-12.
14. Münch A, Söderholm JD, Ost A, et al. Increased transmucosal uptake of *E. coli* K12 in collagenous colitis persists after budesonide treatment. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:679-85. doi:10.1038/ajg.2008.95.
15. Barmeyer C, Erko I, Fromm A, et al. Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1258:143-8. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06631.x.
16. Escudero-Hernández C, Münch A, Østvik AE, et al. The Water Channel Aquaporin 8 is a Critical Regulator of Intestinal Fluid Homeostasis in Collagenous Colitis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):962-73. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa020.
17. Ocón B, Aranda CJ, Gámez-Belmonte R, et al. The glucocorticoid budesonide has protective and deleterious effects in experimental colitis in mice. *Biochem Pharmacol*. 2016;116:73-88. doi:10.1016/j.bcp.2016.07.010.

**5.7. СПЭП и хронические заболевания печени**

Хронические заболевания печени служат основной причиной заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Российской Федерации и ряде европейских стран [1-5]. В настоящее время, изменения со стороны кишечной микробиоты и функциональной состоятельности защитных свойств кишечной стенки признаны ключевым звеном патогенеза самых разнообразных заболеваний печени [6].

Печень — важный иммунокомпетентный орган, который реагирует активацией врожденной и адаптивной иммунной системы на воздействие кишечных бактерий, попадающих в нее через портальное кровообращение. Анатомически и функ-

ционально печень тесно связана с кишечником через систему воротной вены. Это взаимодействие осуществляется двунаправленно, что легло в основу понятия ось “кишка-печень”. С физиологической точки зрения, эта ось представляет собой важную операционную единицу, которая защищает хозяина от потенциально вредных и токсичных веществ из кишечника, тем самым поддерживая гомеостаз иммунной системы.

Анализ патофизиологических связей между состоянием кишечного барьера ЖКТ, дисбиозом кишечника, и иммунным ответом печени на кишечные стимулы имеет важное значение для разработки новых методов лечения хронических заболеваний печени. СПЭП в ЖКТ, БТ и изменения состава микробиоты кишечника являются суще-

ственными патогенетическими механизмами, ответственными за развитие поражения печени, инициацию фиброзных изменений вплоть до развития ЦП и его осложнений [7]. Показано, что развитие СПЭП в ЖКТ связано с транслокацией кишечных микробов и иммуностимулирующих биопродуктов из просвета кишки в собственную пластинку и воротную вену [8]. Портальный приток РAMPs, например, ЛПС или эндотоксинов, микробиомных метаболитов инициирует каскад, который запускает воспалительные реакции в печени [9].

Еще в 2009г Miele L, et al. выявили достоверную корреляцию между выраженностью стеатоза с наличием СИБР у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), чего не наблюдалось у здоровых добровольцев [10]. В другом исследовании показано, что 98% пациентов с ожирением имели стеатоз печени и СПЭП, по сравнению с пациентами без стеатоза печени. Этот результат подчеркивает вовлечение оси кишечник-печень, при наличии дисбиоза кишечника [11]. Наряду с дисбиозом, среди факторов, провоцирующих развитие СПЭП при хронических заболеваниях печени в виде стеатоза или стеатогепатита, исследователи выделяют такие, как высокожировая/фруктозная диета и этанол [12]. Алкоголь влияет на кишечный барьер посредством нескольких механизмов [13]. Прежде всего, это нарушение целостности плотных межклеточных контактов. Алкоголь и его метаболиты (ацетальдегид) нарушают структуру TJ и AJ. Ацетальдегид вызывает перераспределение и увеличивает фосфорилирование тирозина белков TJ (окклюдина и ZO-1) и AJ (E-кадгерина и  $\beta$ -катенина), не влияя на активность тирозинкиназы, а также нарушает взаимодействие между E-кадгеринном,  $\beta$ -катенином и RTR1b, которые являются жизненно важными компонентами контакта, адгезии и пролиферации эпителиальных клеток.

Еще один механизм инициации алкоголем развития СПЭП при хронических заболеваниях печени — повышенная экспрессия eNOS. Повышение eNOS, NO и супероксида коррелирует с увеличением нитрования и окисления тубулина (белка, из которого состоят микротрубочки), что сопровождается повреждением цитоскелета и приводит к нарушению барьерной функции кишки. В этом процессе принимает участие NF- $\kappa$ B. Имеет значение косвенное воздействие на межклеточные TJ через микроРНК. На клеточной модели было показано, что при обработке этанолом микроРНК-212 (экспрессируется на кишечном эпителии) участвует в разрушении кишечного барьера посредством воздействия на свою мишень — белок ZO-1, тем самым увеличивая кишечную проницаемость. Это согласуется с клиническими данными, когда в биоптатах толстой кишки у пациентов с алкогольной

болезнью печени (АБП) были обнаружены более высокие уровни микроРНК-212 и более низкое количество белка ZO-1 [14].

Микробиота активно влияет на иммунную систему хозяина, а печень, в свою очередь, представляет собой важный иммунологически активный орган, участвующий как во врожденном, так и адаптивном иммунном ответе. Прямая коммуникация кишечной микробиоты с “внекишечными” органами, к которым, помимо печени, относятся головной мозг, сердечно-сосудистая система и другие, осуществляется через TLR, а непрямая — посредством взаимодействия метаболитов кишечных бактерий с сигнальными молекулами [15]. TLR4 экспрессируется всеми типами печеночных клеток, таким образом эндотоксин кишечного происхождения может модулировать функцию всех клеток печени при АБП: способствовать апоптозу гепатоцитов, индуцировать воспаление и фиброз. TLR представляют собой высоко консервативное семейство, которое позволяет хозяину распознавать бактерии, микобактерии, компоненты мембран/стенок дрожжей и другие связанные с патогенами молекулярные структуры, поступающие из кишечника. TLR4 играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе. Их экспрессируют купферовские клетки, гепатоциты, холангиоциты и стеллатные клетки. Основной лиганд TLR4 — это грамтрицательный бактериальный ЛПС. В норме экспрессия TLR4 выражена слабо, а сама печень толерантна к ЛПС. В условиях повреждения печеночной ткани и потери иммунной толерантности ЛПС прямо активирует TLR4 зависимые сигнальные пути. TLR4 распознают ЛПС при взаимодействии со своими ко-рецепторами CD14 или MD-2. При этом, происходит привлечение адаптерных молекул MyD88 и TRIF, каждая из которых активирует отдельные сигнальные каскады. Образование комплекса TLR4-MyD88 активирует NF- $\kappa$ B, что приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . Активация пути TRIF индуцирует экспрессию IFN- $\beta$  и зависимых от него генов. Именно так начинается и прогрессирует воспаление при АБП и НАЖБП [16].

НАЖБП одна из самых частых форм ее повреждения в современном мире. Подобно АБП, НАЖБП может прогрессировать до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы, причём стадийность этого процесса часто нарушается [1]. Развитие фиброза и ЦП (минуя другие стадии НАЖБП) возможно у 24% пациентов со стеатозом. У 2% пациентов со стеатозом возможно развитие гепатокарциномы.

Недавние исследования свидетельствуют о четкой связи между кишечной микробиотой и повреждением печени при НАЖБП, что реализуется через следующие механизмы: 1) эндотоксемия и продук-

ция провоспалительных цитокинов через активацию TLR, как это было описано выше; 2) развитие и повышение инсулинорезистентности; 3) липогенез *de novo* в печени (стеатоз); 4) изменение метаболизма ЖК и передачи сигналов через фарнезойный X рецептор (FXR); 5) СПЭП, индукция окислительного стресса и воспаления эндогенным этанолом; 6) нарушение сборки и секреции липопротеинов очень низкой плотности из-за изменения метаболизма холина в условиях дисбиоза кишечника. Типичные для НАЖБП изменения состава микробиоты — это увеличение *Bacteroidetes*, уменьшение *Firmicutes* и увеличение провоспалительных таксонов, таких как *Proteobacteria* и *Enterobacteriaceae* [17].

Нарушение целостности кишечного барьера вследствие дисбиоза приводит к последующему увеличению БТ и метаболической эндотоксемии, которые служат ключевыми патофизиологическими событиями для активации системы TLR печени и, следовательно, для локального (печень) и системного воспалительного ответа.

Повышенная проницаемость СО ЖКТ, и измененная кишечная микробиота как один из ведущих факторов дисбаланса этого барьера, может быть вовлечена в патогенез аутоиммунных холестатических заболеваний: первичного билиарного холангита (ПБХ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ). На протяжении многих лет постулируется, что эти заболевания вызваны неизвестными факторами окружающей среды у генетически восприимчивых субъектов. СПЭП может представлять собой недостающее звено в этих патогенетических событиях. Возможные причины/триггеры развития ПСХ/ПБХ на фоне повышенной эпителиальной проницаемости: 1) дисбиоз кишечника; 2) изменение желчно-кислотного состава; 3) изменения состава билиарной микробиоты; 4) воздействие различных бактериальных продуктов/патогенов (РАМР) и их метаболитов [18]. В недавней публикации Tang X, et al. продемонстрировали отличия в составе микробиоты у пациентов с ПБХ в сравнении со здоровыми добровольцами. Дисбиоз при ПБХ характеризовался изменением численности 12 родов, и был частично обратим при назначении лечения УДХК. Интересным было открытие, что бактериальная инвазия эпителиальных клеток при ПБХ коррелировала с количеством бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [19].

Признаки СПЭП были обнаружены у пациентов с внутривенным холестазом беременных, а также при поражении печени, вызванном вирусом гепатита С, у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Повышение уровня эндотоксина в сыворотке крови было связано с провоспалительной активацией циркулирующих моноцитов при хроническом гепатите С, даже в отсутствие ЦП [6].

ЦП относится к категории тяжелых форм повреждения печени и развивается в финале хронического диффузного заболевания печени любой этиологии. В настоящее время принята воспалительная теория патогенеза ЦП. В этом аспекте важным научным открытием служит тот факт, что интестинальный дисбиоз при ЦП характеризуется сдвигом в сторону таксонов с провоспалительными свойствами. Помимо этого, при ЦП вне зависимости от его этиологии наблюдается нарушение барьерной функции кишки, патологическая БТ и снижение иммунной защиты. Компоненты бактериальных клеток и токсины (феномен эндотоксемии) попадают в печень, вносят свой вклад в уже существующее повреждение и усиливают системную воспалительную реакцию. Эти процессы могут затем вызывать и способствовать портальной гипертензии и другим осложнениям ЦП, таким как кровотечение из варикозно-расширенных вен верхних отделов ЖКТ, энцефалопатия или асцит [20, 21].

Помимо дисбиоза кишечника вследствие воспаления и портальной гипертензии необходимо остановиться на роли ЖК при ЦП. ЖК существуют в двух формах: первичные (холевая и хенодезоксихолевая) секретируются печенью, вторичные (литохолевая и дезоксихолевая) образуются из первичных в толстой кишке под действием кишечной микрофлоры. Физиологически, ЖК участвуют в переваривании жиров, однако их важная роль также заключается в поддержании кишечного гомеостаза посредством защиты кишечных эпителиальных клеток и сохранения равновесия в кишечном микробиоме. При ЦП конвертирование первичных ЖК во вторичные уменьшается, что связано с изменениями в составе кишечного микробиома [22]. Имеются доказательства того, что *Firmicutes*, особенно те, что входят в кластер *Clostridiales*, ответственны за преобразование первичных ЖК во вторичные, в толстой кишке. Также возможно, что снижение секреции ЖК способствует миграции микробиоты полости рта вниз в дистальный отдел кишечника, тем самым усиливая избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. В течение последнего десятилетия, вследствие изучения FXR, изменилось понимание физиологии ЖК, поскольку они — это их естественные лиганды, взаимодействующие с ними преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки. FXR регулирует печеночную  $7\alpha$ -гидроксилазу — основной фермент в синтезе ЖК, взаимодействие FXR с ЖК способствует выведению ЖК и индуцирует выработку антимикробных пептидов. Учитывая способность FXR контролировать метаболизм ЖК, его лиганды изучаются как препараты в лечении неалкогольный стеатогепатит и одобрены для лечения ПБХ (обе-

тихолевая кислота). Агонисты FXR могут рассматриваться как потенциальные средства для предотвращения СПЭП, уменьшения печеночного воспаления и фиброза.

Проблема СПЭП и его роль в развитии большинства заболеваний ЖКТ хорошо изучена. В дополнение к этому на сегодняшний день обнаружена корреляция между повышенной эпителиальной проницаемостью и заболеваниями печени, в частности НАЖБ и АБП. Препаратом, показавшим свою эффективность в лечении СПЭП является ребамипид, обладающий множественными цитопротективными эффектами [23]. Кроме того, в иностранной литературе, опубликованы работы о ряде внегастроинтестинальных эффектов ребамипида: прямом гепатопротекторном, антисклеротическом, нейропротективном. В частности, показано, что ребамипид, регулирует индукцию eNOS в провоспалительных цитокин-стимулированных гепатоцитах. eNOS экспрессируется в печеночных клетках в патологических состояниях. Его индукция участвует в развитии фиброза пече-

ни, и поэтому eNOS может быть терапевтической мишенью для предотвращения фиброза печени. NO играет важную роль в физиологии и патофизиологии печени, способствуя цитопротекции или повреждению клеток. В эксперименте было показано, что применение ребамипида приводило к индукции eNOS, ИЛ-1 $\beta$  с последующим увеличением продукции NO в клетках, предварительно подвергшихся воздействию провоспалительными агентами. Ребамипид усиливал деградацию фактора I $\kappa$ B $\alpha$  связанного с гепатокарциногенезом, и вызывал активацию NF- $\kappa$ B. Кроме того, ребамипид индуцировал up-регуляцию рецептора ИЛ-1 типа I (ИЛ-1RI), который необходим для индукции eNOS в дополнение к пути I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B. Данные результаты показывают, что ребамипид регулирует eNOS и может рассматриваться в качестве нового направления терапии при повреждениях печени. В настоящее время, эти свойства препарата дополнительно изучаются и исследования по изучению эффективности Ребагита в отношении НАЖБ продолжаются.

#### Резюме

- При хронических заболеваниях печени СПЭП выступает в роли одного из ключевых компонентов патогенеза и сопровождается нарушением конвертации первичных ЖК во вторичные и БТ.
- Препарат первой линии при СПЭП, универсальный цитопротектор ребамипид, обладает и прямым гепатотропным действием, что делает обоснованным дальнейшее изучение его клинической эффективности при хронических заболеваниях печени.
- Имеются основания считать, что ребамипид, в составе комплексной терапии, может оказывать позитивное влияние на прогрессию диффузных заболеваний печени (НАЖБП, АБП).

## Литература/References

1. Korochanskaya NV, Durlshter VM, Kovalevskaya OV, et al. Indicators of morbidity and mortality from diseases of the digestive system in the Krasnodar Territory and the quality of medical care for gastroenterological patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):30-7. (In Russ.) Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Ковалевская О.В. и др. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):30-7. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37.
2. Baranovsky AYu, Belyaev AM, Kondrashina EA. Indicators of morbidity and mortality from diseases of the digestive system in the Northwestern Federal District of Russia and measures taken to reduce them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36-46. (In Russ.) Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):36-46. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46.
3. Dolgushina AI, Olevskaya ER, Tarasov AN, et al. Epidemiology of liver cirrhosis in the Chelyabinsk region according to data for 2006-2015. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):72-8. (In Russ.) Долгушина А. И., Олевская Е. Р., Тарасов А. Н. и др. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006-2015 гг. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):72-8. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78.
4. Maevskaya MV, Novruzbekov MS, Borovkov IM, et al. Structure of patients with hepatocellular cancer (data analysis of two specialized centers). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):58-67. (In Russ.) Маевская М. В., Новрузбеков М. С., Боровков И. М. и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):58-67. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67.
5. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
6. Konturek PC, Harsch IA, Konturek K, et al. Gut Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):79. doi:10.3390/medsci6030079.
7. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4814-34.
8. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):261-3.

9. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* 2020;72(3):558-77. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003.
10. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased Intestinal Permeability and Tight Junction Alterations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Hepatology.* 2009;49(6):1877-87. doi:10.1002/hep.22848.
11. Di Palo DM, Garruti G, Di Ciaula A, et al. Increased Colonic Permeability and Lifestyles as Contributing Factors to Obesity and Liver Steatosis *Nutrients.* 2020;12(2):564. doi:10.3390/nu12020564.
12. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem.* 2015;48(13-14):923-30. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023.
13. Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(11):1321-9. doi:10.3748/wjg.v16.i11.1321.
14. Tang Y, Banan A, Forsyth CB, et al. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(2):355-64.
15. Schroeder B., Bäckhed, F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med.* 2016;22:1079-89. doi:10.1038/nm.4185.
16. Carotti S, Guarino MP, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S. Starring role of toll-like receptor-4 activation in the gut-liver axis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):99-109. doi:10.4291/wjgp.v6.i4.99.
17. de Faria Ghetti F, Oliveira DG, de Oliveira JM, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr.* 2018;57(3):861-76. doi:10.1007/s00394-017-1524-x.
18. Mattner J. Impact of Microbes on the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1864. doi:10.3390/ijms17111864.
19. Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018;67(3):534-41. doi:10.1136/gutjnl-2016-313332.
20. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight.* 2017;2(19):e94416. doi:10.1172/jci.insight.94416.
21. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Is small intestinal bacterial overgrowth a cause of hyperdynamic circulation in cirrhosis? *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(11):964-75. doi:10.5152/tjg.2019.18551.
22. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58(5):949-55. doi:10.1016/j.jhep.2013.01.003.
23. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F, et al. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl. 1):55-62.

## 6. Нарушения эпителиальной проницаемости при патологии других висцеральных систем

### 6.1. СПЭП и нарушения микробиома при ревматических заболеваниях

Хронические иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ), такие как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и системная красная волчанка (СКВ) характеризуются системным воспалительным поражением элементов скелетно-мышечной системы и внутренних органов, вызванным нарушением иммунорегуляции, бесконтрольной каскадной активацией иммунокомпетентных клеток, гиперпродукцией аутоантител, цитокинов, факторов роста и др. [1]. Нарушение микробного равновесия в «барьерных» органах (полость рта, кишечник, верхние дыхательные пути, кожные покровы, органы мочеполовой системы), в т.ч. связанное с СПЭП и транслокацией микроорганизмов или их компонентов, рассматривается как триггерный фактор или важный элемент этиопатогенеза РЗ [2]. Серия клинических и лабораторных работ, выполненных в последние годы, указывают на связь между выраженностью и характером нарушений микробиома, активностью и темпами прогрессирования РЗ. Это позволяет рассматривать терапию, направленную на подавление СПЭП и нарушения бактериального равновесия как важное и перспективное направление в профилактике и комплексном лечении РЗ [3].

РА — наиболее распространенное аутоиммунное заболевание, частота которого составляет 0,5% в популяции, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением

внутренних органов [1]. Согласно данным ряда исследований, дисбиотические изменения при РА (особенно на ранних стадиях заболевания) отмечаются в полости рта — в частности, наблюдается увеличение числа *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* и *Peptostreptococcus micros*, что коррелирует с частотой гингивита (у больных РА встречается в 2-4 раза чаще, чем в здоровой популяции [4, 5]). Также описаны изменения микробиома толстой кишки — снижение уровня бифидобактерий и бактериоидов, повышение уровня лактобактерий, значительное повышение популяции ряда комменсалов и условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Prevotella copri*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium perfringens*, *Gordonibacter pamelaeeae*, *Eggerthella lenta*, *Lachnospiraceae bacterium*, *Collinsella aerofaciens*. По данным эндоскопического исследования, гистологические признаки воспаления СО толстой кишки отмечаются у 15%, а ультраструктурные изменения эпителиальных клеток — у 50-60% больных РА [2, 3, 6]. Установлено, что число *P. copri* у больных с ранним РА более чем в 3 раза выше, чем у лиц здоровой популяции [2, 3].

АС — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника, с исходом в анкилоз, с частым вовлечением энтезисов и периферических суставов. Его популяционная частота колеблется от 0,1% до 2,0% [2].

Поражение толстой кишки со значительным повышением проницаемости кишечного барьера

весьма характерно для АС вследствие тесной генетической связи этого заболевания с ВЗК (прежде всего, БК), определяемой носительством ряда общих генов — *HLA B27*, *HLA-DrB10103*, *HLA-B35*, *HLA-B24* и *HLA-B44*. Согласно результатам эндоскопических исследований, изменения толстой кишки — эрозии, гиперемия и отек СО, выявляются у 15-20% больных АС (в подавляющем большинстве случаев бессимптомные), гистологические признаки колита — у 50-60%, а ультраструктурные изменения — более чем у 90%. Значительное повышение проницаемости СО кишки, которая оценивалась при помощи теста с Cr51-ЭДТА, отмечается не только у больных АС, но и их ближайших родственников, что указывает на генетическую природу нарушений кишечной проницаемости, приводящей к развитию СПЭП при СпА [6]. При АС отмечается выраженный дисбиоз толстой кишки: выявлено преобладание *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae* и *Ruminococcaceae*, в меньшей степени — *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae* [7].

СКВ — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммунокомплексного повреждения тканей и внутренних органов. Популяционная частота этого заболевания составляет в среднем 0,02-0,07% [3]. Большая роль нарушений микробиоты кишечника и повышения проницаемости СО в развитии СКВ показана в ряде экспериментальных работ на лабораторных животных (в частности, мышцах линий MRL/lpr NZB/WF1). Имеются отдельные работы по оценке микробиотических нарушений у больных СКВ — в частности, было показано значительное снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличение популяции грамотрицательных микроорганизмов [8].

Одной из причин СПЭП при РЗ является дисбиоз с повышением популяции условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих повреждение эпителиоцитов протеолитическими ферментами, продуктами метаболизма и перекисного окисления липидов. Важную роль может играть снижение неспецифического защитного потенциала СО — подавление синтеза  $\alpha$ -дифенинов и REG3, уменьшение концентрации зонулина и нарушение его взаимодействия с рецепторами межэпителиальных контактов и др. Генетическая близость с ВЗК определяет избыточную и неконтролируемую воспалительную реакцию на антигены бактерий — PAMP, которая, в частности, сопровождается активацией интралимфальных M<sub>2</sub>-макрофагов (с-MAF+, CD163+) и гиперпродукцией ИЛ-12 и ИЛ-23. Дополнительными факторами, способствующими развитию хронического воспаления кишечника и СПЭП, являются ксенобиоти-

ки, курение, МС, несбалансированная диета и ряд других [2, 3, 7, 9].

Согласно современным представлениям, взаимосвязь между нарушениями микробиоты, СПЭП и развитием иммунного воспаления определяется тремя основными патофизиологическими механизмами. Первый из них связан с нарушением регуляции адаптивного (неспецифического) иммунитета и каскадного развития иммунного воспаления на фоне дефицита T<sub>рег</sub> (CD4+CD25+Foxp3+) клеток. Проникновение микробов и их компонентов (бактериальных ЛПС), выступающих в роли PAMP, в стенку кишки, приводит к контакту с дендритными клетками и макрофагами и активации pod-и TLR с последующим синтезом ИЛ-12 и ИЛ-23. Эти цитокины, в свою очередь, индуцируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th<sub>1</sub>-и Th<sub>17</sub>-клетки. Далее активные Th (в наибольшей степени Th<sub>17</sub>-клетки), высвобождающие ИЛ-17, вызывают каскадную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками “воспалительного ответа” — ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , CXCL1, CXCL2 и др. Помимо этого, Th<sub>17</sub>-клетки индуцируют активацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие целый спектр различных аутоантител [2, 3, 7].

Другой механизм влияния нарушений микробиома на развитие аутоиммунного воспаления связан со способностью ряда условно-патогенных организмов вызывать посттрансляционные изменения белков, изменяя их антигенную структуру и превращая в “мишени” для АПК. Так, *Porphyromonas gingivalis* в процессе жизнедеятельности выделяет фермент пептидил аргинин деиминазу, благодаря которому происходит цитруллинирование (присоединение аминоксилоты цитруллина) к таким белкам человеческого организма, как фибрин и виментин. Это, в свою очередь, сопровождается синтезом различных соответствующих аутоантител (антитела к циркулирующим цитруллинированным пептидам), которые играют ключевую роль в развитии хронического эрозивного артрита при РА. Лабораторные и клинические исследования подтверждают взаимосвязь между выраженностью гингивита, вызванного *Porphyromonas gingivalis*, и активностью РА [4, 5].

Еще один путь развития аутоиммунных нарушений при РЗ, связанный с изменением микробного равновесия, определяется “молекулярной мимикрией” ряда микроорганизмов, имеющих на своей поверхности белковые структуры, сходные по антигенным свойствам с белками главного комплекса гистосовместимости человека. Так, развитие АС и других СпА ассоциируется с носительством гена *HLA-B27*, который обнаруживается у 90% больных с этой патологией (в популяции в среднем у 8% населения). Согласно распростра-



ненной гипотезе, ряд условно-патогенных микроорганизмов, количество которых существенно возрастает при дисбиозе — *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и *Yersinia*, экспрессируют антигенные группы, близкие по структуре к определенным разновидностям HLA-B27 — т.н. “артритогенные пептиды”. Сходство бактериальных и человеческих протеинов приводит к запуску механизмов аутоагрессии с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), которые специфически взаимодействуют с молекулой HLA-B27, что сопровождается разрушением коллагена II, III, IV типов, составляющих основу связочного аппарата аксиального скелета [7, 10].

До настоящего времени было проведено лишь небольшое число клинических работ, в которых изучалась возможность влияния на развитие и течение РЗ путем коррекции повышенной проницаемости СО ЖКТ и микробиотических нарушений. Так, опубликованы данные нескольких исследований, показавших снижение общей активности заболевания, уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных РА с гингивитом после эффективной санации полости рта [4, 5, 11, 12]. Аналогичный результат был продемонстрирован в нескольких работах, в ходе которых изучалась эффективность при РА, АС и СКВ проби-

тиков, содержащих *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri* [13–15].

Достоверная связь между АС и аутоиммунными заболеваниями кишечника позволяют говорить о необходимости комплексного подхода к терапии пациентов с этой группой заболеваний, направленном как на уменьшение выраженности аутоиммунного поражения элементов скелетно-мышечной системы, так и на уменьшение выраженности СПЭП, присущей ВЗК. Интерес представляют результаты исследования возможности применения такого универсального цитопротектора как ребамипид, при ЯК. В частности, получены данные о сопоставимой эффективности при ЯК этого лекарственного средства с месалазином [16]. По данным другой группы исследователей, ребамипид увеличивал эффективность комплексной терапии неосложненных форм ЯК с преимущественным поражением левых отделов толстой кишки. О безопасности и эффективности применения ребамипида для лечения ВЗК свидетельствуют следующие данные исследования на пациентах с колитом, резистентном к кортикостероидам: у 81,8% пациентов после 12-недельного лечения ребамипидом была зафиксирована ремиссия заболевания, кроме того, 63% пациентов попросили продлить терапию до 80 нед. [17].

#### Резюме

- СПЭП и нарушения микробиома играют существенную роль в патогенезе иммуновоспалительных РЗ.
- Роль СПЭП в генезе РЗ иллюстрирует ассоциация, ряда из них, с ВЗК.
- При РЗ развитие СПЭП может иметь как первично эндогенный (аутоиммунный) характер, так и быть связанным с вторичными механизмами СПЭП в кишечнике.
- Лечение инфекционных поражений “барьерных органов”, снижение выраженности аутоиммунных поражений ЖКТ при ВЗК, коррекцию дисбиоза кишечника следует рассматривать как необходимый компонент комплексной терапии РЗ.
- Устранение повышенной проницаемости СО ЖКТ, с помощью ребамипида, позволяет увеличить эффективность терапии ВЗК, хорошо переносится пациентами, и может быть рекомендовано в составе комплексной терапии. Учитывая коморбидность ВЗК и РЗ, это создает предпосылки для разработки и внедрения методов цитопротективной терапии в ревматологии.

## Литература/References

1. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Edited by E. L. Nasonov; Moscow: GEOTAR-Media, 2017, 446 p. (In Russ.) Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 446 с. ISBN: 978-5-9704-4261-6.
2. König M. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101473. doi:10.1016/j.berh.2019.101473.
3. Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):25–34. doi:10.1007/s10067-017-3821-4.
4. Gordeev AB, Galushko EA, Savushkina NM, Lila AM. Periodontitis—a harbinger of rheumatoid arthritis? *Scientific and practical rheumatology.* 2018;56(5):613–21. (In Russ.) Гордеев А. В., Галушко Е. А., Савушкина Н. М., Лиля А. М. Пародонтит — предвестник ревматоидного артрита? *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):613–21. doi:10.14412/1995-4484-2018-613-621.
5. Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Richards P, et al. Rheumatoid arthritis patients’ oral health and disease activity. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1538–43. doi:10.1111/1756-185X.13590.
6. Karateev AE, Galushko EA. Intestinal damage in patients with spondyloarthritis. *Scientific and practical rheumatology.* 2015;53(2):190–9. (In Russ.) Каратеев А. Е., Галушко Е. А. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):190–9. doi:10.14412/1995-4484-2015-190-199.
7. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(10):58. doi:10.1007/s11926-019-0856-3.
8. Ruiz L, López P, Suárez A, et al. The role of gut microbiota in lupus: what we know in 2018? *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(10):787–92. doi:10.1080/1744666X.2018.1519395.
9. Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients

- with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1123-32. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210000.
10. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:29-48. doi:10.1146/annurev-immunol-032414-112110.
  11. Khare N, Vanza B, Sagar D, et al. Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(6):484-8. doi:10.5005/jp-journals-10024-1877.
  12. Kaushal S, Singh AK, Lal N, et al. Effect of periodontal therapy on disease activity in patients of rheumatoid arthritis with chronic periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(2):128-32. doi:10.1016/j.jobcr.2019.02.002.
  13. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. doi:10.1155/2017/4835189.
  14. Jenks K, Stebbings S, Burton J, et al. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2118-25. doi:10.3899/jrheum.100193.
  15. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*. 2019;11(11):2676. doi:10.3390/nu11112676.
  16. Ogata H, Kamada N, Inoue N, et al. A randomized, multicentre pilot study comparing mesalazine enemas and rebamipide enemas for active ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(suppl 5):A129.
  17. Rebamipide therapy shows promise for steroid-refractory ulcerative colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:243. doi:10.1038/ncpgasthep0785.

## 6.2. СПЭП и заболевания сердечно-сосудистой системы

В последние годы все больше внимания уделяется СПЭП, наиболее изученным вариантом которого является феномен повышенной проницаемости СО кишечника. Одной из основных функций СО кишечника является барьерная, т.е. обеспечение защиты от проникновения в кровь “чужеродных” организму веществ. Появляется все больше данных, указывающих на то, что нарушение кишечного барьера может играть значительную роль в развитии метаболических расстройств, справедливо считающихся эпидемией XXI в: ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СД 2 типа. Установлено, что повышенная проницаемость СО кишечника вследствие нарушения барьерной функции вызывает БТ, которая может инициировать низкоуровневое воспаление при различных заболеваниях, что описано в других разделах данного Консенсуса.

### 6.2.1. Маркеры повышенной проницаемости СО кишечника

О повышенной проницаемости СО кишечника свидетельствует обнаружение в крови эндотоксинов, в частности ЛПС грамотрицательных бактерий, а также антител к антифлагеллину и антилипиду А и повышение уровня провоспалительных цитокинов. Нужно отметить, что ЛПС может обнаруживаться в крови даже здоровых людей, но у пациентов с ССЗ, нарушением углеводного и липидного обменов, с НАЖБП его концентрация значительно выше [1]. В качестве потенциального маркера повышенной проницаемости также рассматривается зонулин — белок, синтезируемый СО кишечника в ответ на различные стимулы, который обратимо регулирует кишечную проницаемость: связываясь с рецепторами межклеточных TJ, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, от-

крывая зоны между клетками эпителия для пассажа веществ, что повышает проницаемость кишечной стенки [2].

Повышение содержания зонулина в крови также было обнаружено при артериальной гипертензии (АГ) в небольшом исследовании Kim S, et al. с участием 22 пациентов с АГ (систолическое артериальное давление (САД) — 155,8±3,4 мм рт.ст. и 18 здоровых добровольцев (САД 121,1±1,5 мм рт.ст.) [3]. Уровень зонулина составил 42,64±2,67 нг/мл у больных АГ, 28,40±2,06 — у здоровых лиц (p=0,0002) и прямо коррелировал с величиной САД (R<sup>2</sup>=0,5301; p<0,0001). Помимо этого, у больных АГ отмечено повышенное содержание белка, связывающего жирные кислоты (1,95±0,21 vs 1,22±0,12 нг/мл; p=0,0052), и ЛПС (97,11±24,72 vs 39,04±9,52 пг/мл; p=0,0395), а также повышение экспрессии провоспалительных Th17 в кишечнике, что указывает на активацию воспаления и повышенную кишечную проницаемость.

В той же работе, на основании изучения состава кишечной микробиоты, у всех обследуемых, показано, что микробиота и бактериальные метаболиты, такие как бутират, связывают проницаемость барьера СО кишечника и высокое САД. Было установлено, что между способностью бактерий продуцировать бутират и уровнем САД имеется обратная взаимосвязь, а представленность бактерий, способных его продуцировать (особенно *Eubacterium rectale*), оказалась ниже у больных АГ. Так, представленность родов *Rosebria* и *Eubacterium* у пациентов с АГ составила всего 49-67% от таковой у здоровых лиц. Эти данные были подтверждены измерением уровня бутирата в крови, который оказался значительно ниже у больных АГ. Дополнительно в экспериментах на мышах показано, что введение бутирата мышам с АГ, развившейся в результате длительной инфузии ангиотензина II, на протяжении 4 нед., снижает уровень среднего АД

с  $147,3 \pm 6,2$  до  $122,9 \pm 7,0$  мм рт.ст. Полученные результаты указывают на то, что СПЭП и изменение состава кишечной микробиоты могут быть как одним из звеньев патогенеза АГ, так и “мишенью” при лечении пациентов с АГ.

Было установлено, что у пациентов с ХСН в кишечнике присутствует патогенная микрофлора и имеется повышенная проницаемость СО, которая коррелирует с тяжестью заболевания, выраженностью венозного застоя крови и воспалительных реакций. Транслокация кишечной микрофлоры и/или ее токсинов из кишечника в кровотоки рассматривается как возможный триггер системного воспаления при ХСН [4]. Также было показано, что при ХСН запускается порочный круг — в результате нарушения нормального сосудистого барьера увеличиваются концентрация ЛПС в крови и выраженность системного низкоуровневого воспаления, которое, в свою очередь, усугубляет течение сердечной недостаточности [5].

### 6.2.2. Роль повышенной проницаемости СО кишечника в развитии атеросклероза и других ССЗ

В последнее время активно обсуждается роль синтезируемого некоторыми бактериями триметиламина и его оксида в развитии атеросклероза и других ССЗ [6]. Триметиламиноксид (ТМАО) образуется в организме человека из триметиламина — продукта переработки L-карнитина, холина, бетаина и лецитина кишечной микробиотой. Триметиламин проникает через стенку кишечника, поступает в портальную систему, далее попадает в печень, где превращается в ТМАО. В исследованиях *in vivo* обнаружено, что концентрация в крови триметиламина и его оксида зависит не только от представленности микроорганизмов, способных продуцировать триметиламин, но и от степени проницаемости кишечного барьера [7]. Также имеются данные, согласно которым наряду с превращением триметиламина в ТМАО связующим фактором между проницаемостью кишечной стенки, кишечной микробиотой и АГ является метаболизм холина и фосфатидилхолина в кишечной микробиоте [8].

Результаты недавно опубликованного метаанализа 19 проспективных исследований с участием 19 256 человек указывают на то, что повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин [9]. Крупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (МАСЕ — major adverse cardiovascular events) считали инфаркт миокарда, инсульт, трансплантацию сердца, сердечную недостаточность, другие ишемические сердечно-сосудистые события, смерть от ССЗ или любых причин. Всего зафиксировано 3315 неблагоприятных исходов. У обследуемых участников с повышенными уровнями ТМАО

риск МАСЕ оказался на 62% выше (объединенный относительный риск (ОР) 1,62, 95% ДИ 1,45-1,80), а риск смерти от любых причин — на 63% выше (ОР 1,63, 95% ДИ 1,36-1,95), чем у лиц с низким содержанием ТМАО. Помимо этого, у лиц с повышенными концентрациями предшественников ТМАО (L-карнитина, холина или бетаина) риск развития МАСЕ был в 1,3-1,4 раза выше, чем у людей с низким их содержанием.

Нужно отметить, что имеющиеся данные о влиянии ТМАО на организм человека достаточно противоречивы. С одной стороны, как показал вышеупомянутый метаанализ, повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. С другой стороны, по данным Dumas ME, et al. [10], концентрация ТМАО в моче японцев значительно больше, чем у жителей США. Тем не менее, продолжительность жизни выше в Японии, тогда как смертность от возраст-ассоциированных заболеваний выше в США. Некоторые исследователи [11] считают более правильным определять концентрацию одного триметиламина или рассчитывать соотношение триметиламина к его оксиду, поскольку предполагают, что именно триметиламин оказывает токсическое воздействие, в т.ч. на кардиомиоциты. Повышение концентрации триметиламина и его негативное влияние могут быть следствием повышенной проницаемости СО кишечника в совокупности с чрезмерным ростом бактерий, способных его производить, большинство из которых считаются условно патогенными.

В последние годы были получены данные о стимуляции и прогрессировании атеросклероза и ЭД на фоне воздействия ЛПС бактерий. Так, в одной из работ, продемонстрирована миграция ЛПС *E. coli* в атеросклеротические бляшки сонных артерий [12]. У пациентов с атеросклерозом ( $n=10$ ) содержание в крови ЛПС ( $79,0 \pm 10,7$  vs  $43,5 \pm 11,9$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) и зонулина ( $4,5 \pm 0,7$  vs  $2,2 \pm 1,1$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) оказалось значительно выше, чем в группе контроля ( $n=15$ ). Кроме того, уровень циркулирующего ЛПС коррелировал с содержанием зонулина ( $r=0,553$ ;  $p < 0,05$ ) и растворимых TLR4, ( $r=0,490$ ;  $p < 0,05$ ). Концентрация ЛПС в атеросклеротических бляшках сонных артерий составила  $42,3 \pm 8,0$  пг/мл и в значительной степени коррелировала с уровнем циркулирующего ЛПС ( $r=0,668$ ;  $p < 0,05$ ). При этом концентрация ЛПС в крови, аналогичная таковой, обнаруженной в атеросклеротической бляшке, приводила к дозозависимой активации TLR4 в сонных артериях, тем самым запуская каскад воспалительных реакций. Иммуногистохимический анализ атеросклеротических бляшек после эндартерэктомии обнаружил иммунореактивность к антителам ЛПС *E. coli* во всех образцах сонных артерий (от 10 пациентов). Таким образом, в дан-

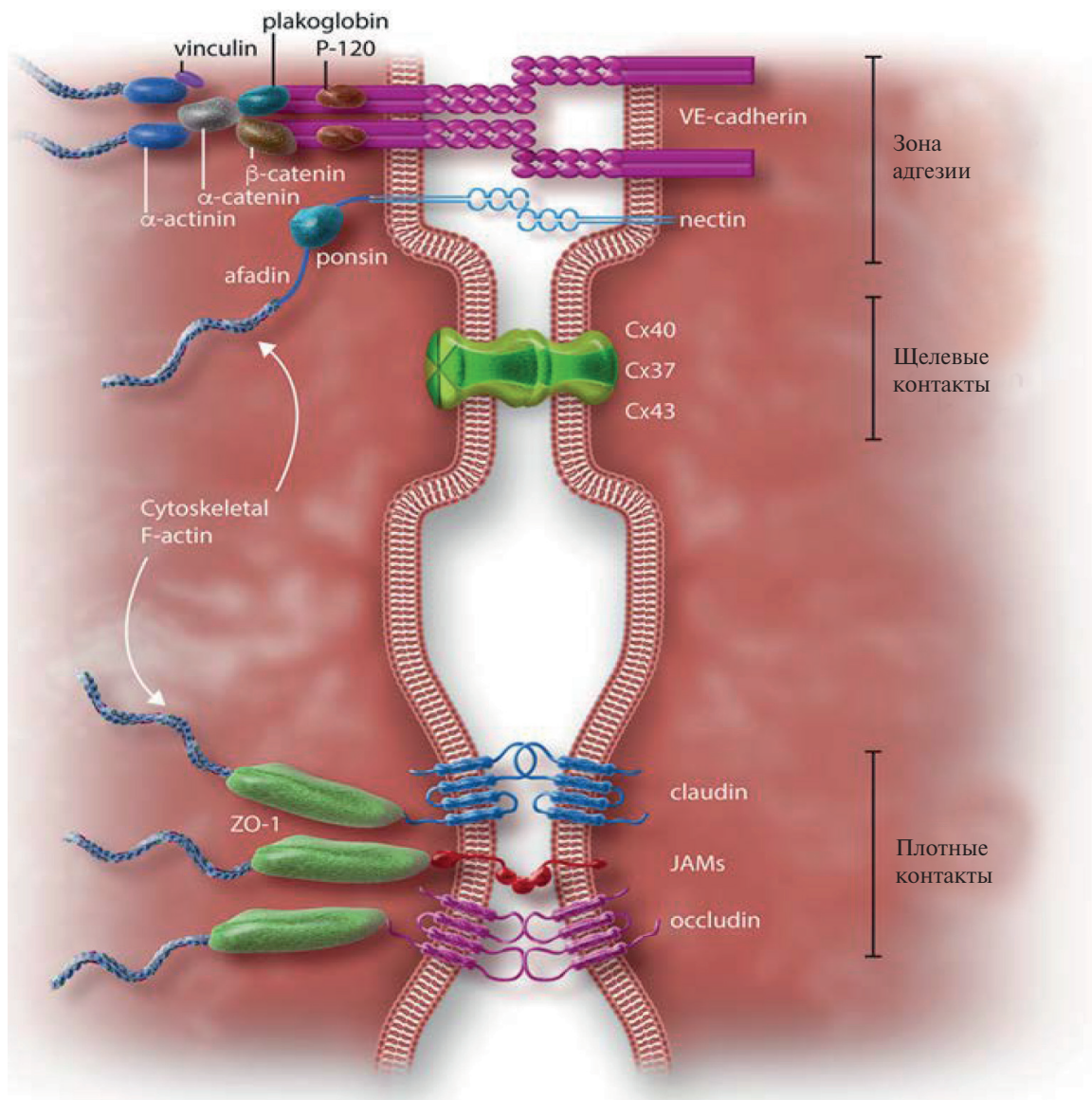


Рис. 15 Белки, участвующие в эндотелиальных соединениях [18].

ной работе получены свидетельства того, что ЛПС *E. coli* присутствует в атеросклеротической бляшке сонной артерии (но не в нормальной артерии) и может провоцировать воспаление через взаимодействие с TLR4. В другом исследовании показано, что помимо непосредственной активации процессов воспаления, ЛПС стимулирует отложение липидов в фибробластах адвентиции за счет повышения экспрессии белка, связанного с дифференцировкой жировой ткани [13].

Необходимо отметить, что ранний атеросклероз характеризуется функциональными и структурными изменениями барьерной функции эндотелия, которые влияют на движение молекул и растворенных веществ между просветом сосуда и сосудистой стенкой, в т.ч. через параклеточный путь, при повышении его проницаемости. Такие изменения

патогенетически связаны с развитием атеросклероза [14]. Парацеллюлярный путь основан на структурных изменениях межклеточных соединений. Ранние исследования с помощью электронной микроскопии выявили многочисленные и высокоупорядоченные соединительные комплексы между клетками эндотелия. Эти структуры различаются между отдельными сосудами, более развиты в артериях и капиллярах и в меньшей степени в посткапиллярных венулах, где экстравазация клеток и обмен компонентов плазмы особенно заметны [15]. Основными группами соединительных комплексов, контролирующих проницаемость, являются AJ и TJ [16], состоящие из мембранных белков, связанных с цитоскелетом через трансмембранные и цитозольные белки [17]. Их роль заключается в том, чтобы препятствовать диффузии молекул между апи-

кальной и базолатеральной мембранами эндотелиальных клеток посредством TJ соседних мембран [18] (рисунок 15).

Нарушение функции эндотелия широко признано первым клиническим коррелятом атеросклероза и первым этапом его возникновения. Проатерогенные стимулы и факторы риска ССЗ, такие как дислипидемия, СД, ожирение и курение, повышают проницаемость эндотелия, имея общий знаменатель сигналов: дисбаланс в производстве/утилизации активных форм кислорода, широко называемый окислительным стрессом. Как следствие, активации ферментных систем, ведущих к избыточной продукции активных форм кислорода, проатерогенные факторы приводят к провоспалительному статусу, который выражается в изменениях экспрессии генов и функциональных перестройках, включая изменения в трансэндотелиальном транспорте молекул, ведущие к отложению липопротеинов низкой плотности и последующей инфильтрации циркулирующих лейкоцитов в интиму. Проатерогенные стимулы и факторы риска ССЗ, изменяя свойства эндотелиального барьера, согласованно запускают накопление липопротеинов низкой плотности в интиму и, в конечном итоге, образование атеросклеротических бляшек [14].

Можно предполагать, что информация, относящаяся к механизмам, которые модулируют проницаемость эндотелия, приведет к обнаружению новых диагностических маркеров и разработке новых терапевтических стратегий, в т.ч. лекарств, направленных на процессы эндотелиальной проницаемости. Поэтому, безусловно, необходимы дополнительные исследования таких стратегий.

### 6.2.3. Повышение кишечной проницаемости и ЭД

Недавно появились данные, свидетельствующие, что повышенная кишечная проницаемость ассоциирована с возникновением ЭД, являющейся одним из важнейших звеньев патогенеза многих ССЗ. Как уже отмечалось в Главе 1, эндотелий — это непрерывный монослой плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных, лимфатических сосудов и являющийся барьером между кровеносным руслом и стенкой сосуда. Помимо барьерной, эндотелий выполняет ряд важных функций: участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, клеточного и гуморального иммунного ответа, миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, синтеза про- и противовоспалительных факторов, поддерживает анатомическое строение сосудов. Эндотоксины бактерий, проникающие в кровотоки вследствие повышенной кишечной проницаемости, оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, в результате нару-

шается его нормальное функционирование и возникает ЭД. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), или клетки-предшественники, играют решающую роль в восстановлении повреждений эндотелия и поддержании эндотелиальной функции: при повреждении сосудов они могут мобилизоваться из костного мозга в кровотоки и дифференцироваться в эндотелиальные клетки на поврежденных участках.

В 2019г опубликованы результаты небольшого исследования, указывающие на то, что повышенный уровень ТМАО — одного из маркеров повышенной кишечной проницаемости — не только ускоряет развитие атеросклероза и провоцирует воспаление, но и вызывает изменение числа и функции ЭПК, что способствует ЭД [19]. В этом исследовании участвовали пациенты со стабильной стенокардией (n=81; медиана возраста — 68 лет; 69% мужчин), у которых оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и содержание в крови ТМАО, циркулирующих ЭПК, СРБ и ИЛ-1 $\beta$ . За время наблюдения (медиана 1,5 года) зафиксировано 16 (19,8%) случаев МАСЕ (2 случая нефатального инфаркта миокарда и 14 — реваскуляризации коронарных артерий). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что у пациентов с высоким уровнем ТМАО (n=41) выживаемость была ниже (лог-ранговый критерий; p=0,004) по сравнению с пациентами с низким содержанием ТМАО (n=40), тогда как выживаемость пациентов с низкими и высокими значениями ЭЗВД (лог-ранговый критерий; p=0,105) и высоким и низким уровнями циркулирующих ЭПК (лог-ранговый критерий; p=0,923) существенно не различалась.

Содержание в крови ТМАО положительно коррелировало с уровнем СРБ (r=0,276; p=0,013) и ИЛ-1 $\beta$  (r=0,332; p=0,003), отрицательно — с уровнем циркулирующих ЭПК (r=-0,260; p=0,019 для клеток CD34+KDR+; r=-0,245, p=0,028 для клеток CD34+KDR+CD133+) и значениями ЭЗВД (r=-0,377; p=0,001). В свою очередь значения ЭЗВД положительно коррелировали с уровнем циркулирующих ЭПК (r=0,307; p=0,005 для клеток CD34+KDR+; r=0,275; p=0,013 для клеток CD34+KDR+CD133+) и отрицательно — с концентрацией СРБ (r=-0,450; p<0,001) и ИЛ-1 $\beta$  (r=-0,550; p<0,001). Многофакторный регрессионный анализ показал, что низкое содержание циркулирующих ЭПК и высокое их содержание (ИЛ-1 $\beta$  и ТМАО) служат независимыми предикторами ЭД.

В той же работе изучали воздействие ТМАО на культивируемые ЭПК человека *in vitro*. Жизнеспособность ЭПК после 24-часовой инкубации с ТМАО в различных концентрациях существенно не различалась, однако установлено, что ЭПК,

обработанные высокими дозами ТМАО, содержат значительно более высокие концентрации ИЛ-6, СРБ и ФНО- $\alpha$ . Кроме этого, обработка ТМАО приводила к снижению продукции NO культивируемой ЭПК.

Таким образом, в этом исследовании получены доказательства того, что у пациентов со стабильной стенокардией повышенный уровень ТМАО, возникающий вследствие повышения проницаемости кишечной стенки, является одним из независимых предикторов ЭД и ассоциируется с уменьшением количества циркулирующих ЭПК, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, а повышенная кишечная проницаемость может быть одним из ключевых механизмов развития ЭД при ССЗ.

В настоящее время роль ЭД в возникновении и прогрессировании ССЗ считается доказанной, при этом сама она уже давно служит не только предметом исследований, но и “мишенью” при лечении различной сердечно-сосудистой патологии.

#### 6.2.4. Коррекция повышенной кишечной проницаемости

В настоящее время среди лекарственных препаратов существует единственный универсальный корректор СПЭП — это ребамипид. Он

является стимулятором синтеза PGE2 в СОЖ и PGE2 и I2 в содержимом желудочного сока; оказывает цитопротекторное действие в отношении СОЖ при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Помимо гастро- и энтеропротективного действия, ребамипид обладает рядом свойств, которые, с определенной степенью условности, можно считать плейотропными: противовоспалительным, антиоксидантным, ангиогенным, устраняет повышенную проницаемость СО кишечника и других органов (роговицы, века, полости рта), защищает СО от повреждающего действия различных агентов, способствует заживлению повреждений и восстановлению эпителиоцитов. Исследования показали, что ребамипид устраняет повышенную кишечную проницаемость посредством усиления (восстановления) нарушенных межклеточных ТЖ. При этом он действует на всех трех структурных уровнях СО [20]. Учитывая наличие ряда общих механизмов СПЭП при СППС и ЭД, требуют дальнейшего изучения возможности использования ребамипида при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся ЭД.

#### Резюме

- Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в лечении и профилактике ССЗ, заболеваемость и смертность от них по-прежнему сохраняют лидирующие позиции во многих странах мира, поэтому любые экспериментальные и клинические исследования, направленные как на изучение патогенеза и молекулярной основы ССЗ, так и на разработку и создание новых подходов к терапии, актуальны и востребованы.
- Исследования последних лет свидетельствуют о том, что одним из общих механизмов развития ССЗ и заболеваний ЖКТ может быть повышенная эпителиальная проницаемость (СПЭП).
- Устранение/снижение СПЭП может стать самостоятельной целью в лечении и профилактике ССЗ, для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования.
- На сегодняшний день единственным универсальным корректором СПЭП является индуктор синтеза эндогенных цитопротективных РГ ребамипид. Можно предполагать, что ребамипид обладает потенциалом для использования в кардиологической практике.

#### Литература/References

1. Moreira AP, Texeira TF, Ferreira AB, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* 2012;108(5):801-9. doi:10.1017/S0007114512001213.
2. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2012;1258(1):25-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
3. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(6):701-18. doi:10.1042/CS20180087.
4. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(3):220-27. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
5. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):80-5. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
6. Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2343-50. doi:10.1111/jcmm.14195.
7. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, et al. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition.* 2018;54:33-9. doi:10.1016/j.nut.2018.03.004.
8. Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome — metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. *J Transl Med.* 2019;17(1):5. doi:10.1186/s12967-018-1756-4.
9. Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.116.004947.
10. Dumas ME, Maibaum EC, Teague C, et al. Assessment of analytical reproducibility of 1H NMR spectroscopy based metabolomics for large-scale epidemiological research:

- the INTERMAP Study. *Anal Chem.* 2006;78(7):2199-208. doi:10.1021/ac0517085.
11. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, et al. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins (Basel).* 2019;11(9). doi:10.3390/toxins11090490.
  12. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep.* 2018;8(1):3598. doi:10.1038/s41598-018-22076-4.
  13. Wang J, Si Y, Wu C, et al. Lipopolysaccharide promotes lipid accumulation in human adventitial fibroblasts via TLR4-NF-kappaB pathway. *Lipids Health Dis.* 2012;11:139. doi:10.1186/1476-511X-11-139.
  14. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors — review. *Cardiovascular Research.* 2018;114(1):35-52. doi:10.1093/cvr/cvx226.
  15. Simionescu M, Simionescu N. Endothelial transport of macromolecules: transcytosis and endocytosis. A look from cell biology. *Cell Biol Rev.* 1991;25:1-78.
  16. Lampugnani MG. Endothelial cell-to-cell junctions: adhesion and signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a006528.
  17. Simionescu M, Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 pt. 1):41-69.
  18. Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24:327-34. doi:10.1016/S1471-4906(03)00117-0.
  19. Chou RH, Chen CY, Chen IC, et al. Trimethylamine N-Oxide, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Endothelial Function in Patients with Stable Angina. *Sci Rep.* 2019;9(1):4249. doi:10.1038/s41598-019-40638-y.
  20. Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases. *Farmateka.* 2020;27(3):122-8. (In Russ.) doi:10.18565/pharmateka.2020.03.122-128.

### 6.3. СПЭП при хронических заболеваниях бронхолегочной системы

Хронические воспалительные заболевания бронхолегочной системы, такие как ХОБЛ и БА являются широко распространенными заболеваниями. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016г в мире насчитывалось 339 млн больных БА и 251 млн больных ХОБЛ.

Наличие у пациента хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы является одним из предрасполагающих факторов развития тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы — альвеолярного отека легких (alveolar oedema), острого повреждения легких (acute lung injury) и ОРДС. В патогенезе этих жизнеугрожающих синдромов важная роль отводится повышенной проницаемости эпителия альвеол и дыхательных путей, и образованию экссудата. Однако механизмы, лежащие в основе разрушения эпителиального барьера в легких во время воспаления, в настоящее время остаются предметом дискуссий [1].

Известно, что поверхность дыхательных путей и альвеол защищена слоем эпителиальных клеток. Этот эпителий формирует первую линию защиты от аэрополлютантов и взвешенных в воздухе твердых частиц, и препятствует проникновению в организм инфекционных агентов. Кроме этого, он определяет возможные нарушения и регулирует/модулирует иммунный ответ. Разрушение эпителиального барьера, при развитии ОРДС, может быть идентифицировано по появлению высокомолекулярных сывороточных белков в бронхоальвеолярном лаваже [2, 3].

Барьерная функция эпителия легких зависит от TJ — гетеромерных белковых комплексов, образующих герметизирующий интерфейс между соседними эпителиальными клетками [3]. По-

вреждение TJ является основной причиной разрушения эпителиального барьера при воспалении легких. Несмотря на то, что разрушение легочного эпителиального барьера является жизнеугрожающим для пациента, TJ легочного эпителия и их нарушения/регуляция в здоровом состоянии и при патологии недостаточно изучены [1]. Однако в экспериментальных исследованиях, продемонстрирована роль функции TJ и количественного/качественного состава клаудинов как значимого фактора риска [4].

Дыхательные пути подразделяются на проводящую и дыхательную (респираторную) области. Проводящие дыхательные пути включают хрящевые дыхательные пути от трахеи до 10-й генерации бронхиального дерева и нехрящевые дыхательные пути от мелких бронхов до терминальных бронхиол, которые соответствуют 16-й генерации. За терминальными бронхиолами следуют респираторные отделы легкого, обеспечивающие функцию газообмена (генерации 17-23), которые в конечном итоге заканчиваются в альвеолах.

Проводящие дыхательные пути обеспечивают увлажнение вдыхаемого воздуха, выявление раздражителей, улавливание вдыхаемых твердых и токсичных частиц, их удаление с поверхности дыхательных путей посредством мукоциллиарного клиренса.

Дыхательные пути выстланы псевдослоистым столбчатым реснитчатым эпителием. Эпителий хрящевых дыхательных путей состоит из желез, реснитчатых клеток и бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, причем количество желез и бокаловидных клеток уменьшается, а количество кубических клеток, продуцирующих слизь, увеличивается от проксимального к дистальному. В нехрящевых дыхательных путях нет ни желез, ни бокаловидных клеток, но обнаруживается все большее количество

столбчатых эпителиоцитов и кубических клеток. Дыхательные пути образуют переход между проводящей частью и альвеолами. Они направляют вдыхаемый воздух к альвеолам и способствуют газообмену. Они выстланы нереснитчатым эпителием, который отличается от проводящих дыхательных путей, а также от альвеолярного эпителия. По своему строению он больше связан с проводящими воздушными путями, чем с эпителием, который выстилает альвеолярное пространство.

В респираторном отделе клетки, продуцирующие слизь, немногочисленны и полностью исчезают по мере того, как эпителий располагается ближе к альвеолам. Альвеолярный эпителий формируют только два типа клеток: альвеолярные клетки I и II типа, и его структура оптимальна для осуществления газообмена.

### 6.3.1. TJ эпителия дыхательных путей

Эпителий проводящих и дыхательных путей оптимизирован для поддержания своих специфических функций, что вероятно обусловлено клаудиновым составом TJ. Экспериментальные исследования с использованием иммуногистологических методов продемонстрировали, что эпителий дыхательных путей (хрящевых и нехрящевых) содержит клаудины 1, 2, 3, 4, 5, 7 и 8 [5]. Вместе с тем, локализация этих клаудинов внутри клетки существенно различается. Так, клаудин 2 локализуется преимущественно во внутриклеточных хранилищах, по сравнению с апиколатеральными комплексами TJ. Напротив, клаудин 3, 5 и 8 обнаруживаются исключительно в комплексах TJ, а клаудин 1, 4 локализованы по всей латеральной мембране, а также в апиколатеральных комплексах TJ. Клаудин 7 локализуется на боковых мембранах базолатерального комплекса TJ.

### 6.3.2. TJ альвеолярного эпителия

Альвеолы образуют мешочки в конечных дистальных отделах дыхательных путей. Они выстланы альвеолярным эпителием, который является частью диффузионного барьера, через который происходит газообмен. С этой целью, основная поверхность альвеолярного эпителия образует чрезвычайно тонкий слой клеток с уникальной структурой [6]. Альвеолярный эпителий составляют два типа клеток: плоскоклеточные альвеолярные клетки I типа (AT-I) и кубовидные альвеолярные клетки II типа (AT-II). Боковой контакт между соседними клетками AT-I закрыт узкой полосой, образованной комплексами TJ. Напротив, латеральный контакт между соседними клетками AT-I и AT-II формируется и герметизируется гораздо более широким комплексом TJ [6].

Типовая специфичность морфологии TJ отражается в гетерогенности экспрессии клаудина в альвеолярных эпителиальных клетках. Оба типа

альвеолярных эпителиальных клеток экспрессируют преимущественно клаудин 3, 4 и сплайс-вариант 18-1. Их филогения относит клаудин 3, 4 в класс классических клаудинов, тогда как клаудин 18 относится к семейству неклассических клаудинов. Однако паттерн экспрессии клаудина различается в клетках AT-I и AT-II. Транскрипты клаудина 18 составляют 56%, транскрипты клаудина 3 — 31% и транскрипты клаудина 4 — 10% всех транскриптов клаудина в клетках AT-I. Клетки AT-II имеют иную количественную последовательность — 67% всех транскриптов клаудина являются транскриптами клаудина 3, 23% — транскриптами клаудина 4 и только 7% транскриптов клаудина 18 [7].

Содержание этих клаудинов повышается в бронхоальвеолярном лаваже через 24 ч после острого повреждения легких, что подчеркивает их доминирующую экспрессию, особенно в альвеолярном эпителии.

Эпителий бронхолегочной системы при воспалении. Эпителий респираторного тракта представляет собой первый слой клеток, который вступает в контакт с аэрополлютантами, бытовыми и внешними аллергенами, инфекционными агентами и должен препятствовать развитию возможных повреждений.

Бактериальные и вирусные инфекции индуцируют образование цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ 1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 [8]. Кроме того, аллергические агенты, такие как катионные пептиды, протеолитически активные, а также непротеолитические аллергены, индуцируют высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 [9].

Соответствующий ответ со стороны дыхательной системы на протеолитически активные аллергены и бактериальные токсины включает в себя транспорт ионов  $Ca^{2+}$  в эпителиальные клетки [9]. Другие факторы, тоже принимающие участие в этом ответе — аденозин, PG, гистамин также могут инициировать производство и высвобождение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и GM-CSF. Кроме этого, стимулами для высвобождения хемокинов из эпителиальных клеток дыхательных путей являются вдыхаемые загрязнители воздуха и холодный воздух.

В последующих исследованиях было продемонстрировано, что эпителиальные клетки дыхательных путей являются источником ИЛ-25, ИЛ-33 и тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP). Эта подгруппа цитокинов высвобождается эпителиальными клетками дыхательных путей при вирусной, бактериальной и грибковой инфекции, а также в результате аллергенной стимуляции [10].

Эти эпителиальные реакции важны для привлечения/рекрутирования иммунных клеток и организации их сложного взаимодействия при



действию патогенных факторов. Развитие сбалансированной/адекватной ответной воспалительной реакции является необходимым условием для успешной защиты бронхолегочной системы от повреждения. Однако в случае формирования гиперергической реакции развивается повреждение, что отмечается в патогенезе БА и ХОБЛ.

БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое проявляется распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, обратимой спонтанно, либо под влиянием лечения.

На основании молекулярного эндотипирования и иммунологических исследований выделены эндотипы Th2 и неTh2, для которых характерны определенные клинические проявления. Эндотип Th2 инициируется непосредственно через ИЛ-25 и ИЛ-33, которые высвобождаются эпителиальными клетками, или косвенно через стимуляцию врожденных лимфоидных клеток 2 типа (клетки ИЛС2) [11]. Иной путь инициации реализуется через стимуляцию TSLP дендритных клеток, которые ослабляют поляризацию Th2. Необходимо отметить, что TSLP, ИЛ-33 и ИЛ-23 не нарушают эпителиальный барьер дыхательных путей [12].

Клетки Th2 и ИЛС2 привлекают эозинофилы, а также тучные клетки и базофилы посредством индукции В-клеток. Таким образом, эндотип Th2 характеризуется повышенным содержанием эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Накопление этих иммунных клеток приводит к типичному хемокиновому паттерну с высокими уровнями ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [13].

Эндотип не Th2 инициируется посредством ИЛ-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  и ИЛ-6, которые индуцируют рекрутирование нейтрофилов посредством стимуляции высвобождения ИЛ-17 из Th17 [13].

Процессы, управляемые Th2, ИЛ-4 и ИЛ-13 напрямую влияют на TJ. В культуре эпителиальных клеток Calu3 ИЛ-4 вызывает разборку молекул TJ [14]. В эпителиальных клетках бронхов человека ИЛ-4 и ИЛ-13 увеличивают параклеточную проницаемость [12].

Хотя ИЛ-4 и ИЛ-13 демонстрируют сходные эффекты на TJ, в моделях эпителиальных клеток дыхательных путей, они действуют разными путями. В клетках культуры Calu3 ИЛ-4, ИЛ-4 и ИЛ-13 активирует EGFR-зависимый путь MAPK/ERK1/2 [14], тогда как в эпителии, полученном из бронхиальных клеток человека — через ИЛ-4. Также ИЛ-13 действуют через янус-киназу — преобразователь сигнала и активатор пути транскрипции (JAK/STAT), скорее всего, через связывание с одним и тем же рецептором, а именно с гетеромерным рецептором ИЛ-13 $\alpha$ /ИЛ-4 $\alpha$  [12].

Обе субъединицы рецептора имеют перекрывающийся паттерн экспрессии в эпителии легких.

Как ИЛ-4 $\alpha$ , так и ИЛ-13 $\alpha$  были обнаружены в эпителиальных клетках бронхов человека *in vitro* и *in vivo* [15]. Уровни экспрессии ИЛ-13 $\alpha$  повышены в образцах биопсии бронхов от пациентов с БА, что, обуславливает повышенную чувствительность бронхов к цитокинам, связанным с Th2.

Эффект ИЛ-4 и ИЛ-13 на паттерн экспрессии клаудина различается в разных моделях. Образцы эпителиальных клеток от пациентов с БА с высокими уровнями ИЛ-13 и подвергнутых воздействию ИЛ-13 показали пониженные уровни клаудина 18.1 [12, 16]. В экспериментальной работе у мышей легочный ИЛ-13 снижает клаудин 18, увеличивая экспрессию клаудина 4 [16]. В другой модели бронхиальных эпителиальных клеток человека ИЛ-13 и ИЛ-4 снижали плотность белка в TJ, не вызывая серьезных изменений в уровнях белка клаудина 1, 2, 3 и окклюдина [12]. Синоназальный эпителий пациентов с аллергическим грибковым риносинуситом, у которых наблюдается высокий уровень цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, показал повышенные уровни клаудина 2, что, скорее всего, способствует повышенной проницаемости TJ.

Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-13 обладают высоким потенциалом повреждения TJ в эпителии дыхательных путей, что иллюстрирует патогенетические особенности воспалительного процесса у пациентов с эндотипом Th2 БА.

### 6.3.3. СПЭП и ХОБЛ

ХОБЛ — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Вдыхание сигаретного дыма и других вредных частиц, таких как дым, в результате сжигания биоорганического топлива, вызывают высвобождение хемокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, GM-SCF, MCP-1 из эпителиальных клеток дыхательных путей [8, 9].

Высвобождение этих цитокинов, либо напрямую рекрутирует/привлекает нейтрофилы, либо индуцирует высвобождение ИЛ-17 из клеток Th17 [17]. Воспаление характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких. Результатом преобладания нейтрофилов является формирование определенного профиля цитокинов, в котором преобладают ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-32 и TGF- $\beta$ .

В частности, ФНО- $\alpha$  играет важную роль в нарушении TJ в эпителии дыхательных путей. ФНО- $\alpha$  действует через NF- $\kappa$ B, который считается основным регулятором воспаления тканей. Активация передачи сигналов NF- $\kappa$ B вызывает экспрессию

и высвобождение провоспалительных факторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, G-CSF, GM-CSF, ФНО- $\alpha$ , TNF- $\beta$  и IFN- $\beta$ . Этот провоспалительный эффект NF- $\kappa$ B также продемонстрирован для эпителиальных клеток дыхательных путей [18]. Активация NF- $\kappa$ B с помощью ФНО- $\alpha$  соответствует каноническому или классическому пути активации, который увеличивает параклеточную проницаемость, например, в кишечнике и в эндотелии сетчатки.

В экспериментальном исследовании показано, что ФНО- $\alpha$  в эпителии дыхательных путей подавляет параклеточную барьерную функцию эпителия. В другой экспериментальной работе показано, ФНО- $\alpha$  отрицательно регулирует белки TJ, а именно клаудины 2, 4, 5 и ZO-1 в легких, что приводит к увеличению альвеолярной проницаемости. Активация NF- $\kappa$ B также вызывает провоспалительный ответ и, таким образом, индуцирует продукцию и высвобождение различных провоспалительных факторов, которые потенциально нарушают целостность TJ. Даже в отсутствие воспаления ингибирование базальной активности NF- $\kappa$ B в эпителиальных клетках дыхательных путей человека вызывает повышенную регуляцию экспрессии клаудина 5, нарушает организацию TJ и увеличивает параклеточную проницаемость [19].

Таким образом, ФНО- $\alpha$  обладает способностью нарушать функцию TJ напрямую через NF- $\kappa$ B без дополнительной необходимости в каких-либо пара- или аутокринных механизмах. При этом, вмешательство в транскрипционный контроль белков TJ — не единственный путь, участвующий в ФНО- $\alpha$ -опосредованном разрушении TJ. ФНО- $\alpha$  также влияет на внутриклеточную локализацию белков TJ, даже тех, уровень экспрессии которых остается неизменным. В эпителиальных клетках толстой кишки человека ФНО- $\alpha$  индуцирует разборку TJ, посредством модуляции белкового обмена в TJ, опосредованного Src-киназой. Кроме того, в эпителиальных клетках дыхательных путей человека ингибирование Src-киназы ослабляет ФНО- $\alpha$ -индуцированное разрушение TJ и восстанавливает, по крайней мере, частично внутриклеточную локализацию белков TJ [18].

Ключевая роль пути ФНО- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B в барьерной функции эпителия респираторного тракта подчеркивается тем фактом, что ингибирование сигнального пути снижает риск острого повреждения легких в экспериментальных исследованиях на моделях воспалительных заболеваний легких.

По данным морфологических исследований у пациентов с ХОБЛ в срезах бронхиального эпителия и легочной ткани отмечена более слабая экспрессия белков апикальной части ZO-1, окклюдина и E-кадгерина по сравнению со здоровыми людьми.

#### 6.3.4. Кишечный эпителий и эпителий бронхолегочной системы

Кишечный эпителий и эпителий бронхолегочной системы имеют единое общее эмбриональное происхождение из энтодермы, являются однослойным цилиндрическим эпителием, включающим слизистые (бокаловидные) клетки. И тот, и другой функционально сходны: имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных антигенов, токсинов, бактерий и вирусов, выполняя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете [20].

В настоящее время активно изучаются возможные связи между заболеваниями кишечника и бронхолегочной системы. В ряде работ у пациентов с ВЗК отмечена высокая частота реакций гиперчувствительности замедленного типа, связанной с IgE. Интересно, что эозинофилия толстой кишки была выше у пациентов с положительными кожными прик-тестами на пищевые аллергены. Эти данные позволяют предполагать, что атопия может быть общей связью между ВЗК и БА у некоторых пациентов.

В эпидемиологических исследованиях существует сильная связь между ХОБЛ и ВЗК. Риск ХОБЛ у пациентов с БК в 2,7 раза, а при ЯК в 1,8 раза выше, чем у здоровых людей. С другой стороны, ХОБЛ является сильным фактором смертности пациентов с БК (стандартизованный коэффициент смертности выше 2,5) [21].

У пациентов с ВЗК отмечается высокая частота нарушений функции легких [22]. В обзоре литературы, включавшей 55 статей, в которых упоминаются пульмонологические нарушения у пациентов с ВЗК, отмечено, что респираторные симптомы и диагностированные заболевания дыхательной системы чаще встречаются среди пациентов с ВЗК, чем это принято считать, и наиболее частой формой поражения является патология бронхов крупного калибра и легких. К специфическим проявлениям со стороны ЖКТ при ХОБЛ относят атрофический гастрит и синдром мальабсорбции.

СПЭП является общей чертой ВЗК и все чаще в настоящее время связывается с заболеваниями дыхательных путей. Нарушение целостности эпителиального барьера при ХОБЛ и БА усиливает перемещение вдыхаемых частиц в субэпителиальное пространство, где они сталкиваются с клетками иммунной системы и вызывают воспаление дыхательных путей и иммунные реакции [23].

Таким образом, существует четкая, но, не до конца изученная, связь между ВЗК и дыхательной системы. Группой австралийских авторов [24] предложена концепция общего происхождения этих заболеваний, в которой указывается на определенную роль общих генетических факторов, нарушений бронхолегочного и кишечного эпителиального барьер-

ера из-за потери целостности TJ, аналогичный профиль цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-17) и нарушений микробиома.

Можно констатировать, что, при всех специфических особенностях функционирования эпителия в отдельных органах и системах, всем им присущи ряд общих характеристик. И, прежде всего, это универсальные механизмы СПЭП. В настоящее время все компоненты системы TJ, применительно к ЖКТ, детально изучены. Получены позитивные результаты применения ребамипида при нарушениях системы TJ и кишечной проницаемости.

Лечение ХОБЛ и БА фокусируется на стратегиях вмешательства в местные иммуновоспалительные реакции [1]. В настоящее время важное место в терапии этих заболеваний занимают ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) и  $\beta$ 2-агонисты длительного действия (ДДБА). Курение является наиболее важным этиологическим фактором развития ХОБЛ, а также оказывает значимое влияние на развитие и тяжесть БА. В экспериментальном исследовании на культуре клеток Calu-3 [25] установлено, что применение экстракта сигаретного дыма приводило к снижению трансэпителиального электронного сопротивления и подавлению экспрессии генов клаудина — *CLDN1*, *CLDN3*, *CLDN4*, *CLDN7*, *CLDN15*, окклюдина, E-кадгерина, молекулы соединительной адгезии-A (JAM-A) и ZO-1 в течение 12 ч после воздействия. Часть клеток предварительно обрабатывали ГКС, ДДБА, и их комбинацией. После последующего применения экстракта сигаретного дыма было выявлено, что ГКС (будесонид, флутиказона пропионат) частично восстанавливают трансэпителиальное электронное сопротивление, а применение ДДБА (салметерол, формотерол) было неэффективным. Комбинированное применение ГКС и ДДБА не имело аддитивного эффекта на вызванное экстрактом сигаретного дыма снижение трансэпителиального электронного сопротивления и подавление генов белков TJ. Стабилизирующее действие ГКС на эпителиальный барьер связывают с возможной стабилизацией рецепторов EFGFR на эпителиальных клетках.

Дальнейшее изучение СПЭП и его молекулярной регуляции в бронхолегочной системе улучшит наше понимание особенностей функционирования эпителия дыхательной системы и поможет разработать новые стратегии лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания. Терапевтические стратегии, которые уменьшают выраженность СПЭП и/или поддерживают восстановление TJ, улучшат клинический прогноз пациентов с ХОБЛ и БА.

Дальнейшее изучение СПЭП и его молекулярной регуляции в бронхолегочной системе улучшит наше понимание особенностей функционирования эпителия дыхательной системы и поможет разработать новые стратегии лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания. Терапевтические стратегии, которые уменьшают выраженность СПЭП и/или поддерживают восстановление TJ, улучшат клинический прогноз пациентов с ХОБЛ и БА.

#### Резюме

- Наличие хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы является одним из предрасполагающих факторов развития тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы — альвеолярного отека легких, острого повреждения легких, ОРДС, в патогенезе которых важная роль отводится повышенной проницаемости эпителия альвеол и дыхательных путей, и образованию экссудата.
- Эпителий респираторного тракта представляет собой первый слой клеток, который вступает в контакт с аэрополлютантами, бытовыми и внешними аллергенами, инфекционными агентами и должен препятствовать развитию возможных повреждений.
- ИЛ-4 и ИЛ-13 обладают высоким потенциалом повреждения TJ в эпителии дыхательных путей, что патогенетически актуально для пациентов с эндотипом Th2 БА.
- При ХОБЛ важную роль в развитии СПЭП играет ФНО- $\alpha$ , действующий через основной регулятор воспаления тканей — NF- $\kappa$ B.
- Концепция общности СПЭП при бронхолегочной патологии и заболеваниях ЖКТ базируется на наличии общих генетических факторов, нарушений бронхолегочного и кишечного эпителиального барьера из-за потери целостности TJ, аналогичном профиле цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-17) и нарушений микробиома.

#### Литература/References

1. Wittekindt OH. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. *Pflugers Arch.* 2017;469(1):135-47. doi:10.1007/s00424-016-1917-3.
2. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(1):31-9. doi:10.1055/s-0039-1683996.
3. Schlingmann B, Molina SA, Koval M. Claudins: gatekeepers of lung epithelial function. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;42:47-57. doi:10.1016/j.semcdb.2015.04.009.
4. Li G, Flodby P, Luo J, et al. Knockout mice reveal key roles for claudin 18 in alveolar barrier properties and fluid homeostasis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(2):210-22. doi:10.1165/rcmb.2013-0353OC.
5. Kaarteenaho R, Merikallio H, Lehtonen S, et al. Divergent expression of claudin -1, -3, -4, -5 and -7 in developing human lung. *Respir Res.* 2010;11(1):59. doi:10.1186/1465-9921-11-59.
6. Weibel ER. On the tricks alveolar epithelial cells play to make a good lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(5):504-13. doi:10.1164/rccm.201409-1663OE.
7. Lafemina MJ, Rokkam D, Chandrasena A. et al. Keratinocyte growth factor enhances barrier function without altering claudin expression in primary alveolar epithelial cells. *AJP Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299(6):L724-34. doi:10.1152/ajplung.00233.2010.
8. Piper SC, Ferguson J, Kay L, et al. The Role of Interleukin-1 and Interleukin-18 in Pro-Inflammatory and Anti-Viral Responses to Rhinovirus in Primary Bronchial Epithelial Cells. *PLoS One.* 2013;8(5):e63365. doi:10.1371/journal.pone.0063365.
9. Jairaman A, Maguire CH, Schleimer RP, Prakriya M. Allergens stimulate store-operated calcium entry and

- cytokine production in airway epithelial cells. 2016;6:32311. doi:10.1038/srep32311.
10. Khosravi AR, Erle DJ. Chitin-induced airway epithelial cell innate immune responses are inhibited by Carvacrol/thymol. *PLoS One* 2016;11(7):e0159459. doi:10.1371/journal.pone.0159459.
  11. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol.* 2013;14(6):536-42. doi:10.1038/ni.2617.
  12. Saatian B, Rezaee F, Desando S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells. *Tissue barriers* 2013;1(2):e24333. doi:10.4161/tisb.24333.
  13. Ritchie AI, Jackson DJ, Edwards MR, Johnston SL. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection: a focus on asthma. 2016;13 Suppl 1:S55-63. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-421MG.
  14. Petecchia L, Sabatini F, Usai C, et al. Cytokines induce tight junction disassembly in airway cells via an EGFR-dependent MAPK/ERK1/2-pathway. *Lab Invest.* 2012;92(8):1140-8. doi:10.1038/labinvest.2012.67.
  15. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature.* 2018;560(7720):649-54. doi:10.1038/s41586-018-0449-8.
  16. Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M, Gordon E, et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):72-81.e1. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.035.
  17. Way EE, Chen K, Kolls JK. Dysregulation in lung immunity — the protective and pathologic Th17 response in infection. *Eur J Immunol.* 2013;43(12):3116-24. doi:10.1002/eji.201343713.
  18. Hardyman MA, Wilkinson E, Martin E, et al. TNF- $\alpha$ -mediated bronchial barrier disruption and regulation by src-family kinase activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):665-75.e8. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.005.
  19. Ward C, Schlingmann B, Stecenko AA, et al. NF- $\kappa$ B inhibitors impair lung epithelial tight junctions in the absence of inflammation. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e982424. doi:10.4161/21688370.2014.982424.
  20. Majewski S, Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1179-88. doi:10.5114/aoms.2015.56343.
  21. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer F, et al. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:347-53. doi:10.1002/ibd.21007.
  22. Massart A, Hunt DP. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2020;133(1):39-43. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.007.
  23. Zuo L, Kuo WT, Turner JR. Tight Junctions as Targets and Effectors of Mucosal Immune Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020;10(2):327-40. doi:10.1016/j.jcmgh.2020.04.001.
  24. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol.* 2012;5:7-18. doi:10.1038/mi.2011.55.
  25. Tatsuta M, Kan-O K, Ishii Y, et al. Effects of cigarette smoke on barrier function and tight junction proteins in the bronchial epithelium: protective role of cathelicidin LL-37. *Respir Res.* 2019;20(1):251. doi:10.1186/s12931-019-1226-4.

## 6.4. СПЭП, заболевания мочевыводящих путей и почек

### 6.4.1. Инфекция мочевыводящих путей и СПЭП

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются второй по частоте после инфекций респираторного тракта причиной назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. От ИМП ежегодно страдают 150 млн человек во всем мире [1]. В последние годы возобновился интерес к патогенезу ИМП. Лучшее понимание патогенеза и связанных с ним факторов риска важно для разработки новых стратегий лечения и профилактики ИМП.

СО тонкой кишки выполняет барьерную функцию, предотвращая попадание нежелательных патогенов в организм. Нарушение этой барьерной функции увеличивает кишечную проницаемость, что создает предпосылки к БТ и вызывает не только желудочно-кишечные заболевания, но также различные другие заболевания, включая аллергию, СД, заболевания печени и нарушение связочного аппарата [2].

Методами молекулярно-генетической диагностики доказано повышение кишечной проницаемости и БТ в кровотоке при терминальной стадии почечной недостаточности, что способствует развитию воспалительной реакции [3]. Воспаление является постоянным признаком и основным медиатором прогрессирования ХБП [4]; опосредованно приводит к выработке ренина, активации ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы и повышению артериального давления (АД) [5].

БТ является важным механизмом развития генерализованной инфекции. Бактерии могут транслоцироваться через кишечный эпителий, используя трансцеллюлярный путь и посредством эндцитоза, а энтеропатогенная *E. coli* способна даже разрушать клеточные барьеры [6].

Эпителий толстой кишки может регулировать иммунный ответ на патогены, включая комменсалы. В норме иммунная система СО кишечника постоянно стимулируется содержимым просвета и бактериями [7]. Именно на этом феномене основан эффект урвакса — пероральной вакцины, содержащий лиофилизированные штаммы кишечной палочки. Прием урвакса *per os* за счет мукозо-ассоциированной реакции создает и поддерживает невосприимчивость уротелия к *E. coli*.

Любое хроническое заболевание неминуемо стрессует организм, а стресс приводит к изменению кишечной микробиоты и увеличению кишечной проницаемости. В эксперименте на мышах показали, что психологический стресс усугубил энтеропатию, обусловленную приемом НПВП и увеличил кишечную проницаемость, а также вызвал изменения в микробиоте подвздошной кишки, которые характеризовались увеличением общего количества бактерий и доли грамотрицательных бактерий [8].

Стандартное лечение ИМП подразумевает антибактериальную терапию, которая, помимо известных побочных реакций, может способствовать и усилению БТ из кишечника. В эксперименте на мышах показали, что прием антибиотиков *per os* вызывал перемещение комменсальных бактерий через эпителий толстой кишки, вызывая воспалительные реакции и предрасполагая к усилению заболевания в ответ на сопутствующее повреждение. БТ произошла после однократного приема большинства протестированных антибиотиков [9]. В опыте на мышах с индуцированным колитом показали, что введение рифаксимины (не всасываемое производное рифамицина, является эффективным антибиотиком) вызывало значительное уменьшение БТ из толстой кишки в брыжеечные лимфатические узлы [10].

В клинической практике у пациентов с критическими состояниями часто обнаруживается бактериемия, сепсис или синдром полиорганной недостаточности при не выявленном очаге инфекции. Септический очаг не определялся клинически или даже на вскрытии у 34% больных с бактериемией. На основании этих данных авторы заключают, что кишка является резервуаром бактерий, которые могут поступать из ее просвета в мезентериальные лимфатические узлы, кровотоки и иные органы. Мезентериальные лимфатические узлы являются первой и часто единственной тканью, в которой обнаруживается положительная культура кишечных микроорганизмов [11].

Уротелий выстилает внутреннюю поверхность почечной лоханки, мочеточников и мочевого пузыря. Эта ткань не только образует барьер с высоким сопротивлением водному потоку и патогенам, но также функционирует, как неотъемлемая часть сенсорной системы. Поэтому, нарушение целостности СО мочевого пузыря чревато развитием различных его заболеваний. СО мочевого пузыря обладает целым рядом функций, уротелиальные сигнальные молекулы модулируют активность афферентных нейронов и сокращение гладких мышц детрузора, обеспечивают адекватное функционирование мочевого пузыря [12]. Главный вопрос, на который пока нет однозначного ответа, заключается в том, обусловлены ли патологические изменения функции мочевого пузыря, такие как гиперактивный мочевой пузырь и болевой синдром в мочевом пузыре, изменениями в СО, в частности, ее повышенной проницаемостью?

Моча содержит ряд вредных веществ, поэтому уротелий, чтобы не допустить их проникновения в кровотоки, должен обладать свойством непроницаемости. Потеря непроницаемости уротелия приводит к формированию хронической боли, urgency, а также является пусковым механизмом для развития дегенеративных изменений, кото-

рые быстро могут стать необратимыми. Барьерная функция обеспечивается ТТ, бляшками уроплакина (гидрофобные бляшки на поверхности клетки) и плотным слоем гликозаминогликана на слизистой мочевого пузыря.

Интерстициальный цистит обусловлен повышенной проницаемостью мочевого пузыря. Это заболевание диагностируют при наличии триады симптомов: боль, urgency, учащение мочеиспускания, и является диагнозом исключения. В дифференциально-диагностическом ряду первое место занимает туберкулез. Факт ассоциации заболеваний кишечника с интерстициальным циститом считается установленным [13]. Остается открытым вопрос: возникает ли эта связь за счет миграции тучных клеток, или информация передается через нейронную связь, путем высвобождения нейросекреторного белка, который может изменить функцию одного органа в зависимости от статуса другого. Найдены доказательства, подтверждающие обе гипотезы. У крыс индукция воспаления в кишечнике повышала проницаемость мочевого пузыря в течение 24 ч, и наоборот, индукция проницаемости мочевого пузыря разбавленным сульфатом протамина (который не вызывал физического повреждения) привела к увеличению проницаемости кишечника [13]. В исследовании Бердичевский Б. А. и др. Было показано, что в послеоперационном периоде происходит БТ из ЖКТ в мочевые пути [14]. В результате, может быть зафиксирована как бессимптомная бактериурия, так и клинические формы инфекции мочевых путей за счет аутобактерий.

Таким образом, этиологическое и патогенетическое значение СПЭП в развитии заболеваний мочевыводящих путей и почек можно считать установленным фактом. Не вызывает сомнения и патогенетическая роль повышенной проницаемости СО мочевого пузыря.

В этой связи, могут быть рассмотрены перспективы применения в урологии такого универсального цитопротектора как ребамипид. Механизмы его действия будут изложены ниже. Установлено, что ребамипид оказывает защитное действие не только на слизистую ЖКТ, но и на целый ряд других тканей. Изучение распределения меченого радиоактивным углеродом ребамипида, в тканях человека, после перорального приема, показало наибольшую радиоактивность в СОЖ, тонкой и толстой кишки, а затем в почках и печени [15]. Его концентрация в плазме, при этом, намного ниже концентрации в тканях, что обеспечивает высокий профиль безопасности и минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Экспериментально показан антиоксидантный и противовоспалительный эффект ребамипида; антиоксидантное действие ребамипида нашло применение в лечении инфертильности мужчин. Две-

надцатинедельный курс ребамипида приводит к статистически значимому снижению уровня протеинурии у больных хроническим гломерулонефритом с потерей белка с мочой 1,0 в сутки и выше [16].

Дизурия после операций, по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в значительной степени, обусловлена повреждением уротелия. Ребамипид способствует заживлению ран и оказывает противовоспалительное действие на различные ткани, включая уротелий. В эксперименте показано, что степень местного воспалительного ответа у оперированных животных, после инстилляций ребамипида, уменьшалась, что подтверждалось уменьшением количества провоспалительных макрофагов и уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$  в моче собак [17].

Исследовано влияние внутривезикулярного применения ребамипида на воспаление и гиперактивность мочевого пузыря на модели химически (циклофосфамидом) индуцированного цистита. Цистометрограмма показала, что интервал между сокращениями у крыс, получавших циклофосфамид, сократился, но был продлен ребамипидом. Обнаружено, что инстиллюции ребамипида подавляют воспаление и гиперактивность мочевого пузыря. Авторы полагают, что установленный дозозависимый эффект может обеспечить новую стратегию лечения цистита, развившегося после химиотерапии [18].

В другом эксперименте исследовали лечебный эффект внутривезикулярных инстилляций ребамипи-

да на модели химически индуцированного цистита у крыс. Оценивали патоморфологическую картину, проницаемость уротелия, цистометрограмму и ноцицептивные реакции после семи ежедневных инстилляций. Кроме того, определяли количественную концентрацию ребамипида в тканях после 1-часовой экспозиции путем жидкостной хроматографии.

Ребамипид проникал в ткани мочевого пузыря; фармакологически эффективная доза сохранялась более 6 ч. Гистологическое исследование стенки мочевого пузыря при химически индуцированном цистите выявило полиморфную клеточную инфильтрацию. Сканирующая электронная микроскопия показала повреждение ТЖ в гидрхлоридной группе; абсорбция красителя уротелием была увеличена. Эти изменения, свидетельствующие о повреждении уротелия и повышении его проницаемости, были дозозависимо подавлены ребамипидом. У крыс с химически индуцированным циститом интервал между сокращениями детрузора был уменьшен, зафиксирован ускоренный ответ на раздражение ноцицептивных рецепторов. На фоне инстилляций ребамипида явления гиперактивности мочевого пузыря достоверно уменьшились. Авторы пришли к выводу, что внутривезикулярное введение ребамипида ускоряет восстановление поврежденного уротелия и его барьерную функцию, а также подавляют гиперактивность мочевого пузыря [19].

#### Резюме

- Анализ литературы позволяет утверждать, что в основе многих заболеваний мочевого пузыря лежит СПЭП и БТ из кишечника.
- Для воздействия на эти патогенетические механизмы оправдано применение ребамипида.

## Литература/References

1. Wagenlehner F. Urogenital infections. *World J Urol.* 2020;38(1):1-2. doi:10.1007/s00345-019-03039-4.
2. Kato T, Honda Y, Kurita Y, et al. Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175626. doi:10.1371/journal.pone.0175626.
3. Terpstra ML, Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Measurement of the intestinal permeability in chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2016;5(4):378-88. doi:10.5527/wjn.v5.i4.378.
4. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2686-93.
5. Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med.* 2019;17(1):5. doi:10.1186/s12967-018-1756-4.
6. Kunst MA., Yakupova SP., Zinkevich OD., etc. The role of microbial infection and intestinal permeability in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The practice of medicine.* 2014;4(80):56-8. (In Russ.) Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д. и др. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита. *Практическая медицина.* 2014;4(80):56-8.
7. Pedersen G. Development, validation and implementation of an *in vitro* model for the study of metabolic and immune function in normal and inflamed human colonic epithelium. *Dan Med J.* 2015;62(1):B4973.
8. Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol.* 2017;52(1):61-71. doi:10.1007/s00535-016-1205-1.
9. Knoop KA, McDonald KG, Kulkarni DH, Newberry RD. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut.* 2016;65(7):1100-9. doi:10.1136/gutjnl-2014-309059.
10. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, et al. Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria mononuclear cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion.* 2002;66(4):246-56. doi:10.1159/000068362.
11. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med.* 2005;33(5):1125-35. doi:10.1097/01.ccm.0000162680.52397.97.

12. Winder M, Tobin G, Zupančič D, Romih R. Signalling molecules in the urothelium. *Biomed Res Int.* 2014;2014:297295. doi:10.1155/2014/297295.
13. Hurst RE, Greenwood-Van Meerveld B, Wisniewski AB, et al. Increased bladder permeability in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Transl Androl Urol.* 2015;4(5):563-71. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.03.
14. Berdichevsky BA. *Autobacteria, stress and man (an anthology of one observation)*. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2001, 208 p. (In Russ.) Бердичевский Б.А. *Аутобактерии, стресс и человек (антология одного наблюдения)*. М.: Медицинская книга, 2001. 208 с.
15. Svyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Rebamipide application prospects in gastroenterology and beyond. *Therapeutic Archive.* 2020;92(2):104-11. (In Russ.) Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11. doi:10.26442/00403660.2020.02.000569.
16. Chin HJ, Oh YK, Jung YC, et al. The phase II clinical study of rebamipide (mucosta tablet) on chronic glomerulonephritis patients. *Journal of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1997;5(2):170-82.
17. Sun M, Deng Z, Shi F, et al. Rebamipide-loaded chitosan nanoparticles accelerate prostatic wound healing by inhibiting M1 macrophage-mediated inflammation via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomater Sci.* 2020;8(3):912-25. doi:10.1039/c9bm01512d.
18. Funahashi Y, Yoshida M, Yamamoto T, et al. Intravesical application of rebamipide suppresses bladder inflammation in a rat cystitis model. *J Urol.* 2014;191(4):1147-52. doi:10.1016/j.juro.2013.11.026.
19. Funahashi Y, Yoshida M, Yamamoto T, et al. Intravesical application of rebamipide promotes urothelial healing in a rat cystitis model. *J Urol.* 2014;192(6):1864-70. doi:10.1016/j.juro.2014.06.081.

#### 6.4.2. СПЭП и заболевания почек

Особенности нарушений межклеточных взаимодействий при заболеваниях почек связаны с рядом морфофункциональных характеристик этого парного органа. Основными аспектами проблемы являются: характер эндотелиально-эпителиальных взаимодействий в почках, особенности функционирования комплекса ТЖ при заболеваниях почек и клиническое значение формирования оси почки — кишка при заболеваниях почек. На рисунке 16 представлена клеточная организация нефронов [1].

В физиологических условиях скоординированная коммуникация и межклеточные взаимодействия поддерживают гомеостаз с нормальной функцией почек. Применительно к теме данного консенсуса, при заболеваниях почек, важным является сопряжение в нефроне эндотелиальной и эпителиальной комплексов проницаемости.

Эндотелиальные клетки, находясь в ключевом положении между эпителиальными клетками и лейкоцитами, взаимодействуют и реагируют на сигналы от обоих типов клеток. Эндотелиальные клетки микрососудов в почках опосредуют коагуляцию, адгезию, миграцию лейкоцитов в интерстиций, скорость микроваскулярного потока и проницаемость. Воспалительные сигналы вызывают ЭД, что приводит к потере межклеточных контактов эндотелиоцитов. Кроме того, наблюдаются тромбозы микрососудов, опосредованные белками адгезии, что приводит к снижению кровотока и усилению ишемии. Впоследствии происходит миграция некоторых эндотелиоцитов в интерстиций. Там они превращаются в миофибробласты, которые откладывают коллаген, инициирующий фиброзирование. Низкий потенциал регенерации и эндотелиально-мезангиальная трансформация сопровождаются прогрессированием фиброза и последующей блокаде микрососудистого русла. Этот феномен, в значительной степени, отвечает за хро-

ническое снижение регионарной перфузии и ускорение прогрессирования ХБП, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности. Ключевую роль в этих процессах играет ЭД, включающая нарушения в комплексе ТЖ [2].

Повреждение эпителия приводит к апоптотической и некротической гибели клеток, которая сопровождается высвобождением цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода. Патогенные факторы также инициируют высвобождение экзогенных и эндогенных белков, связанных с повреж-

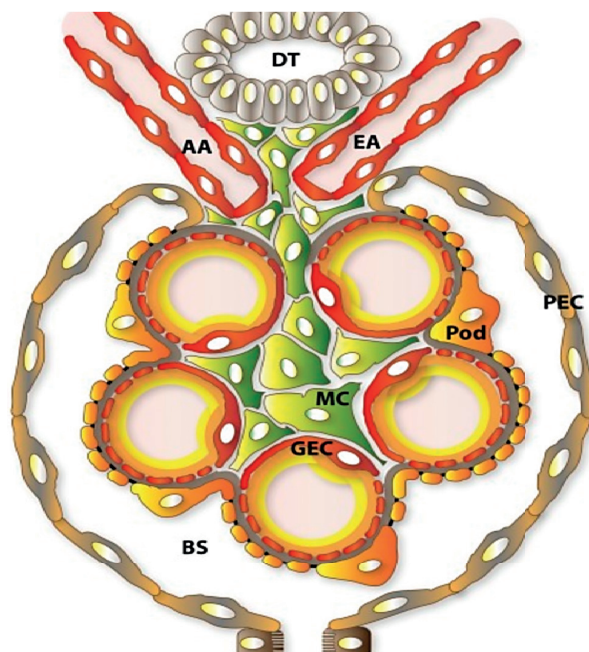


Рис. 16 Клеточная организация нефронов [1].

Примечание: GEC — гломерулярная эндотелиальная клетка, AA — афферентная артериола, EA — эфферентная артериола, Pod — подоцит, MC — мезангиальная клетка, PEC — париетальная эпителиальная клетка, PT — проксимальный каналец, D — дистальный каналец, CD — коллекторный канал, BS — пространство Боумена.

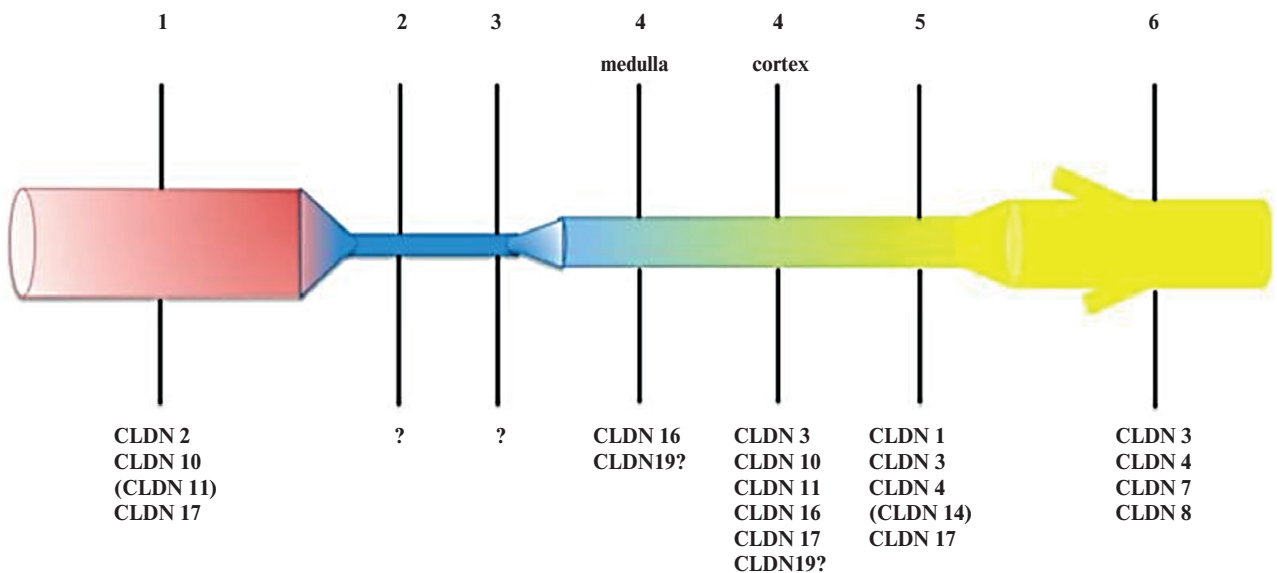


Рис. 17 TJ в нефронах и роль клаудинов [9].

дениями молекулярной структуры резидентными клетками, что приводит к дальнейшему повреждению. Эти сигналы также инициируют инфильтрацию стенки воспалительными клетками, такими как нейтрофилы и моноциты, что сопровождается усилением воспаления, дальнейшим повреждением и разрушением клеток.

Соседние эпителиоциты в нефронах прикрепляются к базальной мембране Боумана и экспрессируют белки TJ. Комплекс TJ в почках был, впервые идентифицирован с помощью электронной микроскопии. Он является наиболее апикальным сегментом эпителиального соединительного комплекса, состоящего из TJ, адгезинов и десмосом [3]. Предполагается, что комплекс TJ, в почках, формируют статические структуры, обеспечивающие барьер, отделяющий апикальные домены от базолатеральных, и определяющий параклеточное движение воды и ионов. TJ в эпителии почечных канальцев и щелевые диафрагмы клубочков содержат интегральные мембранные белки, такие как клаудины, окклюдин, и соединительные молекулы адгезии, каркасные белки, такие как ZO-1, сигнальные белки из всех основных семейств G-белков. Можно констатировать, что комплекс TJ в почках является центральным организатором структуры эпителия канальцев [4]. Многие патологические состояния почек, такие как воспаление, острое повреждение почек и ХБП включают нарушения в системе канальцевых TJ. Фактически, изменение структуры и функции TJ все чаще признается ключевым этапом в возникновении заболеваний почек [5]. Ключевую роль в обеспечении эпителиальной проницаемости в почках играет такой компонент TJ как клаудины [6].

Первые изоформы клаудина были открыты в 1998г, когда лаборатория Tsukita сообщила об

идентификации двух новых интегральных мембранных белков массой 22 кДа, локализованных в TJ. Эти белки не проявляли сходства последовательностей с окклюдинами, содержали четыре предполагаемых трансмембранных домена и были названы клаудином 1 и 2. Название claudin было выбрано от латинского слова claudere (закрывать). Экспрессия клаудинов в клаудин-нулевых фибробластах индуцировала образование цепей TJ, а также показала, что клаудины функционируют как молекулы межклеточной адгезии. У млекопитающих существует 24 изоформы клаудина. В почках клаудины экспрессируются по нефрон-специфическому паттерну и являются основными детерминантами параклеточной проницаемости TJ в различных сегментах нефронов [7].

При этом, ключевую роль играет клаудин 1, который экспрессируется в TJ эпителиоцитов клубочков и считается маркером СПЭП. Клаудин 2, катионопроницаемая изоформа клаудина, преимущественно экспрессирующаяся в проксимальных канальцах. Установлено, что параклеточная реабсорбция  $Cl^-$  в проксимальных канальцах зависит и управляется градиентом концентрации клаудинов 10 и 17 [8]. Распределение клаудинов в отдельных сегментах нефрона представлено на рисунке 17.

Характер экспрессии клаудинов может быть в определенной степени генетически детерминированным. В почках каждый тубулярный сегмент экспрессирует определенный набор клаудинов, которые придают этому сегменту уникальные свойства в отношении проницаемости и селективности параклеточного пути. К настоящему времени установлено, что три клаудина (10b, 16 и 19) причинно связаны с некоторыми редкими генетически де-



терминированными синдромами. Так, нарушения экспрессии *CLDN10b* вызывают синдром HELIX, а варианты экспрессии генов, определяющих экспрессию *CLDN16* или *CLDN19* ответственны за развитие синдрома семейной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Помимо мутаций в *CLDN16* и *CLDN19*, ведущих к семейной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, некоторые полиморфизмы в *CLDN14* также связаны с повышенным риском нефролитиаза и рецессивной глухотой (рисунок 17).

Формирование СПЭП, при заболеваниях почек, включает нарушения межклеточных контактов и в подоцитах. Подоцит — это высокоспециализированная, терминально дифференцированная эпителиальная клетка с уникальными морфологическими и функциональными особенностями в капсуле Боумена. Подоциты важны для поддержания клубочковой фильтрации в почках, и нарушение их парацеллюлярной проницаемости является центральным фактором многих гломерулярных заболеваний. На этапе созревания подоцитов клеточные соединения перемещаются более базально и трансформируются из TJ в щелевую диафрагму (SD). Обычно считается, что SD представляют собой модифицированный TJ, потому что они происходят из комплексов плотных соединений во время развития клубочков. Морфология SD отличается от морфологии TJ. Межклеточное пространство, перекрываемое SD, имеет ширину от 30 до 40 нм, что является самым широким межклеточным контактом, известным на сегодняшний день. Несмотря на структурные различия между ними, SD и TJ имеют ряд общих черт. Подобно TJ, которые ограничивают проницаемость для парацеллюлярных ионов, SD служат портом для формирования первичного фильтрата мочи и, в настоящее время, признаны необходимыми для селективного удержания таких высокомолекулярных компонентов плазмы, как альбумин [10]. При хронических заболеваниях почек, SD часто смещаются или исчезают, а TJ снова появляются, вместо SD, между отростками подоцитов. Используя несколько методов, включая фракционирование, иммунофлуоресценцию и иммуноэлектронную микроскопию, в SD зрелого подоцита были обнаружены белки TJ, такие как JAM-A, окклюдин и ZO-1. Белок ZO-1 важен для образования SD. Недостаток ZO-1 вызывает раннее начало протеинурии с исчезновением подоцитов с прогрессирующим развитием гломерулосклероза [11].

В эпителиальных клетках проксимальных канальцев белки TJ, в т.ч. ZO-1, способствуют целостности эпителия, в то время как белок AJ эпителиальный (E) — кадгерин поддерживает межклеточное соединение и способствует парацеллюлярному переносу небольших молекул и ионов. Снижение ZO-1 уменьшает эффективность TJ и приводит

к снижению трансэпителиального сопротивления, что сопровождается увеличением парацеллюлярной проницаемости.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что, при хронических заболеваниях почек, обнаруживаются существенные дефекты в клаудиновой системе. Обнаружено, что клаудин 3 был единственным геном, значительно активированным в подоцитах мышей с нокаутом нефрина. Клаудин 1, который экспрессируется в TJ клубочкового эпителия в почках здоровых мышей, значительно активирован в подоцитах животных с диабетической нефропатией. Показано, что индукция клаудина 1 в зрелых подоцитах вызывает переход SD в TJ, что сопровождается выраженной протеинурией. Эти данные подтверждают концепцию, согласно которой соотношение SD и TJ меняется при развитии хронических заболеваний почек.

Токсические и ишемические/реперфузионные повреждения являются наиболее частыми причинами острого повреждения почек и сопровождаются развитием СПЭП и усилением апоптоза. Исследования на человеческих аллотрансплантатах показывают, что разрушение TJ является ранним и потенциально обратимым механизмом ишемического/реперфузионного повреждения. В генезе нарушений TJ при острых заболеваниях почек существенную роль играют активные формы кислорода, негативно влияющие на активность белков ZO-1, ZO-2, что способствует потере барьерной функции TJ. После повреждения эпителий почечных канальцев может восстановиться или трансформироваться до фиброзного фенотипа. Восстановление функционального эпителия требует многочисленных интегрированных процессов, включая восстановление TJ.

Как уже отмечалось в начале раздела, имеется еще один аспект проблемы “СПЭП и почки”. Хроническое заболевание почек приводит к нарушению кишечного барьера, а также к глубоким изменениям микробной флоры кишечника [12]. Эти события, в значительной степени, опосредованы интенсивным притоком циркулирующей мочевины в просвет кишечника, диетическими ограничениями в отношении продуктов с высоким содержанием клетчатки (например, фруктов и овощей) [13]. Нарушение структуры и функции кишечного барьера, обнаруженное у уремических животных, было воспроизведено в культивируемых человеческих колоноцитах, подвергшихся воздействию уремической плазмы человека *in vitro* [14]. Показано, что при хронической почечной недостаточности, под влиянием аммиака и гидроксида аммония, меняется состав слизи в толстой кишке, что создает условия для развития дисбиоза [15]. Это сопровождается БТ и эндотоксемией, приводящей к развитию воспаления, формированием, так называемой, оси

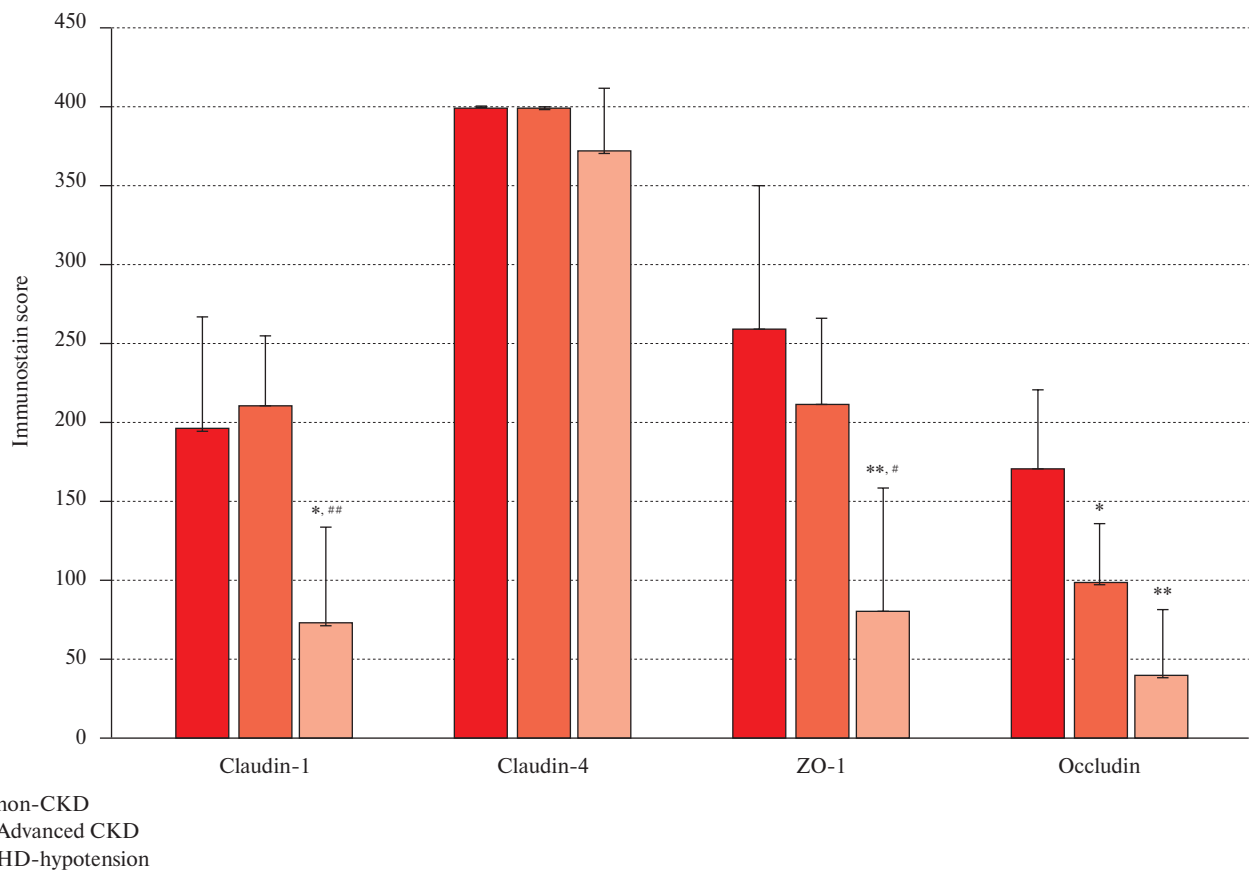


Рис. 18 Белки TJ в эпителии кишечника при ХБП [20].

Примечания: non-CKD — контрольная группа, Advanced CKD — пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), HD-hypotension — больные, находящиеся на гемодиализе, с гипотонией. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами без ХБП; \*\* —  $p < 0,01$ , # —  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами без ХБП, ## —  $p < 0,01$ .

“кишка-почки”. Установлено, также, что бактерии толстой кишки являются основным источником нескольких хорошо известных провоспалительных уремических токсинов, таких как индоксилсульфат, крезолсульфат, триметиламин-N-оксид [16].

Некоторые из этих эффектов, такие как повреждение почечных канальцев и прогрессирование фиброза и почечной недостаточности, приводят к дальнейшему нарастанию дисбиоза. Так замыкается петля положительной обратной связи [17]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было уточнено, что концентрация таких белков комплекса TJ, как клаудин 1, окклюдин и ZO-1 значительно снижена в СО толстой кишки у крыс с ХБП по сравнению со здоровыми контрольными животными. Показано, что под воздействием мочевины на колоноциты страдает весь комплекс TJ [18]. Пока неясно, какую роль изменения целостности кишечного эпителиального барьера могут играть в генезе инфекций, которые чаще встречаются у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [19].

Развитие СПЭП, у этих больных, также связывают с развивающимся отеком стенки кишечника,

а также возникновением транзиторной гипотензии во время гемодиализа. Основные результаты исследования, иллюстрирующего это положение, представлены на рисунке 18 [20].

Имеются и клинические исследования, в которых было показано, что, в терминальных стадиях хронической почечной недостаточности, наблюдается нарастание и СПЭП и дисбиоза кишечника [21]. По сравнению с контролем, отмечается выраженное увеличение представительства таких бактериальных семейств как *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Данная динамика была наиболее отчетливо выражена у пациентов, находившихся на перитонеальном диализе. У таких больных одновременно снижалось количество *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus paracasei* [22].

Можно надеяться, что по мере достижения прогресса в понимании механизмов СПЭП при заболеваниях почек будут формироваться новые терапевтические стратегии, направленные на восстановление комплекса TJ и редукции СПЭП.

**Резюме**

- Нарушения межклеточных взаимодействий при заболеваниях почек включают сопряженные ЭД и СПЭП.
- Ключевую роль в нарушениях комплекса ТЖ при заболеваниях почек играет клаудиновое звено.
- При развитии почечной недостаточности происходит повреждение кишечного барьера. БТ и индуцированное этим процессом воспаление способствуют прогрессированию поражения почек.
- Одним из перспективных направлений в терапии пациентов с ХБП может стать лечение, направленное на восстановление кишечного барьера (пробиотики, цитопротективные средства).

**Литература/References**

1. Scott RP, Quaggin SE. Review series: The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol.* 2015;209(2):199-210. doi:10.1083/jcb.201410017.
2. Molitoris BA, Sandoval RM. Kidney endothelial dysfunction: ischemia, localized infections and sepsis. *Contrib Nephrol.* 2011;174:108-18. doi:10.1159/000329248.
3. Krug SM, Schulzke JD, Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;36:166-76. doi:10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
4. Hou J. The kidney tight junction (Review). *Int J Mol Med.* 2014;34(6):1451-7. doi:10.3892/ijmm.2014.1955.
5. Szaszi K, Amoozadeh Y. New insights into functions, regulation, and pathological roles of tight junctions in kidney tubular epithelium. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2014;308:205-71. doi:10.1016/B978-0-12-800097-7.00006-3.
6. Amoozadeh Y, Dan Q, Xiao J, Waheed F, Szászi K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces a biphasic change in claudin-2 expression in tubular epithelial cells: role in barrier functions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(1):C38-50. doi:10.1152/ajpcell.00388.2014.
7. Gong Y, Hou J. Claudins in barrier and transport function-the kidney. *Pflugers Arch.* 2017;469(1):105-13. doi:10.1007/s00424-016-1906-6.
8. Balkovetz DF. Tight junction claudins and the kidney in sickness and in health. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788(4):858-63. doi:10.1016/j.bbame.2008.07.004.
9. Prot-Bertoye C, Houillier P. Claudins in Renal Physiology and Pathology. *Genes (Basel).* 2020;11(3):290. doi:10.3390/genes11030290.
10. Ohse T, Chang AM, Pippin JW, et al. A new function for parietal epithelial cells: a second glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(6):F1566-74. doi:10.1152/ajprenal.00214.2009.
11. Zhou N, Shen Y, Fan L, et al. The Characteristics of Intestinal-Barrier Damage in Rats With IgA Nephropathy. *Am J Med Sci.* 2020;359(3):168-76. doi:10.1016/j.amjms.2019.11.011.
12. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(6):F1211-F1217. doi:10.1152/ajprenal.00298.2018.
13. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;37(1):1-6. doi:10.1159/000345969.
14. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):737-46. doi:10.1093/ndt/gfv095.
15. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):438-43. doi:10.1159/000343886.
16. Lau WL, Vaziri ND. The Leaky Gut and Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2017;27(6):458-61. doi:10.1053/j.jrn.2017.02.010.
17. Yang J, Lim SY, Ko YS, et al. Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(3):419-28. doi:10.1093/ndt/gfy172.
18. Ghosh SS, He H, Wang J, et al. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue Barriers.* 2018;6(1):e1425085. doi:10.1080/21688370.2018.1425085.
19. King AJ, Siegel M, He Y, et al. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. *Sci Transl Med.* 2018;10(456):eaam6474. doi:10.1126/scitranslmed.aam6474.
20. Wu TK, Lim PS, Jin JS, et al. Impaired Gut Epithelial Tight Junction Expression in Hemodialysis Patients Complicated with Intradialytic Hypotension. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2670312. doi:10.1155/2018/2670312.
21. Vaziri ND, Yuan J, Nazertehrani S, et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol.* 2013;38(2):99-103. doi:10.1159/000353764.
22. Lau WL, Savoj J, Nakata MB, Vaziri ND. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(5):509-22. doi:10.1042/CS20171107.

**6.5. СПЭП при психических расстройствах****6.5.1. СПЭП и стрессогенные расстройства**

В качестве одного, из основополагающих факторов, вызывающих развитие тревожности и депрессивного поведения, а также и посттравматическое стрессовое расстройство, традиционно, признается стресс. Патологические исследования демонстрируют ключевую роль медиаторов воспаления и активации оси гипоталамо-гипо-

физ-надпочечники при расстройствах, вызванных стрессом. Одновременно активируются периферические и центральные звенья ренин-ангиотензиновой системы. Экспериментальные данные свидетельствуют, что активность этих двух регуляторных осей связана с передачей сигналов ряда центральных нейромедиаторов, частично, модулируется воспалительными сигнальными каскадами, и наоборот [1].

От 30 до 50% людей с депрессией не реагируют на обычно назначаемое лечение антидепрессантами, что позволяет предположить, что биологические механизмы, такие, как вызванное стрессом воспаление и ЭД, при психотропной монотерапии, остаются без коррекции. Недавно были опубликованы результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие, что тревожное и депрессивное поведение, возникающее на фоне стрессовых ситуаций, сопровождается дисфункцией ГЭБ [2]. Это позволяет говорить о критической роли стресса в нарушении ГЭБ, нервно-сосудистой единицы, которая регулирует перемещение веществ и переносимых кровью иммунных клеток в паренхиму головного мозга и предотвращает повреждение вещества головного мозга [3].

Экспериментально показано, что хронический социальный стресс изменяет проницаемость ГЭБ вследствие нарушений экспрессии, такого белка плотного соединения, как клаудин 5. Это способствует прохождению в ЦНС циркулирующих провоспалительных цитокинов и развитию, у животных, депрессивно-подобного поведения. К сожалению, пока, неизвестны нейробиологические механизмы компенсаторных реакций, ведущие к оптимальным поведенческим стратегиям и активной адаптации. Транскриптомный анализ позволил установить важную роль в этих процессах таких провоспалительных компонентов иммунной системы как ФНО- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B. Ряд авторов рассматривает, эти параметры, в качестве индикаторов чувствительности к стрессу. Необходимо отметить, что обнаружены корреляции между снижением активности клаудина 5 и изменениями в ЦНС, характерными для депрессий. Также показано, что для пациентов с персистенцией нарушений экспрессии клаудина 5 характерна рефрактерность к терапии антидепрессантами [4].

Наряду с клаудином 5, существенную роль в развитии СПЭП, при стрессогенных нарушениях, играют и другие белки системы контроля парацеллюлярной проницаемости. Прежде всего это кадгерин, основная составляющая адгезионных соединений, которые обеспечивают молекулярную связь между клетками и связывают, через белки семейства катенинов, плазматическую мембрану с внутриклеточным актиновым цитоскелетом. TJ в ГЭБ образуют ультраструктурную организацию, наблюдаемую с помощью электронной микроскопии, которая включает многочисленные адгезивные молекулы. Это окклюдин, JAM и семейство клаудина, а также внутриклеточные белки, такие как ZO-1 и ZO-2 [5].

Формирование, поддержание и ремоделирование межклеточных контактов требует функционального взаимодействия между адгезивными структурами. Например, барьерная функция эндотелия

требует сопряжения адгезивной активности VE-кадгерина и клаудина 5, которые являются ключевыми компонентами эндотелиальных TJ. Эта функциональная взаимосвязь включает также прямой контроль экспрессии клаудина 5 с помощью VE-кадгерина, что предполагает его более высокое положение, в иерархии механизмов контроля проницаемости ГЭБ [6].

Как было показано выше, СПЭП играет ключевую роль в патогенезе многих висцеральных заболеваний. В данном разделе будут рассмотрены взаимосвязи между СПЭП и такими психическими страданиями как тревога, депрессия и шизофрения. Одним из вариантов СПЭП является СППС. В англоязычной литературе, для его обозначения, достаточно распространен такой термин как “дырявая кишка”. Повышенная кишечная проницаемость с повышенной транслокацией грамотрицательных бактерий, связана с патофизиологией нейроиммунных нарушений, таких как большое депрессивное расстройство, синдром хронической усталости (СХУ) и шизофрения [7].

Для оценки целостности кишечного барьера и его роли в развитии психических расстройств, оцениваются сывороточные ответы IgG/IgA/IgM на окклюдин и зонулин, а также ответы IgA на актомиозин. Присутствие цитотоксических бактериальных продуктов в сыворотке можно оценить, используя ответы IgA/IgM на образцы распространенных грамотрицательных кишечных комменсальных бактерий и сывороточных ЛПС, а также и других бактериальных токсинов, включая цитотоксин. Развитие СПЭП в СО кишечника может быть связано с дисбиозом и СИБР, применением НПВП и алкоголя, пищевой гиперчувствительностью (IgE-опосредованную) и непереносимостью (опосредованную IgG), системным воспалением, психосоциальными стрессорами, некоторыми вирусными инфекциями (например, вирус иммунодефицита человека) и режимом питания [8].

В последние годы популярной стала концепция двунаправленных влияний в биопсихосоциальной модели формирования “функциональных расстройств” висцеральных систем и психосоматических страданий [9]. В соответствии с этой моделью, орган “мишень” активно участвует в формировании патологического контура (или оси). В частности, в условиях развития синдрома “дырявой кишки”, возникают дисбиотические расстройства, нарушается спектр вырабатываемых КЖК, происходит повреждение кишечного барьера и развивается БТ, инициирующая иммунное воспаление. Установлено, что микробиота кишечника влияет на развитие и гомеостаз ЦНС не только через нервные пути, но и через механизмы, включающие иммунную и нейроэндокринную системы [4]. В свою очередь, ЦНС модулирует кишечную флору посред-

ством эндокринных или стресс-опосредованных реакций. Эти общие двунаправленные взаимодействия, известные как ось “кишечная микробиота-мозг”, влияют на такие функции мозга, такие как нейрогенез и синтез нейротрансмиттеров. Дисфункция в пределах этой оси, наблюдаемая в случае дисбиоза, может влиять на поведение человека (например, тревожность и депрессия), или на развитие таких заболеваний, как расстройства аутистического спектра и нейродегенеративные заболевания (например, БА и болезнь Паркинсона (БП)). Микробиота оказывает существенное влияние на состояние кишечного барьера и активно участвует в фармакокинетике многих лекарственных средств, включая психотропные препараты. С другой стороны, лекарственные препараты способны влиять на микробиоту кишечника человека, что вторично может менять их фармакокинетические характеристики [10]. Указанные факторы прямо влияют на состояние ГЭБ и функционирование ЦНС. В свою очередь, ассоциированные с психическими расстройствами, изменения нейроэндокринной регуляции и ноцицепции, через цитокиновое звено иммунной системы, также могут модулировать процессы, лежащие в основе СПЭП.

Установление роли повышенной эпителиальной проницаемости положило конец широкому распространению в психосоматике крайне упрощенных представлений, которые отражаются в известном всем выражении: “Все болезни от нервов”. Такой “однонаправленный” вектор существенно сдерживал развитие различных терапевтических дисциплин (включая, терапию, гастроэнтерологию, психиатрию и неврологию), мешал находить специалистам точки соприкосновения, и вел к бесконечным и ненужным дискуссиям. Примером служат представления о коморбидной СРК, соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы ЖКТ (как верхней, так и нижней его частей) [11, 12]. По мнению некоторых специалистов, такие психические расстройства отождествлялись с первичным (основным) страданием, отражающим дисфункцию мозга, который “управляет” кишечником [13]. При этом СРК представлялся “вторичной” патологией.

Такие взгляды основывались на представлениях о том, что симптомы СРК носят “функциональный” характер и отражают процесс “соматизации” психических жалоб [14]. Указанные представления хорошо коррелировали с клиническими рекомендациями, требовавшими всегда назначать психотропные средства, при лечении “функциональных расстройств” висцеральных систем. Например, в отечественных Клинических рекомендациях по диагностике и лечению СРК подчеркивается, что для коррекции депрессии, тревоги и соматоформных расстройств, диагностируемых у большей ча-

сти пациентов СРК, следует назначать трициклические антидепрессанты (ТЦА), СИОЗС, а также нейрорептики [15]. Там же указывается, что эти препараты эффективны и при лечении таких симптомов СРК, как, например, боли в животе.

Однако с появлением представлений о роли повышенной эпителиальной проницаемости, местные механизмы формирования клинических проявлений СРК получили конкретные патофизиологические объяснения [16]. При этом, жалобы больных СРК не рассматриваются в виде “соматизации” психических переживаний, а связываются с нарушением проницаемости кишечной стенки и вполне “органическим” низкоуровневым воспалением. В результате появилась возможность радикально пересмотреть сущность психосоматических соотношений между СРК и коморбидными психическими расстройствами.

Депрессии в психиатрии могут выступать в двух основных клинических вариантах [17]. Одни носят “эндогенный” характер и возникают без видимых причин. Их отличает большая продолжительность и тяжесть, нередко сопряженная со снижением активности, работоспособности, а в случае затяжного течения, даже с инвалидизацией. Такие депрессии характерны для рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или биполярного аффективного расстройства (БАР). С другой стороны, депрессии могут возникать в связи различными стрессовыми ситуациями (т.н. нарушения — расстройства-адаптации), одной из которых может быть серьёзное соматическое заболевание. Такие депрессии, как правило, кратковременные и более легкие. Они не сопряжены с выраженным нарушением активности. Их симптомы, обязательно, отражают вполне реальные переживания больного, связанные с симптомами болезни.

В настоящее время стало очевидным, что депрессии, коморбидные СРК, являются по большей части нарушением адаптации — реакцией больного на СПЭП [18]. Такие данные хорошо соотносятся с результатами трех крупных проспективных эпидемиологических исследований, которые показывают, что СРК не менее чем в половине случаев хронологически предшествуют депрессиям [19-21]. Об их принадлежности к нарушениям адаптации свидетельствуют демографические показатели пациентов. Обычно они моложе больных РДР и/или БАР, их отличает более высокий уровень образования и занятость трудовой деятельностью. Такие депрессии отличает меньшая (в сравнении с РДР и БАР) тяжесть симптомов, связанных со сниженным настроением, идеями самообвинения, торможением мышления и движений. При этом, наиболее типичной жалобой является снижение аппетита, ассоциированное с СПЭП [18]. В свою очередь, это снижение дополняется эмоциональной реакцией

на то, что прием пищи уже не приносит положительных эмоций (жалобы: утрата ранее присущего чувства удовольствия от процесса еды; ощущение, что жизнь сложилась неудачно).

Если коморбидные СРК депрессии являются реакцией больного на СПЭП, то вектор “психосоматики” в подобных случаях радикально меняет свое направление. Получается, что, первично, “нервы” возникают от болезни, а не наоборот. В такой ситуации необходимо пересмотреть и роль психотропных препаратов в лечении СРК. Очевидно, что, быстрое и эффективное лечение СПЭП, приведет к редукции нарушений адаптации у подавляющего большинства больных, как это наблюдается у пациентов с другими терапевтическими заболеваниями, которые почувствовали облегчение своего состояния. В таком случае, назначение психотропных препаратов не является первоочередной задачей. Напротив, первостепенное значение приобретает назначение средств цитопротективной терапии, которые разрывают контур двунаправленных взаимодействий “центра и периферии” [19].

С открытием роли СПЭП, появилась возможность дать новое объяснение тому, почему некоторые психотропные препараты, до сих пор используются, при лечении СРК. Представляется, что фармакологические свойства ТЦА и СИОЗС, в данном случае, направлены не на купирование психических расстройств, а на отдельные патогенетические механизмы, связанные с регуляцией эпителиальной проницаемости. Например, ТЦА и СИОЗС активно вмешиваются в обмен серотонина, который является важным нейротрансмиттером (нейромедиатором) не только в ЦНС, но в кишечнике, чьи энтерохромаффинные клетки содержат 90% (а по некоторым данным и 95%) всех запасов серотонина в организме [20]. В норме, при высвобождении этого нейромедиатора в энтеральной нервной системе, активизируются серотониновые нейроны, регулирующие моторику ЖКТ и передающие информацию в ЦНС. “Отработавший” серотонин вновь поглощается энтерохромаффинными клетками с помощью фермента, который обеспечивает обратный захват нейромедиатора. У больных СРК, часто наблюдается те или иные признаки нарушения обмена серотонина. Так сообщается, что, при этом страдании, увеличивается количество энтерохромаффинных клеток [11]. Кроме того, при СРК с диареей отмечается уменьшение обратного захвата серотонина, а и при СРК с запорами — нарушение его высвобождения. Вот почему, ТЦА и СИОЗС могут влиять на механизмы формирования СПЭП, связанные с нарушением обмена серотонина.

Сходным образом, можно объяснить и терапевтические эффекты некоторых нейрореплетиков

при функциональных расстройствах пищеварительной системы. Например, прокинетики (сульпирид (просульпин), скорее всего, не связаны с его первичным воздействием на ЦНС. В последнее время, все больше внимания уделяют тому, что сульпирид не только действует как антагонист дофаминэргических рецепторов, но и является ингибитором карбоангидразы — фермента, участвующего в жизнедеятельности энтеробактерий, а также *H. pylori* [21]. Иными словами, этот нейрореплетик может модулировать состояние микробиоты ЖКТ. За счет блокады дофаминовых рецепторов 2 типа, которые находятся на ацетилхолиновых нейронах кишечника, сульпирид предотвращает угнетение их работы дофамином, что положительно влияет на сокращения стенки ЖКТ. Таким образом, сульпирид, у больных с функциональными расстройствами пищеварительной системы, может действовать не как нейрореплетик, а как прокинетик и средство восстановления зубиоза.

Представленные данные свидетельствуют о том, что СПЭП, а не коморбидные психические расстройства, чаще всего, являются основным патофизиологическим механизмом при СРК. С формированием СПЭП связано развитие, у больных, психических расстройств в виде расстройства адаптации (реакций на болезнь). Для лечения указанных реакций следует в первую очередь использовать лекарственные средства, прямо влияющие на эпителиальную проницаемость в ЖКТ. В качестве примера такой терапии может рассматриваться ребамипид, свойства которого будут описаны ниже. Психотропные препараты также могут использоваться при СПЭП, но их активность адресована лишь отдельным звеньям патогенеза рассматриваемого страдания.

#### 6.5.2. СПЭП при РДР и БАР

РДР представляет собой психическое расстройство, характеризующееся повторными эпизодами депрессий [11]. Возраст начала, тяжесть, длительность и частота эпизодов депрессии очень разнообразны. Продолжительность таких эпизодов колеблется от 3 до 12 месяцев (средняя продолжительность — ~6 мес). Хотя эпизоды депрессии чаще всего проходят, у небольшой части больных обнаруживается хроническая депрессия, особенно в пожилом возрасте. БАР характеризующееся повторными (по крайней мере двумя) и обратимыми эпизодами, при которых настроение и уровень активности значительно нарушены. Причем в некоторых случаях отмечается подъем настроения, повышенная энергичность и активность (мания или гипомания), в других снижение настроения, пониженная энергичность и активность (депрессия).

Как указывалось ранее, одним из вариантов СПЭП является синдром “дырявой кишки”. В об-

зоре исследований, в которых изучалась роль дисбиоза кишечника и БТ (“дырявая кишка”) в патофизиологии большого депрессивного расстройства и коморбидных ему соматических сопутствующих заболеваний, было установлено, что низкоуровневое воспаление, оксидативный и нитрозативный стресс, активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники признаются неотъемлемой частью патофизиологии большого депрессивного расстройства. Дисбиоз и БТ, вследствие СПЭП, добавляют новый элемент к представлениям о двуправленном взаимодействии оси кишечник-мозг. Кроме того, нарушения в оси кишечник-мозг связаны с коморбидностью депрессий и таких страданий как СРК, СХУ, ожирение и СД 2 типа [22].

В другом исследовании изучалась роль в развитии депрессивных расстройств ЛПС, транслоцированных при СПЭП, грамотрицательных бактерий. С этой целью, у пациентов с депрессией и лиц контрольной группы, исследовались сывороточные концентрации IgM и IgA, специфичные для таких, грамотрицательных энтеробактерий, как *Hafnia Alvei*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Morganella Morganii*, *Pseudomonas Putida*, *Citrobacter Koseri* и *Klebsiella Pneumoniae*. Обнаружено, что средние значения уровней сывороточных IgM и IgA, против ЛПС энтеробактерий, значительно выше у пациентов с большим депрессивным расстройством, по сравнению с контрольной группой. Предполагается, что повышенная транслокация ЛПС может вызвать изменения иммунной реактивности и, ассоциированные с этим феноменом, симптомы депрессии [23].

Установлено, что СПЭП является триггером активации микроглии в головном мозге. Активированная микроглия продуцирует провоспалительные цитокины, что приводит к нейродегенерации и депрессивным расстройствам через гиперактивацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение IDO-2,3-диоксигеназной активности. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к возрастанию секреции АКГГ и кортизола, нарушая работу нейромедиаторных систем (в большей степени норадренергической и серотонинергической) и образование нейрональных факторов роста [24]. Было показано, что при СПЭП образуется такое количество провоспалительных молекул, что они легко нарушают целостность ГЭБ [19]. В результате у больных РДР и БАР регулярно находят повышение уровня таких диагностических маркеров СПЭП как белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP), зонулин, ЛПС. Кроме того, у пациентов с БДР выявляются отчетливые признаки системного воспаления, которое характеризуется повышенными уровнями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [25, 26].

Высокая распространенность РДР, частое рецидивирование, склонность к затяжному течению

и хронификации эпизодов, а также другие многочисленные проблемы, связанные с ущербом, наносимым этим заболеванием, определяют высокий интерес специалистов к новым возможностям в области терапии [27]. Это тем более актуально, что требующие лечения депрессии наблюдаются примерно у 25% больных психиатрических стационаров, у 65% больных амбулаторной психиатрической сети и как минимум у 10% всех больных непсихиатрических лечебных учреждений. Что же касается БАР, то оно является хроническим рецидивирующим заболеванием, причем риск развития БАР в течение жизни достигает 5%, а с учетом субсиндромальных форм — до 12%.

Существенная роль СПЭП при формировании РДР и БАР подтверждается и в ходе клинических исследований. В частности, в моче здорового человека, с нормальным кишечным барьером, всегда обнаруживается намного больше маннитола, чем лактулозы, соотношение в норме составляет 0,03. Если содержание лактулозы в моче увеличено, то такой результат теста говорит о повышенной проницаемости стенки кишечника, поскольку лактулоза смогла проникнуть в кровь пациента, а оттуда — в мочу [28]. Данное проявление СПЭП изучалось у подростков женского пола. Оказалось, что содержание лактулозы в моче тесно коррелирует как с тяжестью депрессии, так и с концентрацией провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ).

Но, пожалуй, одной из самых важных находок недавних исследований, является установление связи прямой связи между тяжестью СПЭП и риском суицидальных попыток у больных РДР [29]. Действительно, смертность при РДР лишь немного уступает смертности при ССЗ, поскольку до 15% депрессивных больных совершают суициды. В настоящее время, депрессия занимает второе место в мире среди всех медицинских причин инвалидности и смертности, а среди лиц молодого возраста (до 45 лет), она уже давно держит пальму первенства по этому показателю. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2030г РДР выйдет на первое место по этим показателям. Что же касается БАР, то по некоторым оценкам риск завершённого суицида составляет 20% на протяжении жизни, что в 20-30 раз выше, чем в популяции, и выше, чем при рекуррентной депрессии [30]. В этой ситуации первостепенное значение приобретает изучение возможностей цитопротективной терапии у больных с РДР и БАР.

### 6.5.3. Шизофрения и нарушения эпителиальной проницаемости

Шизофрения — инвалидизирующее психическое расстройство, характеризующееся т.н. продуктивными (бред, галлюцинации) и негативными симптомами (апатия, отгороженность, заторможенность). Во всем мире, этим заболеванием страдает

~21 млн человек [31]. Известно, что шизофрения является наследуемым заболеванием. В частности, конкордантность у монозиготных близнецов достигает 80% [32]. В то же время, риск заболеть шизофренией, рассчитанный на основе известных аллелей, связанных с заболеваемостью, не превышает 7% [33]. Поскольку, генетика не может полностью объяснить генез шизофрении, возникла необходимость изучения других факторов, среди которых СПЭП и ассоциированное с ним хроническое воспаление.

Различные гены обнаруживают ассоциации с шизофренией, и, ранее, была идентифицирована связь этого страдания с дефектностью такого белка комплекса TJ, как клаудин 5, который экспрессируется в эндотелиальных клетках, составляющих часть ГЭБ. Шизофрения выявляется у 30% людей с генетически детерминированной дефектностью клаудина 5. Установлено, что у пациентов с шизофренией, клаудин 5 экспрессируется в эндотелиальных клетках на 75% меньше, чем у здоровых лиц. В эксперименте показано, что подавление клаудина 5, опосредованное аденоассоциированным вирусом, в мозге мышей, приводит к локальному нарушению ГЭБ и депрессивно-подобным изменениям их поведения. С использованием “нокдаунной” модели мышей установлено, что подавление клаудина 5 приводит к нарушениям в обучении и памяти и тревожному поведению. Кроме того, у этих животных развивались судороги, и они умирали после 3-4 нед. подавления клаудина 5. Это подчеркивает решающую роль клаудина 5 в обеспечении нормального функционирования ЦНС. Антипсихотические препараты могут дозозависимо увеличивать экспрессию клаудина 5 [34]. У больных шизофренией изучали также такой маркер СПЭП, как соотношение концентрации

зонулина и клаудина 5 в сыворотке крови. Было установлено, что средние уровни зонулина в сыворотке крови, у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой, были достоверно повышены, а уровень клаудина 5 был снижен.

Также показано, что шизофрения связана с повышенными уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  и снижением противовоспалительного ИЛ-10 [35]. Кроме того, у больных шизофренией идентифицированы маркеры воспаления кишечника: повышенные антитела к *Saccharomyces cerevisiae*. Это хорошо согласуется с тем, что гастроэнтерологические заболевания являются одной из наиболее частых патологий, коморбидных шизофрении. Кроме того, у больных шизофренией выявляются и признаки СПЭП, в частности, повышенные уровни бактериального маркера транслокации sCD14. В другом исследовании были зафиксированы снижение количества *Roseburia*, *Coprococcus* и *Blautia*. Эти бактерии способствуют продукции бутирата, усиливающего барьерную функцию кишечника, за счет редукции СПЭП [36].

К сожалению, исследования СПЭП у больных шизофренией носят пока фрагментарный характер [37]. Однако получены данные, свидетельствующие, что СПЭП может быть одним из существенных факторов, лежащих в основе развития шизофрении. В частности, изучали проницаемость кишечника у больных хронической шизофренией, которые получали лечение в психиатрических стационарах. У части обследованных, наблюдалась аномальная проницаемость кишечника, которую нельзя было отнести к установленным заболеваниям кишечника. Причем аномальная проницаемость кишечника чаще всего обнаруживается у пациентов, получавших нейрорепетики.

#### Резюме

- Участие СПЭП, в механизмах развития стрессогенных, аффективных расстройств и шизофрении включают нарушения проницаемости ГЭБ и СППС ЖКТ.
- При этом, ключевую роль, в ЦНС, играет снижение экспрессии клаудина 5 и дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев цитокиновой системы.
- СПЭП в кишечнике, у пациентов с психическими расстройствами, сопровождается дисбиозом, БТ и негативным влиянием на ЦНС эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов.

#### Литература/References

1. Welcome MO, Mastorakis NE. Stress-induced blood brain barrier disruption: Molecular mechanisms and signaling pathways. *Pharmacol Res.* 2020;157:104769. doi:10.1016/j.phrs.2020.104769.
2. Kheirabadi GR, Toghani F, Kousha M, et al. Is there any association of anxiety-depressive symptoms with vascular endothelial function or systemic inflammation? *J Res Med Sci.* 2013;18(11):979-83.
3. Welcome MO. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage. *Inflammopharmacology.* 2020;28(3):643-65. doi:10.1007/s10787-020-00712-8.
4. Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, et al. Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(6):3326-36. doi:10.1073/pnas.1914655117.
5. Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(4):261-70. doi:10.1038/nrm1357.
6. Gavard J, Gutkind JS. VE-cadherin and claudin-5: it takes two to tango. *Nat Cell Biol.* 2008;10(8):883-5. doi:10.1038/ncb0808-883.



7. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol.* 2011;4(4):492-4. doi:10.4161/cib.4.4.15702.
8. Simeonova D, Ivanovska M, Murdjeva M, et al. Recognizing the Leaky Gut as a Trans-diagnostic Target for Neuroimmune Disorders Using Clinical Chemistry and Molecular Immunology Assays. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(19):1641-55. doi:10.2174/1568026618666181115100610.
9. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-12. doi:10.1016/j.tins.2013.01.005.
10. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Barbieri A. Targeting the microbiota in pharmacology of psychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2020;157:104856. doi:10.1016/j.phrs.2020.104856.
11. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis.* 2017;35 Suppl 1:5-13. doi:10.1159/000485409.
12. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003;65:528-33.
13. Patel P, Bercik P, Morgan DG, et al. Irritable bowel syndrome is significantly associated with somatisation in 840 patients, which may drive bloating. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:449-58.
14. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet.* 1999;354:936-9.
15. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Ros Journal gastroenterol hepatol coloproctol.* 2017;27(5):76-93. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(5):76-93. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
16. Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. doi:10.3390/cells9081909.
17. Mental and behavioral disorders (F00-F99). ICD-10 Class V, adapted for use in the Russian Federation. (In Russ.) Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. [https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10\\_с\\_гиперссылками.pdf](https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10_с_гиперссылками.pdf)
18. Kikta SV, Drobizhev MYu, Burkov SG. Clinical manifestations and features of depression therapy in the practice of a gastroenterologist. *The Kremlin medicine. clinical bulletin.* 2012; vol. 1 (December):127-30. (In Russ.) Кикта С.В., Дробижев М.Ю., Бурков С.Г. Клинические проявления и особенности терапии депрессий в практике гастроэнтеролога. *Кремлевская медицина. клинический вестник.* 2012; вып. 1 (декабрь):127-30.
19. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain — gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective populationbased study. *Gut.* 2012;61:1284-90.
20. Jones MP, Van Oudenhove L, Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) and psychological disorders: Strong evidence that the link is bidirectional, but psychological distress is more likely to precede a new diagnosis of an FGID. *Gastroenterology.* 2012;142:S570.
21. Koloski NA, Jones MP, Talley NJ. Confirmation of bidirectional gut to brain pathways in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a one year population-based prospective study. *Gastroenterology.* 2016;150:S737.
22. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):31-46. doi:10.1159/000448957.
23. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatorypathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(1):117-24.
24. Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, et al. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder *J Affect Disord.* 2020;266:37-42. doi:10.1016/j.jad.2020.01.117.
25. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bipolar affective disorder in adults. (In Russ.) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению биполярного аффективного расстройства у взрослых. <https://psychiatr.ru/download/1322?name>.
26. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(2):185-93. doi:10.1111/acps.12978.
27. Neurology. National leadership. Short edition, edited by E.I. Gusev, A.N. Kononov, A.V. Gekht. М.: Geotarmedia, 2018. 688 p. (In Russ.) Неврология. Национальное руководство. Краткое издание, под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.В. Гехт. М.: ГЭОТАРМедиа, 2018. 688 с. ISBN: 978-5-9704-4405-4.
28. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352:1347-51.
29. Travaglini RA, Browning KN, Camilleri M. Online ahead of print. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi:10.1038/s41575-020-0339-z.
30. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. (In Russ.) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/frdcl.pdf>
31. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511:421-7. doi:10.1038/nature13595.
32. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70:663-71. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
33. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:27. doi:10.1007/s11920-015-0574-0.
34. Greene C, Kealy J, Humphries MM, et al. Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2018;23(11):2156-66. doi:10.1038/mp.2017.156.
35. Wood NC, Hamilton I, Axon ATR, et al. Abnormal Intestinal Permeability: An Aetiological Factor in Chronic Psychiatric Disorders? *British Journal of Psychiatry Publisher: Cambridge University Press* Date: Jan 2, 2018; <https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.853>.
36. Usta A, Kılıç F, Demirdaş A. et al. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020. doi:10.1007/s00406-020-01152-9.
37. Shen Y, Xu J, Li Z, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Schizophr Res.* 2018;197:470-7. doi:10.1016/j.schres.2018.01.002.

## 6.6. СПЭП и заболевания нервной системы

### 6.6.1. Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) — это хроническое нейродегенеративное заболевание, с медленным началом и значительным ухудшением с течением времени, связанным с развитием деменции. Происходит потеря памяти и утрата других когнитивных функций. БА это самое распространенное нейродегенеративное заболевание и наиболее частая причина деменций (35-40% всех случаев) [1]. Риск развития БА в течение 1 года составляет ~0,3% в возрастной группе 65-69 лет и многократно увеличивается в старших возрастных группах, достигая 3,4% в возрастной группе 80-84 года и 5,6% — в возрасте >90 лет. Предполагается, что в 70% случаев БА объясняется генетическими причинами. Среди других факторов риска — черепно-мозговые травмы, депрессия, эндокринные заболевания в анамнезе (гипотиреоз), эстрогенная недостаточность у женщин [1]. Исследования последних лет показывают, что вероятность развития БА увеличивается при наличии АГ, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии, СД, МС с инсулинорезистентностью, заболевания сердца, а также наличии в анамнезе инсульта [2]. В развитых странах БА является одним из наиболее дорогостоящих заболеваний. В России затраты, на содержание больных деменцией, составляют 74,8 млрд рублей в год [3].

При БА нарушаются связи между ацетилхолиновыми нейронами, которые обеспечивает Н-холинорецепторы [2]. Нервные клетки перестают функционировать и подвергаются апоптозу, который тесно связан с формированием амилоидных (сенильных) бляшек — внеклеточных отложений фрагмента белка бета-амилоида, а также нейрофибрилярных клубочков — скрученных в микроскопические нити тау-белка внутриклеточной локализации. Важная роль в патогенезе принадлежит воспалительному процессу, связанному с активацией микроглии, которая инициируется накоплением амилоида [2].

В целом ряде исследований, было установлено, что при СПЭП образуется так много провоспалительных молекул, что они легко нарушают целостность ГЭБ. Из-за этого, в ЦНС, развивается не только воспаление (нейровоспаление), но и гибнут нейроны (нейродегенерация). В эксперименте было обнаружено, что ЛПС и другие маркеры СПЭП, усугубляют когнитивные нарушения, увеличивают в головном мозге количество бляшек патологического  $\beta$ -амилоида и тау-протеина, которые разрушают нейроны [4]. Установлено, что у больных БА повышен уровень ЛПС в крови. Недавно, при исследовании мозга, умерших больных с БА, выявлена его инфильтрация ЛПС, ассоциированная с  $\beta$ -амилоидными бляшками. Это привело к формированию гипотезы о том, что накопление ЛПС

может играть решающую роль в формировании БА. Дело в том, что ЛПС являются агонистами TLR 4, который активен в клетках микроглии, обеспечивающих иммунитет в ЦНС. Микроглия же играет решающую роль в очищении мозга патологического  $\beta$ -амилоида и тау-протеина, а ее дисфункция связана с генетическим риском развития БА.

Значение представленных данных относительно связи СПЭП и БА трудно переоценить. В настоящее время существуют серьезные трудности в плане профилактики БА. В ряде эпидемиологических обсервационных исследований показано, что влияние на сосудистые факторы риска (например, АГ) ведет к снижению риска БА [2, 5]. В одном исследовании установлено, что такой блокатор кальциевых каналов как нитрендипин, также может способствовать снижению риска БА, как за счет снижения САД, так за счет выведение из мозга патологического  $\beta$ -амилоида [6]. В остальном какие-либо средства профилактики БА отсутствуют. Существующие препараты для лечения БА (донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин) не способны предотвратить прогрессирование заболевания [6]. Поэтому представляется актуальным продолжить изучение вклада СПЭП в патогенез БА.

### 6.6.2. Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из самых распространенных дегенеративных заболеваний у людей пожилого возраста [1, 2]. Распространенность заболевания в среднем составляет 0,3%, заболеваемость — приблизительно 12 случаев на 100 тыс. населения в год. Показатели распространенности обнаруживают прямую связь с возрастом, достигая 1% среди людей старше 60 лет. Мужчины по сравнению с женщинами болеют несколько чаще. В ряде случаев БП начинается в молодом (от 21 до 40 лет) или в юношеском (до 20 лет) возрасте. Последний вариант называют ювенильной формой БП.

Открытие СПЭП позволило пересмотреть представления и о БП. БП — это нейродегенеративное заболевание, характерное для лиц старшей возрастной группы [2]. Оно вызвано прогрессирующим разрушением и гибелью нейронов экстрапирамидной моторной системы, вырабатывающих нейромедиатор дофамин — прежде всего в чёрной субстанции, а также и в других отделах ЦНС. Недостаточная выработка дофамина ведёт к активирующему влиянию базальных ганглиев на кору головного мозга. Ведущими (основными или кардинальными) симптомами являются: мышечная ригидность; гипокинезия; тремор; поструральная неустойчивость [1].

В последние два десятилетия, при изучении механизмов развития БП, стали обращать внимание на присутствие в нейронах больных фибрилл  $\alpha$ -синуклеина [8, 9], который является нейро-

токсическим веществом, поражающим нейроны. Фибриллы  $\alpha$ -синуклеина присутствуют и в ядрах блуждающего нерва у больных бП, иннервирующего органы брюшной полости. Возникло предположение, что эти белковые тела перемещаются в мозг из кишечника, где и следует искать причины бП. Дальнейшие исследования подтвердили наличие скоплений  $\alpha$ -синуклеина в кишечнике больных бП. Следует отметить, что такая аномалия может присутствовать и у некоторых людей, не страдающих рассматриваемым нейродегенеративным заболеванием [8, 9].

Тем не менее, у больных бП были выявлены признаки СПЭП, в основном в толстой кишке: дисбиоз, снижение количества белка окклюдина, который является компонентом межклеточных TJ энтероцитов [8]. Считается, что поступлению фибрилл  $\alpha$ -синуклеина в ЦНС может способствовать дисфункция ГЭБ, аномалия, подтвержденная у пациентов с бП с помощью методов нейровизуализации [9]. Выяснилось также, что связанные со СПЭП фекальные маркеры воспаления (кальпротектин) и нарушения барьерной функции кишечника (альфа-1-антитрипсин и зонулин) могут быть полезными неинвазивными маркерами бП [10]. Такие данные являются прямым подтверждением того, что СПЭП может рассматриваться в качестве одного из факторов патогенеза бП.

Значение представленных данных относительно роли СПЭП при бП может иметь существенное значение для разработки новых подходов к терапии данного страдания [1]. Независимо от стадии заболевания, современная концепция лечения бП предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование (так называемая нейропротекция), и создание новых, более эффективных препаратов, симптоматической терапии. Последний подход считают в настоящее время основным. Между тем, с учетом установленной роли СПЭП в патогенезе бП возможно реализовать и первый стратегический подход. Представляется актуальным продолжить изучение вклада СПЭП в патогенез бП. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования этих маркеров: кальпротектина,  $\alpha$ -1-антитрипсина и зонулина для определения подтипа бП и мониторинга эффективности патогенетической терапии.

### **6.6.3. Острое нарушение мозгового кровообращения и повышенная эпителиальная проницаемость**

Ишемический инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с повреждением ткани мозга, обусловленное ишемией определённого участка головного мозга вследствие тромбоза или эмболии, которые в свою очередь

вызваны заболеваниями сосудов, сердца или крови [11]. В настоящее время ОНМК является одной из основных причин смертности. По данным Федеральной службы государственной статистики, заболевания сосудов мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%). Ежегодная смертность от ОНМК в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения). Ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1 тыс. населения. Показатели смертности населения от заболеваний сосудов головного мозга в России в 4 раза выше, чем в Канаде и США.

СПЭП считается важным патофизиологическим звеном ХСН [12, 13]. Повышение проницаемости эпителия, провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$  [14], снижение кишечного кровотока и дисбиоз коррелируют с тяжестью ХСН. СПЭП часто осложняет состояние пациентов в отделении интенсивной терапии [15], а также больных, перенесших черепно-мозговую травму [16]. Поэтому было закономерно обратить внимание на изучение связей ОНМК и СПЭП. Актуальность такого анализа лишь подчеркивается тем обстоятельством, что ОНМК сопровождается нарушениями во многих звеньях иммунной системы. В результате у больных ОНМК часто формируются пневмония, а также СПЭП [17].

Имеются экспериментальные данные о том, что СПЭП, в свою очередь, может инициировать патологические иммунные реакции, приводящие к вторичному повреждению головного мозга. Поскольку СПЭП является важным триггером системного воспаления, его роль в развитии ОНМК обсуждается в ряде публикаций [18, 19]. Там же СПЭП рассматривается в качестве потенциальной цели при лечении ОНМК. Основанием для этого, явились некоторые экспериментальные исследования. В частности, было показано, что наличие эубиоза ассоциируется с благоприятным исходом экспериментального ОНМК. Напротив, дисбиоз был связан с неблагоприятным исходом инсультов [20, 21]. В некоторых исследованиях сообщалось о развитии БТ и сепсиса у экспериментальных животных после окклюзии церебральных артерий [22]. Однако в последующих экспериментальных работах выявить указанные нарушения не удалось, что возможно обусловлено разницей в методологических подходах [23]. Поэтому, такой авторитетный экспертный консорциум, как Круглый стол науки и промышленности по лечению инсульта (STAIR), рекомендует использование иных моделей ишемии головного мозга для повышения достоверности экспериментальных результатов [24]. При этом, считается, что из-за более близкого сходства

с людьми в отношении нейроанатомических и физиологических особенностей, эксперименты на больших животных могут лучше имитировать клиническую ситуацию пациентов с ОНМК [25].

Можно констатировать, что механизмы взаимосвязи СПЭП и ОНМК остаются недостаточно изученными. На первый план выходит гипотеза о том, что ОНМК приводит к четырехэтапному процессу разрушения ГЭБ, вызванному ишемией в перинфарктных регионах [26-28]. При этом, происходит повреждение и развитие ЭД в ГЭБ [28]. Нарушение ГЭБ облегчает проникновение в кровь антигенов, таких как основной миелин мозга [28-30], которые повреждают другие эпителиальные барьеры организма. Высвобождаются воспалительные цитокины, которые нарушают TJ эпителиальных клеток и способны вызвать СПЭП уже в СО кишечника. Кроме того, цитокины вызывают в печени и эпителии кишечника выработку т.н. белков острой фазы [31, 32], которые также стимулируют воспалительные процессы и производство самих цитокинов. Некоторые из белков острой фазы, такие как факторы свертывания крови и ингибитор активатора плазминогена, способствуют коагуляции и могут отрицательно влиять на перфузию, способствуя тромбозу и воспалению, как в мозговых, так и кишечных капилляров. В результате формируется порочный круг, в конечном итоге приводящий к увеличению объема повреждения головного мозга у больных ОНМК.

Существуют прямые доказательства того, что СПЭП способствует дополнительному разрушению ГЭБ у больных ОНМК [33]. Так повышенная продукция цитокинов (ИЛ-17А и IFN- $\gamma$ ), вовлеченных в патогенез СПЭП, влияют на целостность ГЭБ уже через 24 ч. Что же касается зонулина, то он способен увеличить проницаемость ГЭБ уже через час. Дело в том, на эндотелиальных клетках мелких сосудов головного мозга существуют рецепторы EGFR и PAR2, необходимые для ответа на зонулин и указанные цитокины. Представленные данные свидетельствуют о том, что СПЭП и ОНМК имеют общие звенья патогенеза и способны усиливать неблагоприятные последствия друг друга.

#### 6.6.4. Эпилепсия

Эпилепсия — это заболевание ЦНС, которое сопровождается эпизодами эпилептических припадков. В 2005г рабочая группа Международной лиги против эпилепсии (ILAE) дала как теоретические определения “припадков” и “эпилепсии”, так и рабочие определения, которые используются для клинической диагностики. Эпилепсия характеризуется эпилептическими припадками с когнитивными и нейробиологическими последствиями [34]. Эпилептический припадок — это событие аномальной активности нейронов головного мозга. Напро-

тив, клиническое определение требует наличия следующих критериев: 1. По крайней мере, два рефлексорных приступа, происходящие с интервалом >24 ч. 2. Один неспровоцированный приступ и вероятность последующих приступов ( $\geq 60\%$ ) после двух неспровоцированных приступов, происходящих в течение следующие 10 лет и 3. Диагностированный эпилептический синдром [34]. Эпилепсией в мире страдает почти 70 млн человек. В развитых странах заболеваемость составляет около 40-70 на 100 тыс. в год, тогда как в развивающихся она выше, примерно 100-190 на 100 тыс. в год [35].

Этиология эпилепсии включает множество факторов. К ним относятся нарушения ЦНС, вызванные паразитарными инфекциями. Распространенной паразитарной инфекцией, поражающей внутримозговую область, является нейроцистицеркоз, вызванный личинкой свиного цепня (*Taenia solium*) [36]. Это частый паразитоз, поражающий ЦНС, при котором судороги рассматриваются как типичное явление [36]. По данным нескольких исследований, проведенных в эндемичных регионах Латинской Америки, Африки к югу от Сахары и Юго-Восточной Азии, установлено, что доля лиц с нейроцистицеркозом, среди больных эпилепсией, является практически постоянной величиной и составляет 29% [37, 38]. Вызывают эпилепсию и другие инфекции, такие как туберкулез, при котором формируются внутримозговые туберкулемы [39]. Но все же, главной причиной развития эпилепсии считаются генетические факторы [40], а также травмы головного мозга, а у детей, такие острые неврологические нарушения, как фебрильные судороги.

Существуют данные, свидетельствующие о возможной связи эпилепсии со СПЭП. В частности, сравнивались физиологические и патологические электрографические паттерны, записанные с разных анатомических структур, таких как головной мозг (эпилептические паттерны ЭЭГ: комплексы спайк-волн 3 Гц и активность  $\beta$ - $\gamma$  25-40 Гц), кишечника (непроизвольные медленные волны 3 с/мин) и толстая кишка (сократительные электрические комплексы 25-40 с/мин) [41]. Сходство результатов электрографии послужило основанием для предположения, что перечисленные волны образуют континуум, связанный с разными типами клеток. Предполагается, что стресс вызывает непроизвольные тонические сокращения большой силы. Как следствие, в кишечнике возникают электрографические паттерны с формой волны 3 с/мин и 25-40 с/мин. Они передаются по нервам в ЦНС. Таким образом, сформулирована гипотеза о том, что электрическая активность кишечника возможно участвует в формировании предрасположенности к эпилепсии, особенно у больных с выраженными нарушениями комплекса TJ в рамках СПЭП [41].

Имеются единичные сообщения о том, что нормализация микробиоты у пациентов с БК, коморбидной эпилепсией, сопровождается длительным (в течение 20 мес.) отсутствием припадков, даже несмотря на прекращение приема противоэпилептического препарата (вальпроата натрия) [42]. Также установлено, что лечение пробиотиками снижает частоту приступов (не менее чем на 50%) у 28,9% пациентов с резистентной к терапии эпилепсией [43]. Более того, выявлены различия в составе микробиоты кишечника у пациентов с эпилепсией, резистентных к лечению, и больных, ответивших на терапию. Так у первых (резистентных к терапии), выявлено увеличение количества таких бактерий как *Firmicutes*. В то же время, у больных с нормальным количеством бифидобактерий и лактобацилл наблюдалось не более четырех припадков в год [44]. Наконец, показано, что пробиотики, назначенные больным эпилепсией в качестве дополнительной терапии, снижают количество припадков более чем на 50% [43].

Определенные связи эпилепсии со СПЭП прослеживаются и при анализе фактов, относящихся к использованию при рассматриваемом неврологическом заболевании т.н. кетогенной диеты (КД). Она является одним из вариантов альтернативного лечения, при резистентной к терапии эпилепсии, у детей. КД представляет собой низкоуглеводную диету с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков. Это жирная пища, с соотношением жира к белку и углеводам 3 к 1. Следовательно, примерно 70-90% потребляемой энергии ребенок получает из жиров. Известно, что назначение КД ведет к снижению частоты припадков более чем на 50%, примерно у половины лечившихся детей [45, 46]. Механизм действия КД связан с тем, что такая диета вызывает кетоз. Впоследствии кетоны используются организмом в качестве субстрата-заменителя для выработки клеточного АТФ [47]. Метаболический сдвиг влечет за собой биохимические и гормональные изменения, которые сопровождаются снижением активности нейронов и количества припадков.

Однако нельзя не учитывать, что КД может способствовать развитию СПЭП. Было обнаружено, что относительное количество представителей симбиотной флоры, на фоне КД, уменьшается, в то время как представленность *E. coli* увеличивается у детей, получавших КД в течение 3 мес. [48]. Следовательно, существует необходимость изучения влияния КД-индуцированных изменений микробиоты кишечника на терапевтические эффекты КД, оценки влияния КД на общее состояние кишечника, а также необходимость одновременного приема пребиотиков или пробиотиков во время лечения КД. Представляется актуальным продолжить изучение вклада СПЭП в патогенез эпилепсии. Важным направлением такого анализа может быть изучение влияния электрической активности ки-

шечника на формирование клинических проявлений эпилепсии, особенно у больных с выраженными кишечными симптомами, вызванными СПЭП.

#### 6.6.5. СПЭП и ГЭБ

Представленные данные делают актуальным рассмотрение вопроса о взаимосвязях между СППС и целостностью ГЭБ. Установлено, что, при формировании этих двунаправленных взаимосвязей, наибольшую роль играют ряд веществ, образующиеся у больных со СПЭП. В частности, сформулирована гипотеза, что ЛПС может играть решающую роль в формировании БА [4]. При БП то же значение придают  $\alpha$ -синуклеину, образующийся в кишечнике [8, 9]. Предполагается, что СПЭП способствует развитию ОНМК, разрушая ГЭБ за счет повышенного уровня цитокинов (ИЛ-17А и IFN- $\gamma$ ) и зонулина [33]. Предлагается использовать маркеры СПЭП в качестве неинвазивных признаков нарушения ГЭБ. Так, рекомендуют мониторировать уровень цитокинов (ИЛ-17А и IFN- $\gamma$ ) и зонулина, кальпротектина,  $\alpha$ -1-антитрипсина [10].

Такие соотношения становятся вполне понятны если учесть далеко идущие структурные параллели между эндотелием кишечника и ГЭБ. Так, в мозге, между контактирующими эндотелиоцитами образуется непрерывная линия TJ, что является одним из важнейших фенотипических особенностей ГЭБ. TJ между эндотелиоцитами представляет собою физический барьер, ограничивающий транспорт через межклеточное пространство для большинства молекул и соединений. В результате основной транспорт веществ осуществляется через цитоплазму клетки. Молекулярные составляющие TJ образуют трансмембранные и цитоплазматические белки. К трансмембранным белкам относят окклюдин [49], AJ [50] и белки семейства клаудинов [51]. Эндотелиальные клетки головного мозга экспрессируют клаудин 5 [52] и в меньшей степени клаудины 3, 10, 12, и, возможно, некоторые другие. Внутриклеточные белки, участвующие в образовании TJ, соединяются с белками цитоскелета (актин) и связывают их с трансмембранными белками. К внутриклеточным белкам относятся PDZ белки, такие как ZO-1, ZO-2 и, так называемые не PDZ-белки, такие как цингулин (cingulin) и парацингулин (paracingulin) [53].

Соответственно, можно предположить, что повышение проницаемости кишечного барьера будет способствовать возникновению нарушений в ГЭБ. Причем такая зависимость, по всей видимости, работает двунаправленно. Во всяком случае, показано, что у больных ОНМК происходит повышение проницаемости ГЭБ. Одновременно, у таких пациентов, формируется комплекс гастроинтестинальных расстройств, ассоциированных с СПЭП.

**Резюме**

- Представленные данные свидетельствуют, что СПЭП является важным фактором, который способствует к развитию (утяжелению) различных распространенных неврологических заболеваний, таких как БА, БП, ОНМК, эпилепсии.
- В генезе этих патогенетических процессов наибольшую роль играют, такие вещества, образующиеся у больных со СПЭП, как ЛПС,  $\alpha$ -синуклеин, цитокины ИЛ-17А и IFN- $\gamma$ , и зонулин.
- Целесообразно использовать маркеры СПЭП в качестве неинвазивных признаков БА и БП.

**Литература/References**

1. Neurology. National leadership. Short edition, edited by E. I. Gusev, A. N. Konovalov, A. V. Gekht. M.: Geotarmedia, 2018. 688 p. (In Russ.) Неврология. Национальное руководство. Краткое издание, под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. В. Гехт. М.: ГЭОТАРМедиа, 2018. 688 с. ISBN: 978-5-9704-4405-4.
2. Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2012. 256 p. (In Russ.) Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 256 с.
3. Mikhailova N. M. Organization of community-based gerontopsychiatric care for dementia and cognitive decline. Part II: Clinical and economic performance. Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. 2017;7:89-98. (In Russ.) Михайлова Н. М. Организация внебольничной геронтопсихиатрической помощи при деменции когнитивном снижении. Часть II: Клиническая и экономическая эффективность деятельности. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017;7:89-98.
4. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review Mol Neurobiol. 2019;56(3):1841-51. doi:10.1007/s12035-018-1188-4.
5. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. (In Russ.) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/frdcl.pdf>
6. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al., for the Syst-Eur investigators. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998;352:1347-51.
7. Instructions for use of the drug for medical use Rebagit. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ребагит. <https://www.gastroscan.ru/handbook/pdf/rebagit.pdf>
8. Travagli RA, Browning KN, Camilleri M. Online ahead of print. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020. doi:10.1038/s41575-020-0339-z.
9. Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. Cells. 2020;9(8):1909. doi:10.3390/cells9081909.
10. Schwiertz A, Spiegel J, Dillmann U, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018;50:104-7. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.02.022.
11. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of stroke incidence using information technologies. Basic research. 2012;8-2:424-7. (In Russ.) Стародубцева О. С., Бегичева С. В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные исследования. 2012;8-2:424-7. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383> (дата обращения: 24.10.2020)
12. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;158:444-51.
13. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. J. Am. Coll Cardiol. 2014;64:1092-102. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
14. Triantafilou M, Triantafilou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. Trends Immunol. 2002;23:301-4.
15. Klehmet J, Harms H, Richter M, et al. Stroke-induced immunosuppression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. Neuroscience. 2009;158:1184-93. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.07.044.
16. Bansal V, Costantini T, Kroll L, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis. J. Neurotrauma. 2009;26:1353-9. doi:10.1089/neu.2008.0858.
17. Arya AK, Hu B. Brain-gut axis after stroke. Brain Circ. 2018;4:165-73. doi:10.4103/bc.bc\_32\_18.
18. Zazulia AR. Critical care management of acute ischemic stroke. Continuum Lifelong Learn. Neurol. 2009;15:68-82.
19. Wen SW, Wong CHY. An unexplored brain-gut microbiota axis in stroke. Gut. Microbes. 2017;8:601-6. doi:10.1080/19490976.2017.1344809.
20. Winek K, Engel O, Koduah P, et al. Depletion of cultivatable gut microbiota by broad-spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke. Stroke. 2016;47:1354-63. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011800.
21. Sadler R, Singh V, Benakis C, et al. Microbiota differences between commercial breeders impacts the post-stroke immune response. Brain Behav. Immun. 2017;66:23-30. doi:10.1016/j.bbi.2017.03.011.
22. Crasper J, Ritzel R, Verma R, et al. Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice. Aging. 2016;8:1049-63.
23. Oyama N, Winek K, Bäcker-Koduah P, et al. Exploratory investigation of intestinal function and bacterial translocation after focal cerebral ischemia in the mouse. Front. Neurol. 2018;9:937. doi:10.3389/fneur.2018.00937.
24. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. Stroke. 2009;40:2244-50. doi:10.1161/STROKEAHA.108.541128.
25. Dirnagl U, Hakim A, Macleod M, et al. A concerted appeal for international cooperation in preclinical stroke research. Stroke. 2013;44:1754-60.
26. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier an overview: structure, regulation, and clinical implications. Neurobiol. Dis. 2004;16:1-13.
27. Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. Neurobiol. Dis. 2008;32:200-19. doi:10.1016/j.nbd.2008.08.005.
28. Krueger M, Bechmann I, Immig K, et al. Blood-brain barrier breakdown involves four distinct stages of vascular damage in various models of experimental focal cerebral ischemia.

- J. Cereb. Blood Flow Metab. 2015;5:292-303. doi:10.1038/jcbfm.2014.199.
29. del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003;23:879-94.
  30. Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006;26:654-65. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600217.
  31. Molmenti EP, Ziambaras T, Perlmutter DH. Evidence for an acute phase response in human intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1993;268:14116-124.
  32. Wang Q, Wang JJ, Fischer JE, Hasselgren PO. Mucosal production of complement C3 and serum amyloid A is differentially regulated in different parts of the gastrointestinal tract during endotoxemia in mice. *J. Gastrointest. Surg.* 1998;2:537-46.
  33. Rahman MT, Ghosh C, Hossain M, et al. 2IFN- $\gamma$ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;507(1-4):274-9. doi:10.1016/j.bbrc.2018.11.021.
  34. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82. doi:10.1111/epi.12550.
  35. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr. Opin. Neurol.* 2003;16(2):165-70. doi:10.1097/01.wco.0000063766.15877.8e.
  36. Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch. Intern. Med.* 1990;150(2):325-7. doi:10.1001/archinte.1990.00390140065014.
  37. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, et al. A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010;4(11):e870. doi:10.1371/journal.pntd.0000870.
  38. Nash TE. Parasitic Diseases that Cause Seizures. *Epilepsy Curr.* 2014;14(1Suppl):29-34. doi:10.5698/1535-7511-14.s2.29.
  39. Bahemuka M, Murungi JH. Tuberculosis of the nervous system. A clinical, radiological and pathological study of 39 consecutive cases in Riyadh, Saudi Arabia. *J. Neurol. Sci.* 1989;90(1):67-76. doi:10.1016/0022-510x(89)90046-4.
  40. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull. World Health Organ.* 1993;71(2):247-58.
  41. Nikiforova AS. Stress-induced gastrointestinal motility is responsible for epileptic susceptibility. *Med Hypotheses.* 2014;82(4):442-51. doi:10.1016/j.mehy.2014.01.020.
  42. He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(19):3565-8. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3565.
  43. Gomez-Eguilaz M, Ramon-Trapero JL, Perez-Martinez L, Blanco JR. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef. Microbes.* 2018;9(6):875-81. doi:10.3920/BM2018.0018.
  44. Peng A, Qiu X, Lai W, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;147:102-7. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013.
  45. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics.* 1998;102(6):1358-63. doi:10.1542/peds.102.6.1358.
  46. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(5):1109-117. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x.
  47. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine.* 2019;44:741-6. doi:10.1016/j.ebiom.2019.05.024.
  48. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, et al. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019;5:5. doi:10.1038/s41522-018-0073-2.
  49. Furuse M, Hirase T, Itoh M, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J. Cell Biol.* 1993;123:1777-88.
  50. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, et al. Functional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin super-family that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J. Cell Biol.* 1998;142:117-27.
  51. Furuse M, Fujita K, Hiragi T, et al. Claudin-1 and -2 novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J. Cell Biol.* 1998;141:1539-50.
  52. Citi S, Sabanay H, Kendrick-Jones J, Geiger B. Cingulin: characterization and localization. *J. Cell Sci.* 1989;93:107-22.
  53. Ohnishi H, Nakahara T, Furuse K, et al. JACOP, a novel plaque protein localizing at the apical functional complex with sequence similarity to cingulin. *J. Biol. Chem.* 2004;279:46014-22.

## 6.7. Клинические варианты COVID-19 и СПЭП

Инфекция COVID-19 — острое заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, поражающее респираторный тракт, а также ряд других органов и систем, протекающее в виде острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения или вирусной пневмонии, осложняющееся ОРДС и острой дыхательной недостаточностью, с потребностью в кислородной терапии и респираторной поддержке. Среди клинических вариантов и проявлений инфекции COVID-19 выделяют: острую респираторную вирусную инфекцию с поражением только верхних дыхательных путей, пневмонию

без дыхательной недостаточности, пневмонию с острой дыхательной недостаточностью (ОРДС), сепсис, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии [1].

Характерной особенностью инфекции COVID-19 является высокая частота гастроинтестинальных симптомов, возникающих вследствие поражения вирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения и обострения хронических заболеваний органов пищеварения на фоне переносимой инфекции и ее агрессивного лечения. Установлена зависимость между выраженностью поражения печени и летальностью у пациентов с COVID-19 [2-4].

Мишенью и входными воротами для вируса SARS-CoV-2 являются широко распространенные в органах и системах клетки, презентующие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). В ряде исследований показано, что инициирование инфекции SARS-CoV-2 и распространение заболевания в клетках-хозяевах в основном зависит от праймирования S-белка сериновой протеазой TMPRSS2 (трансмембранная протеаза серинового типа 2). Помимо эпителия дыхательных путей этим свойством обладают эпителиальные клетки СО пищеварительного тракта (ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки) и холангициты [1, 3, 5-7].

После попадания в цитоплазму геном вирусной РНК транслируется в два структурных белка и поли-белки, которые участвуют в репликации вируса. При инфицировании геном SARS-CoV-2 активирует хорошо скоординированный и быстрый врожденный и адаптивный иммунный ответ (опосредованный преимущественно Т-хелперами 1), который представляет собой первую линию защиты от вирусной инфекции. У пациентов с COVID-19 формируется повышенный уровень хемокинов и цитокинов плазмы, таких как ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13 и ИЛ-17), IFN- $\gamma$ -индуцированный белок 10, макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор хемотаксиса моноцитов, GCSF, HGF, IFN- $\gamma$ , воспалительный белок макрофагов-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , что реализуется в клинические проявления заболевания [8, 9].

ACE2 являясь ключевым ферментом в ренин-ангиотензиновой системе и, играет важную роль в регуляции воспаления кишечника и возникновении диареи [10]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 в ЖКТ снижает уровень доступных рецепторов и приводит к накоплению ангиотензина II и презентации его эффектов [11]. При этом, значительно снижается абсорбция триптофана, уменьшается синтез антимикробных пептидов и, в итоге, нарушается устойчивое состояние кишечной микробиоты [12].

Результаты гистопатологического исследования аутопсийного материала показали, что у пациентов с COVID-19 имеются признаки иммуотромбоза (взаимного усиления тромбоза и воспаления). Также, были обнаружены агрегаты нейтрофил-тромбоциты в крови и имелись признаки повышения активности и нейтрофилов и тромбоцитов в кровяном русле. Указанные механизмы имеют большое значение в генезе повреждения органов пищеварения. Так, при обследовании 25 пациентов с пневмонией COVID-19, которые поступили в стационар без желудочно-кишечных симптомов и не имели в анамнезе ВЗК, у 21 пациента наблюдалось повышение фекального кальпротектина со средним значением 116 мг/кг. Установлена сильная

положительная корреляция между содержанием фекального кальпротектина и D-димера ( $r=0,745$ ,  $p<0,0001$ ) [13]. Немаловажным фактором формирования патологических изменений СО, повышения ее проницаемости и повреждения печени является, проводимая при COVID-19, многокомпонентная агрессивная терапия (противовирусные и антибактериальные препараты, НПВП) [1, 3, 5, 6].

В эксперименте было показано, что повреждение вирусом SARS-CoV-2 кишечника вызывает его воспалительные изменения, нарушает структуру и проницаемость кишечного барьера [14]. В свою очередь эти изменения могут влиять на тяжесть течения заболеваний легких (COVID-19) и возможность развития цитокинового шторма, через несколько механизмов: БТ и метаболитов или миграция активированных иммунных клеток [5, 15]. Поскольку разнообразие микробиоты кишечника уменьшается с возрастом, дисбиоз и СПЭП могут быть причинами того, что пожилые люди подвергаются более высокому риску тяжелого течения COVID-19 [14].

По данным ряда систематических обзоров с метаанализом, гастроинтестинальные симптомы выявляются у трети пациентов, с COVID-19. Наиболее частыми из них были тошнота/рвота (7,8-9,0%), диарея (7,4-12,4%) и потеря аппетита (22,3%). Боль в животе выявлялась у 2,7-6,2%. Нарушение биохимических показателей печени определялось у 15-20% больных. У 10% пациентов имелись только желудочно-кишечные симптомы без признаков поражения органов дыхания [3, 4, 16, 17]. Примечательным является тот факт, что более поздние исследования показывают большую частоту гастроэнтерологических симптомов [4], что подтверждают и наши предварительные данные.

Систематический обзор и метаанализ Mao R, et al. показал, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели более высокие показатели желудочно-кишечных симптомов (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,09-2,36;  $p=0,0020$ ;  $I^2=44\%$ ) и повреждение печени (ОШ 2,20, 95% ДИ 1,60-3,02;  $p<0,00001$ ;  $I^2=36\%$ ) по сравнению с пациентами с нетяжелым течением заболевания. У пациентов с поражением ЖКТ диагноз был поставлен с задержкой, а течение заболевания сопряжено с более высокой представленностью осложнений (ОШ 2,51) [3].

Последующие систематические обзоры и метаанализы показали, что прогноз существенно хуже у пациентов с повреждением и заболеваниями печени. Так, в работе Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. (107 статей, 20874 пациентов) установлено, что выраженность нарушенных биохимических показателей печени коррелирует с повышенным риском смерти, тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [18]. Вывод о том, что наличие основного хронического за-



болевание печени значимо связано с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и смертностью, сделан исследователями из США (Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ, 73 исследования, 24299 пациентов) [19]. По результатам анализа 27 исследований (8817 пациентов), сделано заключение, о более высокой, чем ожидалось, частоте поражения печени у пациентов с COVID-19, и связи степени ее повреждения с тяжестью инфекции [20]. О более высокой частоте поражения печени, по данным анализа параметров сыворотки крови (уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина и альбумина) у пациентов с тяжелой COVID-19 и связи биохимических показателей печени с тяжестью и прогнозом пациентов с COVID-19 свидетельствуют работы Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. (20 ретроспективных исследований с 3428 пациентами с COVID-19) [21], Wong YJ, Tan M, Zheng Q (24 исследования, 5961 пациент) [22], Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, et al. (45 исследований) [23].

В свою очередь, масштабное популяционное исследование Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, et al. отчетливо продемонстрировало высокую заболеваемость COVID-19 у пациентов с МС. Среди всех коморбидных метаболических состояний неалкогольный стеатогепатит имел самую сильную корреляционную связь с COVID-19 [24].

Согласно данным исследования, проведенного в медицинских учреждениях экспертами британского Оксфордского университета и университета Северной Каролины в США, пациенты с хроническим заболеванием печени или ЦП имеют самые высокие показатели смертности от COVID-19, достигая 40% после заражения инфекцией [25]. Смертность сильно коррелировала с исходным классом ЦП по Child-Turcotte-Pugh (СТП) и моделью для оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD) и составляла 63,0% при циррозе С по Чайлд-Пью. Высказано предположение, что повышенная паренхиматозная экспрессия ACE2 в печени у пациентов с ЦП, особенно с декомпенсированным ЦП, облегчает проникновение вируса в организм хозяина. Кроме того, нарушенная регуляция активности АПФ в цирротической печени может впоследствии сделать ее более уязвимой для повреждения, опосредованного ангиотензином II [26].

В целом, говоря о патогенезе инфекции COVID-19 следует констатировать, что СПЭП является одним из факторов, способствующих увеличению риска инфицирования, а повреждение ЖКТ новым коронавирусом, закономерно, вызывает нарушение кишечного барьера. В дальнейшем, развиваются и прогрессируют патофизиологические феномены хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии и цитокинового шторма, иммунотромботические осложнения, прогресси-

рует инсулинорезистентность и ЭД. Изменение состава и функции вирома и микробиома кишечника посредством модификации компонентов оси “кишечник-легкие” существенно меняют функцию легочного барьера и состояние легких в целом. Указанные механизмы определяют соматический статус пациента и значимо влияют на тяжесть инфекции COVID-19, развитие ее осложнений и формирование исходов [5, 6, 27, 28].

Исходя из концепции негативного влияния СПЭП на риск инфицирования, характер течения, тяжесть и исходы новой коронавирусной инфекции, основными рекомендациями профилактики и коррекции этого воздействия являются цитопротективная терапия, стабилизация иммунной резистентности СО ЖКТ и дыхательного тракта, нормализация компонентов оси “кишечник-легкие” [5, 27, 28].

Эффективным средством коррекции СПЭП является сбалансированное питание с достаточным количеством пищевых волокон и использованием пребиотиков. Пребиотический комплекс, в состав которого входят пшеничные экструдированные отруби (пищевые волокна), на которых сорбирована инактивированная культура *Saccharomyces cerevisiae* (*vinii*), содержит также инулин, масляную кислоту и ряд других регуляторных компонентов, что дает возможность модулировать защитную функцию микрофлоры и регулировать иммунный ответ, что особо актуально у пациентов групп риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [29]. Комплексная терапия пациентов с внебольничными пневмониями, дополненная пребиотическим комплексом, за счет нормализации микробиоты кишечника, позволяла сократить длительность существования клинических проявлений заболевания, ускорить регрессию пневмонической инфильтрации и экссудативного плеврита.

Доказательная база в отношении способности нормализовать нарушенную (повышенную) проницаемость барьера СО ЖКТ имеется только в отношении единственного лекарственного средства — ребамипида. Особо ценным является регуляция ребамипидом процессов воспаления за счет снижения адгезии нейтрофилов к эпителиоцитам, уменьшения активности клеток воспаления (нейтрофилов и макрофагов), снижения уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) [28, 30, 31]. Большой опыт применения ребамипида для защиты и восстановления СО ЖКТ от воздействия различных эндо- и экзогенных агрессивных факторов имеет особую актуальность в настоящее время, при разработке лечебных подходов к COVID-19 [32].

Позитивный эффект ребамипида по восстановлению барьера СО в виде нормализации качественного и количественного состава слизи реализуется

как в ЖКТ, так и в респираторном тракте. Препарат может способствовать уменьшению интенсивности воспаления в лёгких с помощью снижения активации EGFR и уменьшения уровня, повышенных при COVID-19, провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, МIP-1, MCP-1), обеспечивает протекцию альвеолярного и мышечных слоёв [33-35]. В настоящее время, изучение эффективности ребамипида, при COVID-19, осуществляется в ряде ведущих российских клиник. Уже показано, что включение ребамипида в комплексную терапию у пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 ускоряет редукцию клинической симптоматики.

Среди других препаратов установлено, что в эксперименте УДХК уменьшает повреждение кишечного барьера, а также оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, антицитокиновое и антиапоптотическое действие в легких, что способствует улучшению гистопатологических изменений. УДХК стимулирует клиренс альвеолярной жидкости при ЛПС-индуцированном отеке легких через путь ALX/cAMP/P13K, что приводит к регрессии ОРДС [36-40]. Ряд исследователей предложили добавить УДХК в текущие протоколы лечения COVID-19, одновременно с проведением РКИ [41].

#### Резюме

- COVID-19 протекает с повреждением СО ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2, что приводит к нарушению (увеличению существующих изменений) кишечного барьера, с формированием и прогрессированием хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии и цитокинового шторма, иммунотромботических нарушений инсулинорезистентности, ЭД, влияющих на тяжесть и прогноз заболевания.
- Наличие нарушений биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени, а также хронических заболеваний печени (особенно в фазе декомпенсации) могут негативно влиять на клиническое течение COVID-19 и на прогноз пациента.
- Влияние ребамипида на СПЭП позволяет рассматривать его в качестве потенциального компонента комплексной терапии и профилактики COVID-19.

#### Литература/References

1. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (03.09.2020). 227 p. (In Russ.) Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). 227 с.
2. Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417.
3. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
4. Tariq R, Saha S, Furqan F, et al. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1632-48. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.003.
5. Grinevich VB, Kravchuk YuA, Tkachenko EI, et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the context of the COVID-19 pandemic. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020;176(4). (In Russ.) Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Ткаченко Е. И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;176(4). doi:10.31146/1682-8658-ecg-176-4.
6. Ivashkin VT, Zolnikova OYu, Okhlobystin AV, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):7. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Зольникова О. Ю., Охлобыстин А. В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):7. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
7. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut.* 2020;69:1010.
8. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 2020;10:102-8. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.
9. Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM. Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. *Front Mol Biosci.* 2020;7:196. doi:10.3389/fmolb.2020.00196.
10. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477-81. doi:10.1038/nature11228.
11. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112-6. doi:10.1038/nature03712.
12. Ye Q, Wang B, Zhang T, et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(2):G245-G252. doi:10.1152/ajpgi.00148.2020.
13. Giuffrè M, Di Bella S, Sambataro G, et al. COVID-19-Induced Thrombosis in Patients without Gastrointestinal Symptoms and Elevated Fecal Calprotectin: Hypothesis Regarding Mechanism of Intestinal Damage Associated with COVID-19. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(3):E147. doi:10.3390/tropicalmed5030147.
14. Yu W, Ou X, Liu X, et al. ACE2 contributes to the maintenance of mouse epithelial barrier function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;S0006-291X(20)31906-9. doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.002.
15. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res.* 2020;286:198103. doi:10.1016/j.virusres.2020.198103.

16. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011335. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
17. Sultan S, Altayar O, Siddique SM. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020:S0016-5085(20)30593-X. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001.
18. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584-99. doi:10.1111/apt.15916.
19. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020:1-9. doi:10.1007/s12072-020-10078-2.
20. Ahmed J, Rizwan T, Malik F, et al. COVID-19 and Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(7):e9424. doi:10.7759/cureus.9424.
21. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res*. 2020;50(8):924-35. doi:10.1111/hepr.13510.
22. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol*. 2020:S1665-2681(20)30161-7. doi:10.1016/j.aohep.2020.08.064.
23. Wu Y, Li H, Guo X, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020:1-17. doi:10.1007/s12072-020-10074-6.
24. Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, et al. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open*. 2020:100057. doi:10.1016/j.metop.2020.100057.
25. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High Mortality Rates for SARS-CoV-2 Infection in Patients with Pre-existing Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Preliminary Results from an International Registry. *Journal of Hepatology*. 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013.
26. Grace JA, Casey S, Burrell LM, Angus PW. Proposed mechanism for increased COVID-19 mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Int*. 2020;1-2. doi:10.1007/s12072-020-10084-4.
27. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-69. doi:10.12688/f1000research.20510.1.
28. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дошицин В. Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630
29. Grinevich VB. Prebiotic correction of the intestinal microbial-tissue complex as a basic component of modern pathogenetic therapy of metabolic syndrome and associated cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Educational and methodical manual*. St. Petersburg, 2012. 20 p. (In Russ.) Гриневич В. Б. Пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая современной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. *Учебно-методическое пособие*. СПб., 2012. 20 с.
30. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 (Suppl. 1):55-62.
31. 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.
32. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60.
33. Wen X, Chen X, Zhou X. Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;34(5):457-60.
34. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res*. 2012;2(4):e3. doi:10.5037/jomr.2011.2403.
35. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. doi:10.1186/s40780-019-0146-2.
36. Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol*. 2012;18(9):923-9.
37. Stenman LK, Holma R, Eggert A, Korpela R. A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(3):G227-34. doi:10.1152/ajpgi.00267.2012.
38. Işık S, Karaman M, Çilaker Micili S, et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):339-49. doi:10.1016/j.aller.2016.12.003.
39. Willart MA, van Nimwegen M, Greffhorst A, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses eosinophilic airway inflammation by inhibiting the function of dendritic cells through the nuclear farnesoid X receptor. *Allergy*. 2012;67(12):1501-10. doi:10.1111/all.12019.
40. Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S, Steer CJ. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines*. 2020;8:320.
41. Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a Candida Therapy to solve and /or prevent COVID-19-associated cytokine storm [опубликовано на сайте ahead of print, 2020 May 30]. *Медицинские Гипотезы*. 2020;143:109897. doi:10.1016/j.mehy.2020.109897.

## 7. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в гериатрической практике

### 7.1. Синдром старческой астении

Синдром старческой астении (ССА) (в англоязычной литературе — frailty) — это гериатрическое состояние, характеризующиеся снижением физиологических резервов и повышенной уязвимостью к стрессовым факторам, которое увеличивает риск неблагоприятных исходов, таких как падения, развития делирия, инвалидизации, помещение в лечебное учреждение для сестринского ухода, госпитализации и смерти. ССА также характеризуется эффектом “домино”, когда ухудшение функционирования одной системы влечет за собой декомпенсацию работы других систем. ССА является одной из наиболее значимых проблем среди возрастных пациентов. С учётом увеличения численности людей старше 65 лет, распространённость данного состояния будет неуклонно расти, уже сегодня есть данные, что у 25-50% людей >85 лет встречается ССА.

ССА возникает в условиях снижения функционирования физиологических систем из-за накопления клеточных повреждений, при котором система не может поддерживать свой гомеостаз на привычном уровне и теряет способность к восстановлению гомеостаза после стрессового воздействия. Малейшие изменения в привычном мире (начало терапии новым лекарственным препаратом, инфекция, хирургическое вмешательство) приводит к резкому и непропорциональному изменению состояния здоровья (потере автономности, иммобилизации и делирию). В дополнение к кумулятивному молекулярному и клеточному повреждению, существует множество факторов, влияющих на ССА, а именно социально-демографические характеристики (низкий доход, одиночество, низкий уровень образования), психологические факторы (депрессия, психические заболевания), нарушение питания (мальнутриция, проблемы с жеванием), полипрогмазия, коморбидность (онкологические заболевания, деменция и другие хронические неинфекционные заболевания) и отсутствие или снижение физической активности.

ЖКТ играет ключевую роль в поддержании гомеостаза ряда физиологических процессов, включая иммунологическую толерантность к пище и комменсальным микроорганизмам (кишечная микробиота), а также пищеварение и всасывание питательных веществ. Это хрупкое равновесие достигается за счет сложного взаимодействия между эпителиальными клетками кишечника — физическим и биохимическим барьером для экзогенных антигенов — и врожденными и адаптивными иммунными механизмами [1]. Было высказано предположение, что изменения, связанные со старением, могут также затрагивать ЖКТ, что приводит к изменению воспалительного ответа [2] и нару-

шению кишечной проницаемости [3] и изменению микробиоты кишечника [4]. Эти механизмы могут вызвать ССА; однако до конца не ясно, являются ли эти изменения причиной или следствием. Все эти изменения сосуществуют и должны рассматриваться как единый процесс, находящийся под взаимным влиянием друг друга.

### 7.2. Воспалительное старение

Англоязычный термин inflammaging (воспалительное старение) был предложен в 2000г Франческо К, для описания результатов исследования, продемонстрировавшего, что старение ассоциировано с повышением воспалительных маркеров в крови и тканях. Согласно “сетевой теории”, взаимодействие между различными защитными функциями или антистрессовыми реакциями, действующими как антивозрастной механизм, против ряда стрессовых факторов, характеризует процесс старения [2]. Воспалительное старение — это хронический системный воспалительный статус низкой степени интенсивности, вызванный непрерывной и накапливающейся антигенной нагрузкой и стрессом. В этот процесс вовлечена и иммунная система кишечника [2]. Как уже упоминалось, при преобладании повреждения, над возможностями механизмов восстановления, возникает ССА. Установлено, что само старение сопровождается 2-4-кратным повышением уровня белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови [5]. Кроме того, была описана связь уровня ФНО- $\alpha$  с катаболическим состоянием, лежащим в основе развития ССА, и было показано, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 могут быть использованы для прогнозирования смерти среди пожилых людей [6]. Со временем, теория воспалительного старения подвергалась пересмотру, поскольку новые доказательства, также, оказались важными для понимания взаимодействия между различными про- и противовоспалительными цитокинами. Недавний многомерный анализ воспалительных биомаркеров выявил увеличение активности иммунной системы прямо пропорционально возрасту. Однако не обязательно эта активность сопровождалась повышением уровня воспалительных маркеров [7]. Другими словами, индивидуумы различаются с точки зрения общей активации воспалительной реакции, больше, чем с точки зрения про-противовоспалительного баланса. Механизмы старения и воспаления сосуществуют, и их баланс, вероятно, имеет решающее значение для здорового старения. С ростом знаний об этой проблеме, еще предстоит доказать, связаны ли эти изменения с другими факторами риска, такими как атеросклероз, снижение когнитивных функций, ожирение, курение и отсутствие физической активности, или с самим процессом старения [5].

Данные о характере воспаления в ЖКТ у пожилых и лиц старческого возраста скудны и, зачастую, противоречивы. На экспериментальной модели павианов, продемонстрировано, что у более возрастных особей, по сравнению с более молодыми, по данным биопсии толстого кишечника, выявляется повышенный уровень провоспалительных компонентов иммунной системы, в частности IFN- $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  [3]. Однако в исследовании на здоровых людях биопсия терминального отдела подвздошной кишки у пожилых людей, по сравнению с лицами молодого возраста, показала более высокую экспрессию ИЛ-6, но не IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [8]. Кроме того, повышение общей проницаемости для макромолекул не было обнаружено, а продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 в ответ на флагеллин снижалась с возрастом. Следовательно, обнаруженные тонкие изменения указывают на сложные механизмы, которые все еще плохо изучены и не могут однозначно оцениваться как увеличение концентрации провоспалительных молекул. В этом отношении лучше всего подходит термин “иммунное старение”. Иммуное старение — это связанное со старением прогрессирующее снижение функционирования как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, которое отражает более высокую восприимчивость пожилых людей к инфекциям, раку, воспалительным процессам и аутоиммунным процессам.

Несмотря на клинические доказательства роста этих состояний, большинство доступных данных, о возможном участии иммунной системы ЖКТ в этом процессе, получены только на экспериментальных моделях с использованием мышей. Процесс старения у мышей приводит к нарушениям функционального созревания М-клеток внутри пейеровских бляшек, нарушению функционирования дендритных клеток тонкой кишки с пониженной толерантностью к орально поступающим белкам и снижением секреции антиген-специфического IgA. Конкретные механизмы, лежащие в основе иммунного старения кишечника у человека, еще предстоит определить. Тем не менее, уже есть некоторые данные, которые можно экстраполировать из результатов клинических исследований некоторых распространенных неинфекционных заболеваний ЖКТ у пожилых людей.

Дивертикулез толстой кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний ЖКТ, которым страдают ~60% людей >60 лет, в развитых странах. Есть основание считать, что возраст является фактором риска развития дивертикулеза толстой кишки, однако, как показано в недавнем метаанализе, старение, само по себе, не является фактором риска осложненного дивертикулита [9]. Предположительно, что у людей до развития дивертикулита может иметь место хроническое воспаление слабой степени, которое приводит к изменени-

ям в составе микробиоты и сниженным иммунного ответа толстой кишки. Однако исследования особенностей дивертикулеза у людей с ССА пока еще отсутствуют.

### 7.3. Кишечная проницаемость и ССА

Монослой эпителиальных клеток, выстилающих ЖКТ способен предотвратить попадание микробиоты и других потенциально вредных агентов в кровоток. Эта способность в основном обусловлена регулированием “герметизирующих” белков, обнаруживаемых между клетками, обеспечивающих существование TJ и непрерывным синтезом слизи [1]. Было бы интригующим предположить, что нарушение кишечной проницаемости действительно происходит при старении и ССА, что потенциально объясняет патогенез ряда хронических дегенеративных заболеваний. Однако данные по-прежнему очень ограничены и зачастую противоречивы. Два недавних исследования на приматах изучали этот вопрос, и оба пришли к выводу, что существует повышенная кишечная проницаемость у старых животных [3]. Подобные результаты были обнаружены на мышах. Также, биопсия толстой кишки приматов продемонстрировала важные изменения белков TJ с уменьшением ZO-1, окклюдина и JAM-A и увеличением экспрессии клаудина 2. В этой же работе было показано, что с возрастом в эпителиальных клетках толстой кишки увеличивается концентрация miR-29a и экспрессия воспалительных цитокинов, что также способствует увеличению кишечной проницаемости [3]. Несмотря на эти многообещающие результаты, скудные морфологические и функциональные исследования на людях не смогли продемонстрировать связанные со старением изменения кишечной проницаемости. Морфометрическое исследование биопсии тонкой кишки, оценивающее отношение площади поверхности к объему тощей СО, наряду с оценкой высоты энтероцитов, не показало каких-либо различий между молодыми и пожилыми людьми [10]. Аналогичным образом, тесты абсорбции лактулозы и маннитола не зависели от возраста. Однако недавно проведенное небольшое исследование показало корреляцию между ССА (оцениваемой по силе скелетных мышц и результатов краткой батареи тестов физической активности) и более высоким уровнем сывороточного зонулина, который может обратимо “открывать” TJ и коррелирует с повышенной проницаемостью эпителия [11]. Сравнение апоптоза и пролиферации энтероцитов проводилось на биопсиях 12-ПК у небольшой группы здоровых пожилых и взрослых субъектов. Было показано, что как апоптоз, так и пролиферация эпителия нарушаются у пожилых людей [12]. Это позволяет предполагать, что, поддержание архитектуры СО в процессах старения достигается



Рис. 19 Взаимосвязь СПЭП с микробиотой и иммунной системой (авторы: О. Н. Ткачева и др.).

Примечание: все изображенные на рисунке процессы, как уже это было показано в главе I, взаимно влияют друг на друга. Постепенное воздействие антигенной нагрузки на ЖКТ приводит к хроническому воспалению слабой степени, характеризующемуся увеличением продукции провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-6 и TNF-α. Нарушается барьерная функция эпителиального слоя ЖКТ, увеличивается апоптоз, пролиферация и проницаемость энтероцитов. Сами по себе старение и ССА влияют на микробиоту кишечника, разнообразие которой имеет тенденцию к снижению и сильно зависит от плохого питания и приема лекарств.

либо гиперпролиферативным состоянием, либо чрезмерным апоптозом с последующей клеточной незрелостью, что может способствовать развитию СПЭП в стрессовых условиях. В вышеупомянутом исследовании на людях, при анализе результатов биопсий терминальной части подвздошной кишки, наблюдалась повышенная проницаемость для растворенных веществ, но не для макромолекул [8]. Следовательно, нельзя сделать однозначных общих выводов. На рисунке 19, показана возможная связь между изменениями иммунной системы и нарушением эпителиального барьера, который может лежать в основе ССА. “Головоломка” состоит в невозможности отделить различные переменные друг от друга.

#### 7.4. ССА и микробиота кишечника

Как уже обсуждалось выше, СПЭП является важным механизмом реализации потенциальных системных патогенных эффектов микробиоты кишечника. Микробиота кишечника состоит из сложной и достаточно динамичной популяции, в основном бактерий, а также вирусов и некоторых видов эукариотических грибов, с возрастающей концентрацией от тощей кишки до толстой кишки. Состав микробиоты зависит от ряда факторов, включая возраст, этническую принадлежность, диету, заболевания и принимаемые лекарственные препараты [13]. Анаэробы являются преобладающей составляющей микробиоты кишечника, несмотря на присутствие >50 бактериальных типов. Наиболее распространены *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Состав кишечной микробиоты меняется со временем, начиная с самых

первых дней жизни и до преклонного возраста [14]. Имеются данные о том, что старение характеризуется сокращением разнообразия микробиоты, а не преобладанием определенных таксонов, с усилением колонизации условно-патогенными видами, такими как *Proteobacteria*, некоторыми видами *Clostridium* и факультативными анаэробами (стрептококки, стафилококки, энтерококки) [13]. Количество *Actinobacteria* и *F. prausnitzii* обычно снижается. Интересное исследование, проведенное среди пожилых людей, живущих самостоятельно, по сравнению с теми, кто проживает в домах престарелых и нуждаются в постоянном сестринском уходе, показало явное нарушение микробиоты кишечника у последних на фоне несбалансированной диеты (с высоким содержанием жиров и низким содержанием клетчатки) [4]. Исследование, проведенное среди сверхдолгожителей, также выявило наличие типичного для этого возрастной группы нарушения состава микробиоты кишечника, однако у них преобладали, так называемые, “здоровые тасконы”, такие как *Christensenellaceae*, *Akkermansia* и *Bifidobacterium* [2]. Поскольку вышеупомянутые исследования не принимали во внимание наличие или отсутствие ССА, невозможно определить, отличается ли состав микробиоты у “крепких” и “хрупких” пожилых людей. Лишь несколько исследований специально изучали микробиоту у людей с ССА. В одном небольшом пилотном исследовании, люди с множественными гериатрическими синдромами, сравнивались с более сохранными ровесниками [14]. В целом, количество лактобацилл было намного ниже в группе с высокой степенью ССА. В частности, процент гибридируемых *Bacteroides/Prevotella* и *F. prausnitzii* был значительно снижен в группе с высокой степенью ССА. Напротив, энтеробактерии, вызывающие оппортунистические инфекции у пожилых пациентов, были увеличены в более “хрупкой” группе. Другое более крупное исследование, проведенное на 728 близнецах женского пола, обнаружило заметную отрицательную связь между ССА и разнообразием кишечной микробиоты. При этом 22 таксономических единицы были значимы, независимо от альфа-разнообразия [15]. *Eubacterium dolichum* и *Eggerthella lenta* были наиболее многочисленными, тогда как *F. prausnitzii* были менее многочисленными у более слабых особей. *F. prausnitzii* — одна из наиболее распространенных бактерий, обнаруживаемых у “крепких” пожилых людей, и было высказано предположение, что она может уравновесить иммунный ответ кишечника, поскольку она снижается у пациентов, страдающих хроническими ВЗК.

ССА — это огромная проблема, как для здоровья отдельного индивидуума, так и для общества и экономики. Понятие ССА было введено в кли-

ническую практику относительно недавно, но уже сейчас есть различные инструменты для ее выявления (скрининговая шкала “Возраст не помеха”, краткая батарея тестов физического функционирования, комплексная гериатрическая оценка). ЖКТ участвует в процессе старения, и уже есть данные что возраст-ассоциированные изменения, происходящие в нем, могут приводить к развитию или усугублению ССА. “Хрупкий” кишечник характеризуется хроническим воспалением СО низкого уровня, нарушенным иммунным ответом, повышенной эпителиальной проницаемостью и сниженным разнообразием микробиоты.

У столетних жителей кишечная микробиота характеризуется повышенным количеством таксонов, связанных со здоровьем, что предполагает возможную роль микробиоты в здоровом

старении. Все больше данных в последнее время говорит о том, что изменения микробиоты, наряду с другими факторами, могут играть важную роль в возникновении наиболее распространенных нейродегенеративных расстройств, включая бП и БА. Необходимы дополнительные проспективные клинические исследования, чтобы установить, происходят ли все вышеупомянутые изменения одновременно с развитием ССА или являются ее следствием. Необходимо учитывать возможные смешивающие факторы, такие как диета, образ жизни, мультиморбидность и полипрагмазия. Кроме того, программа исследований должна также включать интервенционные испытания для оценки возможности предотвращения или нивелирования ССА, в т.ч. путем влияния на СПЭП.

#### Резюме

- В генезе ССА существенную роль играют нарушения микробиоты, СПЭП и ассоциированный с ними дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев иммунной системы.
- Одним из механизмов адаптации, сохраняющихся у долгожителей, является поддержание оптимальных характеристик состава микробиоты кишечника.
- Коррекция СПЭП и ассоциированных с ним процессов дисбиоза и БТ может рассматриваться в качестве приоритетного терапевтического направления в гериатрии.

## Литература/References

- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:141-53.
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-54.
- Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:1045-56.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488:178-84.
- Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39:687-99.
- Brüunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:15-39.
- Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev.* 2014;139:549-57.
- Man AL, Bertelli E, Rentini S, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond).* 2015;129:515-27.
- Bolkenstein HE, van de Wall BJM, Consten ECJ, et al. Risk factors for complicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1375-83.
- Corazza GR, Frazzoni M, Gatto MR, et al. Ageing and small-bowel mucosa: a morphometric study. *Gerontology.* 1986;32:60-5.
- Qi Y, Goel R, Kim Set al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):810.e1-810.e4. doi:10.1016/j.jamda.2017.05.018.
- Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Luinetti O, et al. Small bowel enterocyte apoptosis and proliferation are increased in the elderly. *Gerontology.* 2002;48:204-8.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859-904.
- van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, et al. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:6438-42.
- Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med.* 2016;8:8.

## 8. Лекарственно-индуцированные нарушения проницаемости

### 8.1. Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП — одна из наиболее широко используемых во всём мире группа лекарственных средств для терапии острых и хронических воспалительных заболеваний, а также для купирования или про-

филактики болевого синдрома различного генеза. Ежедневно в мире только по назначению врача НПВП принимают >30 млн человек [1], однако, поскольку данные препараты отпускают без рецепта, истинное количество “потребителей” НПВП значительно выше.

Известно, что НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные ор-

ганы и системы, в частности на ЖКТ, приводящее к развитию опасных нежелательных явлений (НЯ) [2]. Так, НПВП-индуцированные НЯ со стороны ЖКТ включают НПВП-гастропатию, НПВП-ассоциированную диспепсию и НПВП-энтеропатию. Это серьёзная медицинская и социальная проблема, поскольку большинство “потребителей” НПВП — люди пожилого и старческого возраста, имеющие, как правило, несколько хронических заболеваний, при этом пожилой ( $\geq 65$  лет) возраст является одним из факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ [2].

Клинические проявления НПВП-гастропатии включают образование эрозий и язв на СОЖ и/или 12-ПК, а также кровотечение, перфорацию и нарушение проходимости (стриктуры) верхнего отдела ЖКТ. Риск возникновения подобных НЯ у пациентов, регулярно принимающих НПВП, более чем в 4 раза выше, чем в общей популяции, и составляет 0,5-1,0 случай на 100 пациенто-лет [3]. По данным Roth SH [4], при проведении эндоскопического исследования у 68% пациентов, принимающих НПВП не менее 6 нед., обнаруживают эрозии и геморагии на СОЖ, а у 15% — язвы.

НПВП-энтеропатия — это осложнение, связанное с повышением кишечной проницаемости из-за повреждающего действия НПВП на эпителиоциты кишечника, приводящее к БТ и компонентов в толщу СО, подслизистый слой и далее в кровеносное русло, в результате чего развивается хроническое вялотекущее воспаление. При этом, повреждение СО тонкого кишечника сопровождается малозаметной кровопотерей, вследствие которой возникает железодефицитная анемия. Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии при эндоскопическом исследовании считаются типичными клиническими проявлениями НПВП-энтеропатии. В некоторых случаях НПВП-энтеропатия может вызывать профузное кишечное кровотечение, перфорацию стенки кишки и появление характерных кольцевидных стриктур (так называемых “мембран”), приводящих к кишечной непроходимости. Распространённость НПВП-энтеропатии аналогична таковой НПВП-гастропатии (0,5-1,0 случай на 100 пациенто-лет) [2], а частота кровотечений из нижнего отдела ЖКТ составляет не менее 30-50% всех эпизодов желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), ассоциированных с приёмом НПВП [5-6]. Согласно результатам РКИ [7-8], при проведении капсульной эндоскопии эрозии и язвы в тонком кишечнике обнаруживают у 30-50% лиц, принимавших неселективные НПВП в течение 2 нед.

Несмотря на ограничения, которые накладывают на применение НПВП современные реко-

мендательные документы в различных областях, полностью отказаться от их применения нередко не представляется возможным. В этой связи актуальна задача обеспечить адекватную защиту СОЖ и 12-ПК от повреждающего действия НПВП, необходимость которой была подтверждена результатами клинических исследований. В одном из них [9] установлено, что у больных, не принимавших гастропротекторы, риск любых осложнений со стороны верхнего отдела ЖКТ был в 2,4 раза выше (ОШ 2,39; 95% ДИ 1,66-3,44), а риск ЖКК из верхнего отдела ЖКТ — в 1,9 раза выше (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,09-3,28) по сравнению с пациентами, получавшими гастропротекторы.

В настоящее время единственным препаратом, сочетающим свойства гастро- и энтеропротектора, является ребамипид. Гастропротективный эффект ребамипида обусловлен стимуляцией синтеза PGE<sub>2</sub> в СОЖ и PGE<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> в содержимом желудочного сока, тогда как его энтеропротективное действие связано с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера, посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) межклеточных TJ и подавления воспалительных реакций [10].

Имеются данные об использовании ребамипида у здоровых добровольцев, с НПВП-индуцированным повреждением СОЖ. Так, была установлена эффективность ребамипида в предотвращении, либо уменьшении проявлений НПВП-гастропатии у здоровых лиц при приёме индометацина [11-12], ибупрофена [13] и низких доз АСК [14]. В одной из этих работ [12] было показано, что ребамипид и блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина фамотидин одинаково эффективны в профилактике гастропатии, вызванной применением индометацина, на основании чего было рекомендовано использовать ребамипид (100 мг 3 раза/сут.) или фамотидин (10 мг 2 раза/сут.) для профилактики НПВП-гастропатии у пациентов без факторов риска.

Эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии у пациентов с различными заболеваниями, требующими постоянной терапии НПВП (РА, остеоартритом, АС и др.), продемонстрирована в серии РКИ [15-17].

Возможности использования ребамипида для профилактики и лечения НПВП-энтеропатии также изучены в нескольких РКИ [18-21]; в каждом из них ребамипид сравнили с плацебо. При этом, в одном из РКИ [21] подтверждена эффективность и безопасность тройной дозы ребамипида (300 мг 3 раза/сут. в течение 8 нед.) при НПВП-энтеропатии умеренной и тяжёлой степени. По данным метаанализа 15 РКИ [22], по сравнению



с плацебо, ребамипид является более эффективным средством для заживления эрозий и язв при НПВП-энтеропатии (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,02-7,16;  $p=0,045$ ).

## 8.2. Антитромботические препараты

Современную кардиологию невозможно представить без использования антитромботических препаратов — антиагрегантов и антикоагулянтов. В последние годы увеличилось количество пациентов, получающих двойную (комбинация двух антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта) или тройную (комбинация двух антиагрегантов и антикоагулянта) антитромботическую терапию.

Применение как антиагрегантов, так и антикоагулянтов сопряжено с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-ПК и опасностью ЖКК, в т.ч. фатальных. По разным данным [23-25], терапия низкими дозами АСК ассоциируется с, как минимум, 2-кратным увеличением риска ЖКК. Некоторые представители пероральных антикоагулянтов прямого действия (ППОАК) (дабигатран в дозе 150 мг, ривароксабан, эдоксабан в дозе 60 мг), в целом являющиеся более безопасными, чем антагонист витамина К варфарин, тем не менее увеличивают риск ЖКК [26-27]. Так, риск большого ЖКК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших дабигатран 150 мг 2 раза/сут., был выше на 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,19-1,86;  $p<0,001$ ) [28], ривароксабан — на 61% (ОР 1,61; 95% ДИ 1,30-1,99;  $p<0,001$ ) [29], эдоксабан 60 мг 1 раз/сут. — на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ 1,02-1,50;  $p=0,03$ ) [30] по сравнению с варфарином. Метаанализ РКИ [31], объединивший >70 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, из которых 29272 человека получали варфарин, а 42411 — один из ППОАК, продемонстрировал, что по сравнению с варфарином применение ППОАК увеличивает риск большого ЖКК на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01-1,55;  $p=0,04$ ). Риск ЖКК значительно возрастает при комбинированной антитромботической терапии. Например, по данным Delaney JA, et al. [32], назначение АСК в комбинации с клопидогрелом (ОР 3,90; 95% ДИ 2,78-5,47) или варфарином (ОР 6,48; 95% ДИ 4,25-9,87) ассоциируется с более высоким риском ЖКК, чем при монотерапии каждым из препаратов. В одном из исследований [33] также было показано, что сочетанное использование АСК с другими антиагрегантами или антикоагулянтами может усиливать повреждающее действие на СО ЖКТ и приводить к более тяжёлому поражению — язвам.

ЖКК обычно возникают у пациентов с уже имеющейся патологией ЖКТ, или в качестве осложнения гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приёмом антиагрегантов и антикоагулянтов, т.е. развитию ЖКК всегда предшествует по-

вреждение СО ЖКТ. При помощи капсульной эндоскопии, было установлено, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой верхнего отдела ЖКТ, а распространяется также и на нижний отдел, затрагивая тонкий и толстый кишечник [33-36]. По данным крупного метаанализа [37], включившего 43 исследования и >160 тыс. пациентов, получавших ППОАК, частота ЖКК из верхнего отдела ЖКТ несколько выше, чем из нижнего — 1,5 vs 1,0% в год.

Известны несколько механизмов, посредством которых ППОАК вызывают ЖКК [38]: 1) локальный (топический) антикоагулянтный эффект, связанный с неполной абсорбцией препарата из ЖКТ (в отличие от ППОАК, варфарин не оказывает местного повреждающего воздействия на слизистую ЖКТ даже в случае неполной абсорбции; у пациентов, получающих варфарин, ЖКК возникают в результате системного антикоагулянтного эффекта препарата); 2) ингибирование заживления СО ЖКТ; 3) прямое повреждающее действие винной кислоты, присутствующей в капсуле с дабигатраном (винная кислота снижает рН желудка и необходима для улучшения всасывания препарата).

Поскольку антитромботические препараты обычно назначают на длительный срок (как правило, пожизненно), то для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту СО ЖКТ от их повреждающего воздействия. Тридцатилетний практический опыт применения ребамипида в качестве цитопротективного препарата подтверждает его высокую эффективность в отношении заживления эрозивно-язвенных поражений СОЖ и 12-ДПК, в т.ч. ассоциированных с применением антиагрегантов и антикоагулянтов, установленную в многочисленных клинических исследованиях.

В последние годы в ряде РКИ [39-40] продемонстрирована эффективность ребамипида в отношении профилактики гастропатии у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию низкими дозами АСК в сочетании с клопидогрелом. В одном из них [40] установлена эффективность ребамипида в предотвращении пептических язв диаметром  $\geq 5$  мм у пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию на протяжении  $\geq 1$  года. В экспериментальном исследовании [41] доказана способность ребамипида предотвращать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на СО желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом. Также подтверждена эффективность ребамипида, не уступающая таковой ИПП и блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина, в устранении симптомов диспепсии, связанной с приёмом дабигатрана [42].

**Резюме**

- СПЭП является одним из механизмов, опосредующих повреждающее действие НПВП на ЖКТ с развитием гастро- и энтеропатии. Пациенты, длительно принимающие НПВП, нуждаются в защите СО ЖКТ и профилактике ЖКК.
- Механизмы развития ЖКК при применении современных оральных антикоагулянтов разнообразны. Поскольку антитромботические препараты обычно назначают на длительный срок (в ряде случаев практически пожизненно), для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту СО ЖКТ от их повреждающего воздействия.
- Для защиты ЖКТ при проведении антитромботической терапии оправдано назначение ребамипида — универсального гастро- и энтеропротектора, эффективность которого в лечении и предупреждении лекарственно-индуцированных гастро- и энтеропатий доказана в серии РКИ.

**Литература/References**

1. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. Am J Ther, 2000;7(2):115-21. doi:10.1097/00045391-200007020-00008.
2. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci. 2013; 16(5):821-47. doi:10.18433/J3VW2F.
4. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it — can we stop it? Arch Intern Med. 1986;146(10):1075-6.
5. Taki M, Oshima T, Tozawa K, et al. Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence. Medicine (Baltimore). 2017;96(38):e8090. doi:10.1097/MD.00000000000008090.
6. Nagata N, Niikura R, Yamada A, et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. PLoS One. 2016;11(3):e0151332. doi:10.1371/journal.pone.0151332.
7. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(10):1211-22. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03312.x.
8. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(5):536-44. doi:10.1016/j.cgh.2007.12.023.
9. van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. Gut. 2011;60(12):1650-9. doi:10.1136/gut.2011.239848.
10. Lai Y, Zhong W, Yu T, et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of  $\beta$ -Catenin. PLoS One. 2015;10(7):e0132031. doi:10.1371/journal.pone.0132031.
11. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida M, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. Dig Dis Sci, 1998;43(9 Suppl.):30S-34S.
12. Naito Y, Iinuma S, Yagi N, et al. Prevention of Indomethacin-induced gastric mucosal injury in *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers: a comparison study rebamipide vs famotidine. J Clin Biochem Nutr. 2008;43(1):34-40. doi:10.3164/jcbn.2008041.
13. Kim HK, Kim JI, Kim JK, et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. Dig Dis Sci. 2007;52(8):1776-82. doi:10.1007/s10620-006-9367-y.
14. Ono S, Kato M, Imai A, et al. Preliminary trial of rebamipide for prevention of low-dose aspirin-induced gastric injury in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Clin Biochem Nutr. 2009;45(2):248-53. doi:10.3164/jcbn.09-24.
15. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. Mod Rheumatol. 2013;23(6):1172-8. doi:10.1007/s10165-012-0819-2.
16. Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial STORM STUDY. J Clin Biochem Nutr. 2007;40(2):148-55. doi:10.3164/jcbn.40.148.
17. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. Gut Liver. 2014;8(4):371-9. doi:10.5009/gnl.2014.8.4.371.
18. Nishida U, Kato M, Nishida M, et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. World J Gastroenterol. 2011;17(2):226-30. doi:10.3748/wjg.v17.i2.226.
19. Mizukami K, Murakami K, Abe T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. World J Gastroenterol. 2011;17(46):5117-22. doi:10.3748/wjg.v17.i46.5117.
20. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. J Gastroenterol. 2014;49(2):239-44. doi:10.1007/s00535-013-0805-2.
21. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, 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;10(4):e0122330. doi:10.1371/journal.pone.0122330.
22. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2013;58(7):1991-2000. doi:10.1007/s10620-013-2606-0.
23. Garcia Rodriguez LA, Martin-Perez M, Hennekens CH, et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 2013;309(12):1270-80. doi:10.1001/2012.jama.2012.1111.

- matic Review of Observational Studies. PLoS One. 2016;11(8):e0160046. doi:10.1371/journal.pone.0160046.
24. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin — what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:897-908. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x.
  25. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2218-24. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x.
  26. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954-63. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
  27. Fawzy AM, Yang WY, Lip GY. Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):187-209. doi:10.1080/14740338.2019.1578344.
  28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
  29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
  30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
  31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
  32. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007;177(4):347-51. doi:10.1503/cmaj.070186.
  33. Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y, et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13133-8. doi:10.3748/wjg.v20.i36.13133.
  34. Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;1582590. doi:10.1155/2019/1582590.
  35. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):15-24. doi:10.1007/s10620-018-5292-0.
  36. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1279-82. doi:10.1016/j.cgh.2008.06.021.
  37. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1674-83.e3. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.031.
  38. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954-63. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
  39. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1885-90. doi:10.1007/s10620-014-3108-4.
  40. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1517-22. doi:10.1111/jgh.14671.
  41. Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(Suppl 4):37-46. doi:10.1111/jgh.12774.
  42. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2014;30:478-84. doi:10.1016/j.joa.2014.02.011.

## 9. Цитопротективная терапия

### 9.1. Концепция цитопротективной терапии

Основателем концепции цитопротективной терапии, по праву, считается Robert A, который в 1979г опубликовал знаковую работу под названием “Цитопротекция простагландинами” [1]. Базой, для создания цитопротективной концепции, исследователю послужили работы, выполненные в шестидесятых-семидесятых годах прошлого столетия. Нельзя не назвать имена двух выдающихся ученых. Прежде всего, это профессор Shay H, предложивший знаменитую концепцию “Весы Шея”, описывающую заболевания, как дисбаланс между “факторами агрессии” и “факторами защиты” [2]. Не менее важна роль профессора сэра Джона Роберта Вейна (Vane John R), получившего в 1982г Нобелевскую премию за открытие роли PG и аналогичных биологически активных веществ [3].

Возвращаясь к концепции Robert A., необходимо отметить, что, именно этот исследователь, ввел в научный обиход термин “цитопротекция” и предложил развернутое толкование данного понятия.

Как видно из рисунка 20, предлагается выделять два основных направления цитопротекции: гистиопротекцию и вазопротекцию. Кроме того, органопротекция делится на гастротротекцию, энтеропротекцию, гепатопротекцию и кардиопротекцию.

Следует признать, что, за прошедшие десятилетия, острота дискуссий вокруг места и роли органопротективной терапии не снизилась. Хорошо иллюстрирует эту мысль ситуация, связанная с, так называемыми, “гепатопротекторами”. В книге, рассматривающей эту тему, пишется: “Гепатопротекторы — лекарственные средства, чье воздействие направлено на восстановление гомеостаза в гепатоцитах, способствующее повышению устой-

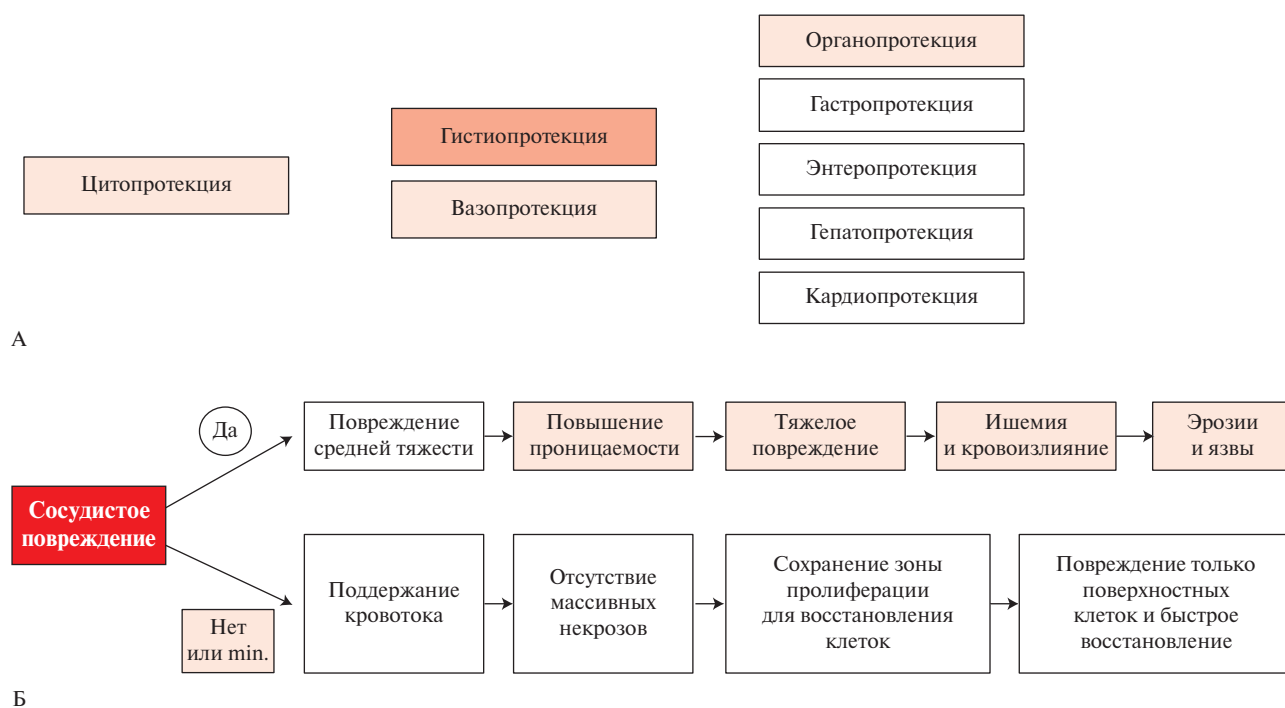


Рис. 20 Концепция цитопротекции Andre Robert [1].

чивости органа к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов в печени” (4). К сожалению, из этого определения остается неясным, на какие конкретные механизмы и на какие “твердые точки” действуют гепатопротекторы. Не менее сложная ситуация и с использованием в клинической практике “кардиопротекторов”. Так, одна из статей, посвященных данной тематике, называлась: “Мифы и реальность кардиопротективной терапии” [5]. Автор статьи пишет: “Один из видов метаболических препаратов — кардиопротекторы, действие которых опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой. Относительно кардиопротективной терапии сформировались мифы, которые затрудняют использование данных лекарственных препаратов на практике”. Можно

констатировать, что, хотя, “кардиопротекторы” достаточно широко используются в практической деятельности врачей, уровень доказательности их эффективности пока невелик.

Все, вышесказанное, диктует необходимость дальнейшего изучения эффективности органопротективной терапии в клинической практике. В предшествующих разделах Консенсуса мы уже, кратко, обсуждали некоторые частные вопросы органопротективных эффектов отдельных классов лекарственных средств, применяемых при заболеваниях висцеральных систем. В данной главе, сосредоточимся на препаратах, обладающих гастро-энтеропротективными свойствами. Если базироваться на исследованиях, отвечающих критериям медицины, основанной на доказательствах, то в эту группу лекарственных средств входят всего несколько групп лекарственных средств. Это УДХК (основные эффекты рассмотрены выше), такой ИПП, как рабепразол, препараты висмута, пробиотики и ребамипид.

## Литература/References

1. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins Gastroenterology. 1979;77(4 Pt 1):761-7.
2. Shay H, Sun DCH. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer // Bockus H. L. Gastroenterology. Philadelphia-London. 1968;1:420-65.
3. Vane, Sir John R, Botting J (Eds.) Selective COX-2 Inhibitors Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential. 1998. ISBN: 978-94-011-4872-6.
4. Okovityi SV, Bezborodkina NN, Uleychik SG, Shulenin SN. Hepatoprotectors. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 112 p. (In Russ.) Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с. ISBN: 978-5-9704-1455-2.
5. Usacheva E. V. Myths and reality of cardioprotective therapy. RMZH. 2016;9:546-50. (In Russ.) Усачева Е. В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии. РМЖ. 2016;9:546-50.

## 9.2. Цитопротективные эффекты ИПП при патологии верхних отделов ЖКТ

ИПП — это класс антисекреторных препаратов, механизм действия которых заключается в инактивации мембранного фермента париетальных клеток желудка —  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, также известной как протонная помпа. В России зарегистрировано 6 представителей ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол. Все ИПП блокируют функциональную активность  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, путем взаимодействия с дисульфидными мостиками данного фермента, что в свою очередь приводит к снижению как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке [1].

Цитопротективные эффекты ИПП при патологии верхних отделов ЖКТ в первую очередь детерминированы снижением продукции соляной кислоты — одного из основных агрессивных факторов, абсолютная или относительная гиперпродукция которого лежит в основе развития ряда кислотозависимых заболеваний ЖКТ. На сегодняшний день ИПП считают “золотым стандартом” в лечении целого ряда кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ. Так, главным успехом внедрения ИПП в клиническую практику в рамках лечения ГЭРБ стала достоверная эффективность этой группы препаратов в рамках превенции развития аденокарциномы пищевода. Эти данные хорошо иллюстрируются мультицентровым проспективным исследованием Kastelein F, et al. (2013), продемонстрировавшим редукцию кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии пищевода Баррета при длительном применении ИПП (ОР 0,21; 95% ДИ: 0,07-0,66) [2]. Согласно последним рекомендациям, ИПП являются базисными препаратами для лечения ФД. Метаанализ Pinto-Sanchez MI, et al. (2017), обобщивший результаты 16 исследований, продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 нед.) эффективнее плацебо в рамках регресса симптоматики ФД (ОР 0,88, 95% ДИ 0,82-0,94) [3]. Антисекреторная терапия с применением ИПП является основной тактикой лечения язвенной болезни желудка и 12-ПК, а также профилактики ее осложнений. Соглас-

но одному из последних метаанализов Scally B, et al. (2018), ИПП значительно эффективнее плацебо в рамках достижения рубцевания язвенного дефекта (ОШ 5,22, 95% ДИ: 4,00-6,80) и снижения риска повторного кровотечения при осложненном течении заболевания (ОШ 0,57, 95% ДИ: 0,44-0,73) [4]. В метаанализе Yang M, et al. (2017), обобщившем результаты 31 исследования, было показано, что ИПП эффективней, чем плацебо, в снижении риска осложнений НПВП-индуцированных язв (ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,20-0,42), а также их формировании (ОШ 0,27; 95% ДИ, 0,22-0,33) [5].

Данные о влиянии ИПП на защитный барьер слизистого компартмента желудка весьма гетерогенны. Так, еще в работах Komuro Y, et al. (1995) и Yoshimura K, et al. (1996), отмечалось, что применение омепразола и лансопразола угнетает продукцию муцинов СОЖ [6, 7]. Диаметрально противоположные результаты были продемонстрированы в исследованиях, с применением рабепразола. В исследовании Skoczylas T, et al. (2003), на добровольцах, количество защитной слизи под воздействием рабепразола возросло статистически значимо, как в стимулированную пентагастрином ( $3,36 \pm 0,39$  vs  $1,50 \pm 0,32$  мг/мл,  $p < 0,001$ ), так и в базальную фазы секреции ( $3,31 \pm 0,38$  vs  $2,28 \pm 0,36$  мг/мл,  $p < 0,01$ ). Концентрация муцина возросла в 2,6 раза в стимулированную фазу ( $0,96 \pm 0,08$  vs  $0,36 \pm 0,06$  мг/мл,  $p < 0,0001$ ) и на 41% ( $0,82 \pm 0,09$  vs  $0,58 \pm 0,09$  мг/мл,  $p < 0,05$ ) — в базальную фазу. Вязкость желудочного сока также достоверно возросла в обе фазы —  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно [8]. В работе Jaworski T, et al. (2005) было продемонстрировано, что на фоне терапии рабепразолом восстанавливается секреция муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании НПВП. Добавление к терапии рабепразола восстанавливало нарушенную секрецию слизи в базальную фазу (на 47%;  $p < 0,01$ ) и в стимулированную пентагастрином (на 22%). Рабепразол восстанавливал и секрецию муцина, уровень которого в желудочном соке снижался при применении напроксена на 67% ( $p = 0,003$ ) в стимулированную фазу и на 40% — в базальную ( $p = 0,05$ ) [9].

### Резюме

- Цитопротективные эффекты ИПП при патологии верхних отделов ЖКТ в первую очередь детерминированы снижением продукции соляной кислоты — одного из основных агрессивных факторов, абсолютная или относительная гиперпродукция которого лежит в основе развития ряда кислотозависимых заболеваний ЖКТ.
- Среди всех, зарегистрированных в Российской Федерации, ИПП, только по отношению к рабепразолу, показана возможность, под его влиянием, увеличения продукции защитных муцинов СОЖ.

## Литература/References

1. Andreev DN, Samsonov AA, Kazyulin AN. Proton pump inhibitors: evidence base for use in gastroenterology. Pharmateca. 2020;2:90-3. (In Russ.) Андреев Д. Н., Самсонов А. А., Казюлин А. Н. Ингибиторы протонной помпы: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Фарматека. 2020;2:90-3.
2. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al.; ProBar Study Group. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):382-8.
3. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD011194.
4. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(4):231-41.
5. Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):973-80.
6. Komuro Y, Ishii K, Miyake Y, et al. Effects of lansoprazole on gastric ulcer healing and mucin content. J Clin Gastroenterol. 1995;20 Suppl 2:S47-51.
7. Yoshimura K, Delbarre SG, Kraus E, Boland CR. The effects of omeprazole and famotidine on mucin and PGE2 release in the rat stomach. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10(1):111-7.
8. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci. 2003;48(2):322-8. doi:10.1023/A:1021983611768.
9. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. Dig Dis Sci. 2005;50(2):357-65.

### 9.3. Цитопротективные эффекты препаратов висмута

Соединения висмута вошли в медицинскую практику со времен средневековья, а первый научный доклад о содержащем висмут препарате, для лечения синдрома диспепсии был сделан в 1786г [1]. В нашей стране из препаратов висмута, наиболее часто, используется висмута трикалия дицитрат (ВТД). Во многих странах, в качестве безрецептурного препарата для быстрого купирования изжоги, тошноты и диареи, широко применяется висмута субсалицилат [2]. Ренессанс висмута, наблюдаемый в последние годы, связан, прежде всего, с его включением в схемы эрадикации *H. pylori* [3].

Установлено, что коллоидный висмут образует резистентную к кислоте пленку в зоне язвенного дефекта, путем образования, так называемых, хелатных (клеточных) соединений. Под действием кислого желудочного сока, ВТД распадается на цитрат и оксихлорид висмута, которые не способны растворяться в воде. Неорганические вещества вступают в химические реакции с высокомолекулярными белками желудка, с образованием циклических комплексных соединений. Кислая среда желудка, в данном случае, выступает в качестве катализатора. В результате, формируется прочная хелатная пленка в зоне язвенного дефекта [4]. Этот процесс является рН-зависимым и ослабевает по мере повышения рН. Благодаря отрицательному заряду, микропреципитаты висмута особенно активно осаждаются на пораженных участках слизистой, имеющих из-за большого количества белков положительный заряд. Образующиеся микропреципитаты могут проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия [5].

Цитопротективные эффекты висмута связывают, также, с влиянием на EGFR, стимуляцией синтеза PG и стимуляцией образования богатой

фосфолипидом слизи. Предполагается, что висмут защищает EGFR от гидролитического разрушения [6]. Дозозависимое увеличение продукции PGE2 было показано в экспериментальных и клинических исследованиях [7]. Так, у больных с язвенным поражением СОЖ, после 3 нед. терапии ВТД, концентрация PGE2 в слизистой антрального отдела желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой 12-ПК на 47% [8]. Одновременно с секрецией PG, возрастает и PG-зависимая продукция бикарбоната, что увеличивает буферную емкость слизи [9]. Этот эффект значительно снижается под влиянием НПВП [10].

Наряду с этим, обсуждается способность ВТД стимулировать мембранный  $Ca^{2+}$ -чувствительный рецептор (CaSR), активируемый в норме внеклеточным  $Ca^{2+}$  и обеспечивающий повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , MAP-киназной активности и, в итоге, пролиферацию эпителиальных клеток СОЖ. В экспериментальных исследованиях, на слизистой толстой кишки мышей, показана способность ионов висмута, за счет антагонизма с ионами железа, подавлять активность гастрин и, таким образом, подавлять избыточную гастрин-обусловленную пролиферацию клеток [3]. Эти механизмы действия препаратов висмута рассматриваются как важнейшие в реализации гастропротекторного действия ВТД и ускорении заживления язвенного дефекта.

В последние годы интерес к применению висмута в гастроэнтерологии, в основном связывают с его антихеликобактерными эффектами. Механизмами, обеспечивающими антихеликобактерный эффект препаратов висмута, являются следующие [11]:

1. Блокада адгезии *H. pylori* к поверхности эпителиальных клеток.
2. Подавление различных ферментов, продуцируемых *H. pylori* (уреаза, каталаза, липаза/фос-



Рис. 21 Механизмы действия препаратов висмута [6].

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

фолипаза, алкилгидропероксидредуктаза и др.), и транскрипционного фактора (E<sub>f</sub>-Tu).

3. Прямое взаимодействие с белками теплового шока (HspA, HspB), нейтрофил-активирующим белком (NapA), нарушение структуры и функции других белков.

4. Нарушение синтеза АТФ и других макроэргов.

5. Нарушение синтеза, структуры и функции клеточной стенки и функции мембраны.

6. Индукция свободнорадикальных процессов.

Основные эффекты препаратов висмута суммированы на рисунке 21 [6]. Их условно можно разделить на две группы: цитопротективные и антихеликобактерные.

Детальный анализ клинических результатов применения висмута был осуществлен в метаанализе Ford AC, et al. [6]. В этой работе были проанализированы 35 РКИ, включавшие 4763 пациента. При приеме висмута серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Относительный риск НЯ при использовании висмута или висмутсодержащих схем в течение одного мес. или более, по сравнению со схемой сравнения, составлял 1,20 (95% ДИ 1,00- 1,44). Не было обнаружено статистически значимой разницы в общем количестве НЯ с висмутом (ОР 1,01; 95% ДИ: 0,87-1,16), специфических индивидуальных НЯ, за исключением темного стула (ОР 5,06; 95% ДИ: 1,59-16,12), или НЯ, приводящие

к отмене терапии (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,54-1,37). Относительный риск диареи при использовании висмута или висмутсодержащих схем по сравнению со схемами сравнения составил 1,01 (95% ДИ: 0,72-1,42) Авторы сделали вывод о безопасности и хорошей переносимости препаратов висмута. Единственным НЯ, которое происходило значительно чаще, чем в группах сравнения, был темный стул.

В отдельных исследованиях отмечается, что у небольшой части больных может встречаться легкое, кратковременное, повышение уровня трансаминаз, однако оно исчезает после окончания курса терапии. Высокие дозы ВТД, применяемые длительное время, теоретически могут быть причиной развития энцефалопатии, однако зафиксировано очень небольшое число таких поражений ЦНС [12]. Наиболее манифестное, но обратимое проявление висмутовой энцефалопатии описано у мужчины, получившего два 28-дневных курса ВТД с приемом 600 мг препарата 4 раза/сут. и принимавшего периодически по 240 мг/сут. в течение 2 лет [13]. Хорошую переносимость препаратов висмута, при соблюдении рекомендуемых доз и длительности курса терапии, связывают с его низкой биодоступностью, которая составляет у ВТД 0,2-0,5% от принятой дозы. При этом, висмут, попавший в кровоток более чем на 90% связывается с белками плазмы [14].

**Резюме**

- В отечественной клинической практике препараты ВТД используются в качестве цитопротектора при язвах гастродуоденальной зоны, для лечения диарейного синдрома и в роли компонента эрадикационной терапии.
- Цитопротективные эффекты ВТД реализуются путем формирования в кислой среде хелатных соединений.
- Формирование хелатных соединений является РГ опосредованным процессом.

**Литература/References**

1. Yang N, Sun H. Biological chemistry of antimony and bismuth. Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. 400 p.
2. Mendis AHW, Marshall BJ. *Helicobacter pylori* and bismuth. Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. 400 p.
3. Tsang CN, Ho KS, Sun H, Chan WT. Tracking Bismuth anti-ulcer drug uptake in single *Helicobacter pylori* cells. *J Am Chem Soc.* 2011;133(19):7355-7. doi:10.1021/ja2013278.
4. Maev IV, Samsonov AA, Korovina TI, et al. Bismuth tripotassium dicitrate increases the effectiveness of *H. pylori* first-line therapy. *Experiment. wedge. of gastroenterology.* 2012;8:92-7. (In Russ.) Маев И. В., Самсонов А. А., Коровина Т. И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Эксперимент. клин. гастроэнтерол.* 2012;8:92-7.
5. D'Souza RS, Dhume VG. Gastric cytoprotection. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1991;35:88-98. doi:10.22159/ajpcr.2019.v12i5.32679.
6. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(48):7361-70. doi:10.3748/wjg.14.7361.
7. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987;28:201-5. doi:10.1136/gut.28.2.201.
8. Hasan S, Singh S, Kant R. Gastroprotective aspects of organobismuth compounds: recent approaches and future perspectives. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2019;12(5):172-81. doi:10.22159/ajpcr.2019.v12i5.32679.
9. Sheptulin AA, Vize-Khripunova MA. Modern possibilities of using bismuth preparations in gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;3:63-7. (In Russ.) Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;3:63-7.
10. Karateev AE, Nasonov EL, Radenska-Lopovok SG. Effectiveness of bismuth tricalium dicitrate (de-nol) in gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an open controlled 4-week study. *Therapeutic Archive.* 2005;2:45-9. (In Russ.) Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Раденска-Лоповок С. Г. Эффективность висмута трикалия дицитрата (де-нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование. *Терапевтический архив.* 2005;2:45-9.
11. Okovityi SV, Ivkin DYU. Bismuth preparations-pharmacological bases of clinical effect. *The attending physician.* 2015;10:22-5. (In Russ.) Оковитый С. В., Ивкин Д. Ю. Препараты висмута — фармакологические основы клинического эффекта. *Лечащий врач.* 2015;10:22-5.
12. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(9):679-87. doi:10.1080/14787210.2018.1511427.
13. Kononov A. V., Mozgovoi S. I., Rybkin L. B. Estimation of cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on gastric mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged use of the drug. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatol, coloproctol.* 2014; 6:21-8. (In Russ.) Кононов А. В., Мозговой С. И., Рыбкин Л. Б. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014;6:21-8.
14. Bismuth Salts for Gastrointestinal Issues: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. *Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal.* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. PMID: 26677494

**9.4. Пробиотики в терапии СПЭП**

В настоящее время вопросам взаимодействия кишечной микробиоты и организма хозяина уделяется пристальное внимание. Рассматривается роль дисбиотических процессов, в формировании различных патологических состояний, связанных как непосредственно с поражением кишечника (воспалительные и функциональные заболевания), так и с заболеваниями других органов и систем. Доказана роль нарушенного микробиоценоза, индуцированного им СПЭП и БТ, в качестве патогенетических факторов в развитии МС, СД, ожирения, аллергических и аутоиммунных заболеваний, НАЖБП, некоторых неврологических страданий. Известны различные способы коррекции дисбио-

тических расстройств, одним из которых является пробиотическая терапия.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину, при введении в адекватных количествах [1].

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми, у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида или даже штамма. Необходимо отметить, что каждая из этих функций, безусловно, имеет непосредственное отношение к регуляции кишечной проницаемости.



Основные механизмы действия и функции пробиотиков представлены ниже [2].

#### **Поддержание колонизационной резистентности.**

В основе колонизационной резистентности лежит способность пробиотических штаммов предотвращать колонизацию ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их активности и способности к размножению вследствие конкуренции за питательные вещества, а также путём синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий (органические кислоты, бактериоцины, амины и т.д.).

**Метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных продуктов метаболизма человека.** Пробиотики метаболизируют компоненты пищи (например, растительные волокна) и некоторые другие субстанции (например, первичные ЖК) за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека ( $\beta$ -галактозидаза, гидролаза желчных солей).

**Продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма.** Синтез метаболитов, участвующих в поддержании гомеостаза макроорганизма. Это в первую очередь КЖК, поддерживающие регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колонocyтах) и служащие сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность, медиаторы — допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин и гистамин.

**Регуляция местного и адаптивного иммунного ответа.** Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведёт к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном, ИЛ-4 и ИЛ-10). Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа.

Пробиотические штаммы, как и представители нормальной кишечной микрофлоры, разворачивают свое действие на поверхности СО ЖКТ. Они участвуют в молекулярном взаимодействии с кишечным эпителием и влияют на барьерную функцию кишечника. Важным компонентом кишечного барьера является межклеточный соединительный комплекс, имеющий решающее значение для поддержания целостности барьера.

ТЈ представляют собой многофункциональный комплекс, который образует уплотнение между со-

седними эпителиальными клетками вблизи апикальной поверхности. ТЈ — это не статические барьеры, а высокодинамичные структуры, которые постоянно модифицируются под влиянием внешних стимулов, таких как остатки пищи, патогенные и комменсальные бактерии. Они регулируют поступление питательных веществ, ионов и воды, ограничивая проникновение патогенов, макромолекул и лейкоцитов между кровотоком и просветом кишечника и наоборот, таким образом, регулируя барьерную функцию эпителия [3].

На регуляцию сборки и поддержания структуры ТЈ влияют различные физиологические и патологические стимулы. Сигнальные пути, участвующие в регуляции ТЈ, и взаимодействия между трансмембранными белками и актомиозиновым кольцом контролируются несколькими сигнальными белками, включая протеинкиназу С (РКС), митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), МLСК и семейство малых Rho ГТФаз. Клетки эпителия кишечника экспрессируют ряд изоформ РКС, участвующих в различных путях передачи сигнала. Было показано, что специфические изоформы РКС участвует в пути передачи TLR2, который играет ключевую роль в распознавании микробов и иммунной модуляции [4].

Улучшение целостности барьера связано с изменениями в структуре ТЈ через изменения в экспрессии и распределении белка ТЈ. Было показано, что комменсальные бактерии и пробиотики способствуют целостности кишечного барьера как *in vitro*, так и *in vivo*. Пробиотики показали способность сохранять барьерную функцию кишечного эпителия на моделях колита у мышей [5] и снижать проницаемость кишечника у людей с БК [6].

Лечение пробиотиками способно уменьшать выраженность СПЭП у крыс после моделирования психологического стресса [7]. Обработка эпителиальных клеток пробиотическим штаммом *E. coli* Nissle 1917 приводила к повышенной экспрессии белка ZO-2 и перераспределению ZO-2 из цитозоля к границам клеток *in vitro* [8]. Аналогичный эффект наблюдается в эпителиальных клетках кишечника, выделенных от стерильных мышей, обработанных *E. coli* Nissle 1917 [9]. Точно так же, обработка монослоев клеток Т84 метаболитами, секретируемыми *Bifidobacterium infantis* Y1 в пробиотическом продукте VSL#3, приводит к увеличению ZO-1 [10]. При этом, также наблюдается увеличение экспрессии белка окклюдина, при уменьшении уровня клаудина 2, что демонстрирует способность бактерий и бактериальных продуктов изменять трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) и ионную селективность ТЈ [10]. Кроме того, обработка клеток Caco-2 пробиотиком *Lactobacillus plantarum* MB452 (также из пробиотического продукта VSL#3) приводит к усилению транскрипции

генов окклюдина и цингулина, что позволяет предположить, что, индуцированные бактериями улучшения целостности кишечного барьера, могут регулироваться на уровне экспрессии генов [11].

Было показано, что некоторые пробиотики и комменсалы предотвращают и даже обращают вспять неблагоприятное воздействие патогенов на барьерную функцию кишечника. При культивировании одновременно с энтероинвазивным штаммом *E. coli* (EIEC) O124: NM, штамм *L. plantarum* CGMCC № 1258 поддерживает TEER и проницаемость молекул в культивируемых монослоях Caco-2, предотвращая вызванную EIEC потерю экспрессии и перераспределение TJ-ассоциированных белков. Инфекция EIEC приводит к нарушению и дезорганизации актинового цитоскелета, но эти эффекты затем можно обратить вспять, инкубируя эпителиальные клетки с *L. plantarum*, что приводит к повышению плотности актиновых филаментов в перифункциональных областях и более тесной связи белков TJ с цитоскелетом. Было также показано, что совместное культивирование клеток Caco-2 с *L. plantarum* DSM 2648 предотвращает вызванное энтеропатогенными *E. coli* (EPEC) снижение TEER, возможно, потому что *L. plantarum* снижает адгезию EPEC к клеткам Caco-2 [5].

Предварительная обработка метаболитами пробиотических бактерий также может защищать от развития СПЭП, вызванного патогенами. Обработка клеток Caco-2 бесклеточным супернатантом *Bifidobacterium lactis* 420 перед добавлением супернатанта энтерогеморрагической *E. coli* (EHEC) штамма O157: H7 увеличивала TEER, тогда как добавление только супернатанта EHEC уменьшало TEER [12]. Однако увеличения TEER не наблюдалось, если супернатант добавляли с обработкой EHEC или после нее; только предварительная обработка бактериальными метаболитами была эффективной.

Таким образом, живые пробиотические бактерии и их бесклеточные супернатанты различаются по своей способности защищать от изменений кишечного барьера, вызванных патогенами. Это может быть связано с тем фактом, что живые пробиотические бактерии способны конкурировать с патогенами за питательные вещества для роста и адгезии, тогда как метаболиты, секретлируемые пробиотическими бактериями, могут усиливать TJ в кишечнике, посредством клеточного сигнального пути.

Комменсалы и пробиотики также способны уменьшать выраженность СПЭП, вызванного провоспалительными цитокинами. Обработка клеточных монослоев цитокинами ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  приводит к снижению TEER и увеличению проницаемости эпителия. Это снижение TEER можно предотвратить путем предваритель-

ной инкубации с пробиотиками *S. thermophilus* ATCC19258 и *L. acidophilus* ATCC4356 или комменсальным *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC29184. ДНК комменсальных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* SP 07/3 также индуцируют каскад передачи сигнала через рецептор поверхности эпителиальной клетки, что снижает индуцированное ФНО- $\alpha$  фосфорилирование p38 [13, 14].

О возможности применения пробиотиков с целью уменьшения явлений СПЭП высказываются исследователи, принимавшие участие в клиническом испытании, проведенном в Университете Копенгагена в 2018г [15]. В аннотации к исследованию, авторы представили результаты работы, посвященной влиянию пробиотиков на кишечную проницаемость у взрослых с онкологическими заболеваниями, в частности, раком кишечника. Пробиотические штаммы *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium longum* вводили в периоперационном и послеоперационный период пациентам, перенесшим колэктомия. Исследование показало, что пробиотики улучшили целостность кишечного барьера посредством модуляции кишечного микробиома, а также снизили частоту послеоперационных инфекций. Исследователи контролировали у пациентов динамику сывороточного зонулина и обнаружили, что лечение с пробиотиками снижает концентрацию зонулина в послеоперационной сыворотке, и, таким образом, подавляет СПЭП, который наблюдался в контрольной группе.

Способность пробиотиков влиять на кишечную проницаемость, модулируя секрецию провоспалительных цитокинов и влияя на продукцию зонулина, продемонстрирована в клиническом исследовании, проведенном в Медицинском университете Граца, Австрия. В исследование были включены испытуемые, проходящие интенсивные физические тренировки. Испытуемые были рандомизированы в две группы: контрольную и группу, получавших мультиштаммовый пробиотик (симбиотик) (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus brevis* W63, и *Lactococcus lactis* W58). Развитие СПЭП в этой когорте расценивалось как следствие нахождения в длительных стрессорных ситуациях, приводящее к развитию низкоуровневого воспаления низкой в СО ЖКТ. В качестве маркера кишечной проницаемости изучалась концентрация зонулина в кале. При анализе полученных результатов, оказалось, что концентрация зонулина достоверно снизилась в кале испытуемых, получавших пробиотик (более чем на 20%), в отличие от контрольной группы. Кроме того, было показано выраженное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  в плазме получавших пробиотическую терапию [16].

Barbaro MR, et al. продемонстрировали возможность использования пробиотиков для коррекции эпителиальной проницаемости у пациентов с СРК. Целью исследования было оценить эффект *in vitro* EcN (*E. coli* Nissle (EcN) 1917) на изменения проницаемости, вызванные медиаторами, выделенными из биоптата СО пациента с СРК по сравнению с бессимптомным контролем. Исследование проводилось на культуре клеток Caco-2. В исследовании было показано, что пробиотический штамм EcN способствовал редукции СПЭП, вызванного медиаторами, выделенными из колонобиоптата пациентов с СРК. В данном исследовании было установлено, что СПЭП, вызванная супернатантами СРК, значимо коррелирует с интенсивностью абдоминальной боли и метеоризмом, наблюдавшимися у пациентов с СРК [17].

В ряде работ описано позитивное влияние пробиотиков на кишечный барьер. Редукция СПЭП наблюдалась при применении пробиотических штаммов *S. boulardii* CNCM I-745, *E. coli* Nissle 1917, мультиштаммового пробиотика, содержащего *Bifidobacterium lactis* LA 303, *Lactobacillus acidophilus* LA 201, *Lactobacillus plantarum* LA 301, *Lactobacillus salivarius* LA 302, *Bifidobacterium lactis* LA 304 [18-20].

Необходимо констатировать, что публикации, касающиеся возможности применения пробиоти-

ков при СПЭП, обобщают результаты отдельных исследований, не всегда корректно спланированных, часто включающих небольшое количество пациентов. Значительная их часть, это работы, проведенные *in vitro*. При обращении за информацией на сайт ClinicalTrials.gov, оказалось, что в его базе содержится описание 95 клинических исследований, касающихся изучения вопросов кишечной проницаемости, и лишь 12 из них проводились для изучения влияния на эпителиальную проницаемость различных пробиотических препаратов. Разочарованием стало то, что, ни по одному из этих исследований, пока не представлены полученные результаты.

Все вышесказанное свидетельствует, что кишечная микробиота способствует осуществлению энергетического и пищевого гомеостаза, развитию и созреванию иммунной системы СО, а также защите от воспаления и канцерогенеза в организме хозяина. Ключевую роль играет микробиота в поддержании оптимального состояния кишечного барьера. В настоящий момент существует сложившееся представление о положительном влиянии пробиотиков и бактериальных метаболитов на организм хозяина. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе данного взаимодействия, остаются предметом исследований.

#### Резюме

- Нарушенный микробиоценоз кишечника является коморбидным состоянием при ряде заболеваний.
- Одним из механизмов коморбидности является СПЭП, ассоциированный с дисбиотическими изменениям.
- Одним из механизмов “сопряжения” регуляции функционирования TJ и пути передачи сигнала TLR2 является протеинкиназа С.
- Комменсальные бактерии и пробиотики способствуют целостности кишечного барьера как *in vitro*, так и *in vivo*.
- Способность редуктировать СПЭП показана для следующих пробиотических штаммов: *E. coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium infantis* Y1, *Lactobacillus plantarum* MB452, *L. plantarum* CGMCC 1258, *L. plantarum* DSM 2648, *S. boulardii* CNCM I-74.
- Пробиотики способны уменьшать выраженность СПЭП, вызванного цитокинами.

## Литература/References

1. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017 <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
2. Ivashkin VT, Mayev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical recommendations of the Scientific Community to promote the clinical study of the human microbiome (NSOIM) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on the use of probiotics for the treatment and prevention of diseases of the gastroenterological profile in adults. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдуганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. [http://www.gastro.ru/userfiles/R\\_Probio31.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/R_Probio31.pdf)
3. Fasano A. Pathological and therapeutical implications of macromolecule passage through the tight junction. Tight Junctions. Edited by: Cerejido M, Anderson J. CRC Press, Boca Raton. 2001:697-722.
4. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr. 2011;141:769-76. doi:10.3945/jn.110.135657.
5. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. Gastroenterology. 2001;121:580-91.
6. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:453-7.
7. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. Gut. 2006;55:1553-60.
8. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. Cell Microbiol. 2007; 9:804-16.
9. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. PLoS ONE. 2007;2:e1308.

10. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:G1025-34.
11. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol*. 2010;10:316.
12. Putaala H, Salusjarvi T, Nordstrom M, et al. Effect of four probiotic strains and *Escherichia coli* O157:H7 on tight junction integrity and cyclooxygenase expression. *Res Microbiol*. 2008;159:692-8.
13. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNFalpha-and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2006;130:731-46.
14. Ghadimi D, Vrese MD, Heller KJ, Schrezenmeier J. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:410-27.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03704727>.
16. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9:45. doi:10.1186/1550-2783-9-45.
17. Barbaro MR, Fuschi D, Cremon C, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 restores epithelial permeability alterations induced by irritable bowel syndrome mediators *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;e13388. doi:10.1111/nmo.13388.
18. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans *Gut*. 2019;68:1516-26. doi:10.1136/gutjnl-2019-318427.
19. Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6832-43. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6832.
20. Dapoigny M, Andre F, Terciolo C. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2019;12:67-82.

## 9.5. Ребамипид, как универсальный цитопротектор

### 9.5.1. Клинико-фармакологические особенности ребамипида

В предшествующих разделах Консенсуса, при рассмотрении частных вопросов СПЭП, мы уже касались некоторых особенностей применения ребамипида в клинической практике. Однако, учитывая его значимость, в терапии нарушений эпителиальной проницаемости, имеет смысл кратко суммировать основные клинико-фармакологические характеристики этого препарата.

По результатам поиска в PubMed, на момент написания раздела, зарегистрировано ~500 научных работ, посвященных данному лекарственному средству. Первая обнаруженная нами статья датируется 1985г [1]. В ней, впервые, высказывается мысль о потенциальных антиульцерогенных свойствах хинолинового производного, которое в дальнейшем получит международное непатентованное название ребамипид. В 1987г были опубликованы две статьи тех же авторов, представивших результаты доклинических исследований препарата, на крысах [2, 3].

Клинические исследования разработанного препарата начинаются с 1990г, а международное непатентованное название “ребамипид” используется с 1992г. За прошедшие три десятилетия интерес к ребамипиду не снизился. Это наглядно иллюстрирует тот факт, что, в течение последних десяти лет, ежегодно публикуется ~30 статей, посвященных применению ребамипида в клинической практике. При этом, отмечается расширение показаний, для применения данного лекарственного средства. Если, на первом этапе, ребамипид рассматривался только как антиульцерогенный гастропротектор, то затем были установлены его

эзофаго- и энтеропротективные эффекты [4]. Далее были разработаны топические, жидкие лекарственные формы ребамипида и показана возможность его успешного применения при мукозитах различного генеза, при воспалительных и эрозивно-язвенных поражениях урогенитальной сферы, в офтальмологии и оториноларингологии. Установлена клиническая эффективность внутрисуставного введения ребамипида при остеоартритах. Еще одно направление использования ребамипида — это применение его в качестве средства адъювантной эрадикационной терапии при *H. pylori* ассоциированных заболеваниях. Не менее перспективным, является применение ребамипида, как средства канцеропревентивной химиопрофилактики. Важно подчеркнуть, что, по всем вышеназванным показаниям для применения, имеются РКИ, когортные и популяционные наблюдения, обзоры и метаанализы. То есть речь идет о высоком уровне доказательности по критериям ЕВМ [5]. Параллельно с клиническими работами, в последние годы, был проведен ряд исследований, позволивших существенно пополнить наши знания о механизмах действия ребамипида.

Какие же клинико-фармакологические характеристики этого препарата обеспечили ему долгую, на данный момент, более чем тридцатилетнюю жизнь и расширяющуюся область применения в практической медицине.

Ребамипид является оптически активным производным α-аминокислоты 2(1H)-хинолинона. Химическое наименование — N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин. Брутто-формула ребамипида — C19 H15 Cl N2 O4.

Препарат был синтезирован в Японии, в начале восьмидесятых годов прошлого столетия и, как было показано выше, результаты первых экс-

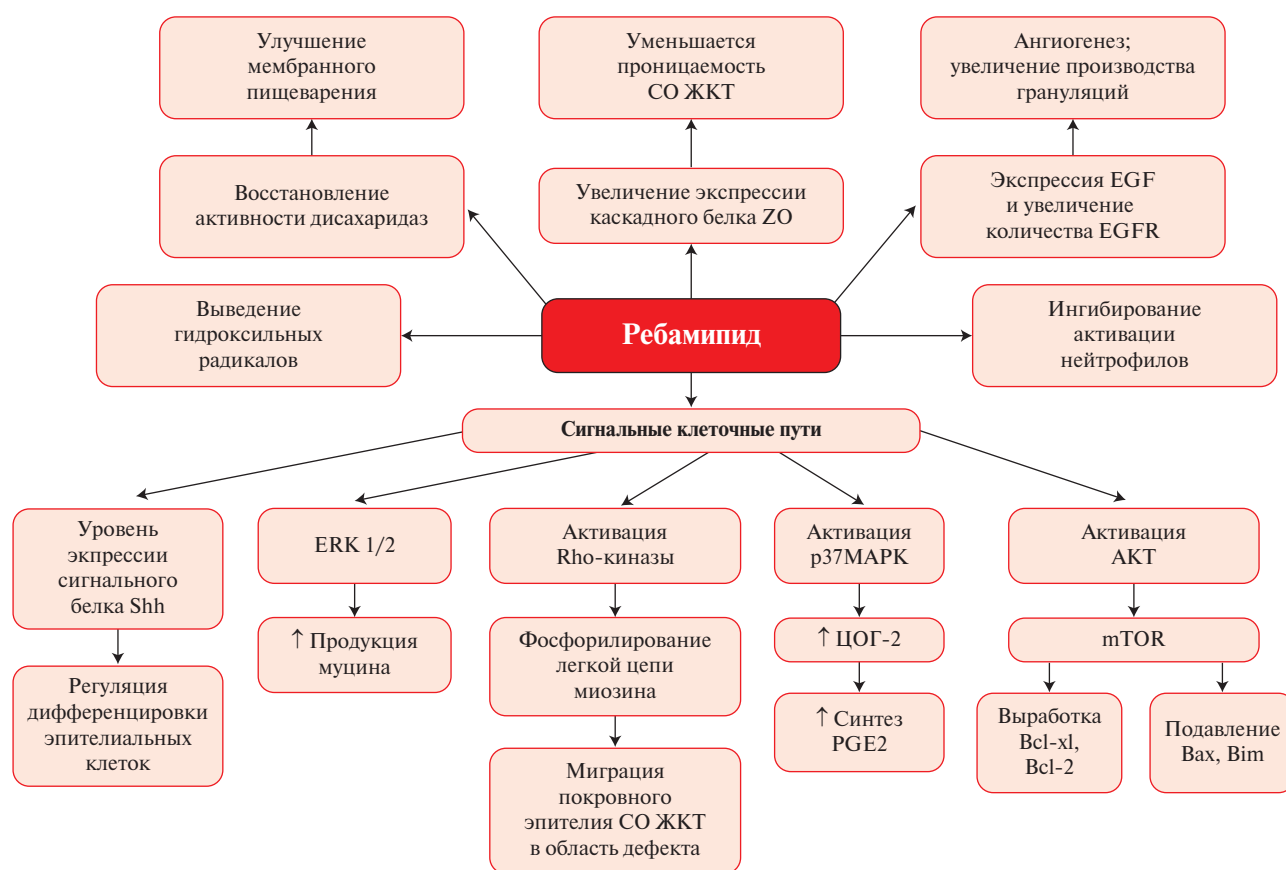


Рис. 22 Основные механизмы действия ребамипида [5].

периментальных работ были опубликованы в 1985-1987гг. В это время он получает одобрение в качестве средства, для лечения язвенной болезни желудка.

После однократного перорального приема 100 мг ребамипида, препарат быстро всасывается:  $C_{max}$   $216 \pm 79$  нг/мл и  $T_{max}$   $2,4 \pm 1,2$  ч, период полувыведения из плазмы составляет  $1,9 \pm 0,7$  ч [6]. В исследованиях на животных, ребамипид абсорбировался преимущественно из верхних отделов тонкой кишки путем пассивного транспорта. На всасывание ребамипида влияют доза, уровень кислотности в желудке и диета. При однократном, пероральном приеме 100 мг ребамипида 10% введенной дозы выводится с мочой, остаток обнаруживается в кале в виде неактивных метаболитов.

Исследовалось распределение в тканях человека, меченного  $^{14}C$  ребамипида, после перорального введения. При однократном пероральном приеме препарата, радиоактивность оказалась самой высокой в СОЖ, тонкой и толстой кишки, а затем в почках и печени. При повторном введении, выявлено сходное временное распределение, что указывает на отсутствие накопления препарата в ткани [7]. Поскольку, уровень  $C_{max}$  ребамипида в плазме человека, после однократного перорального приема

100 мг препарата, составляет приблизительно всего 0,6 мкМ, лекарственные взаимодействия с одновременно вводимыми другими препаратами маловероятны.

Установлены следующие основные механизмы действия ребамипида:

1. Индукция синтеза цитопротективных PG.
2. Снижение количества активных форм кислорода.
3. Индукция экспрессии ЦОГ-2.
4. Ингибирование активности нейтрофилов и снижение продукции провоспалительных цитокинов [8].
5. Изменение проницаемости СО ЖКТ посредством увеличения экспрессии белков ZO-1 и клаудинов [9].
6. Показано, что ребамипид работает синергически с ИПП, увеличивая экспрессию клаудина 3 и клаудина 4 — структурных компонентов TJ эпителиоцитов,
7. Ребамипид восстанавливает экспрессию сигнального белка Sonic hedgehog (Shh), регулирующего дифференцировку эпителиальных клеток и за счет этого способствует регенерации атрофированной СОЖ [10].
8. Показано, что ребамипид увеличивает экспрессию EGFR и его рецепторов как в нормаль-

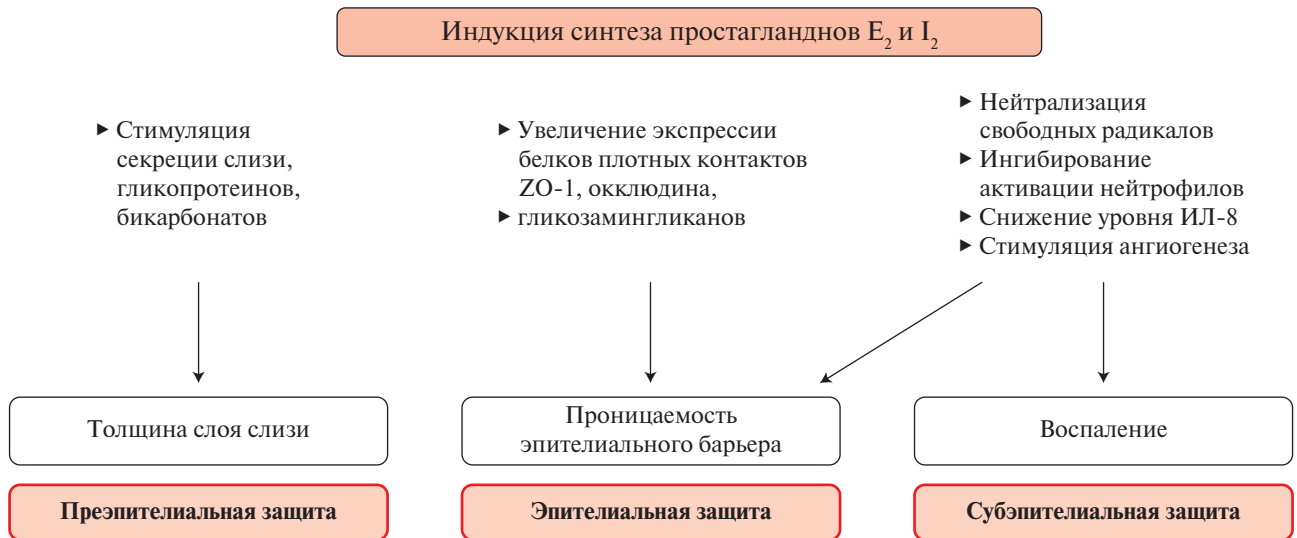


Рис. 23 Механизмы действия ребамипида на слизистую ЖКТ (автор: Е. А. Полуэктова).

ной, так и в изъязвленной СОЖ, что стимулирует ангиогенез и ускоряет грануляцию и эпителизацию язвы [11].

9. Установлено, что цитопротективные эффекты ребамипида реализуются через индукцию таких сигнальных путей, как ERK1/2, Akt, JNK, p38MAPK и mTOR, стимулирующих выработку ЦОГ-2, что приводит к синтезу PGE2. Кроме того, сигнальные пути, активированные ребамипидом, могут играть роль в синтезе муцинов, за счет этого достигается стимуляция преэпителиального уровня защиты СО.

10. Активации сигнальных путей Akt/mTOR приводит к увеличению выработки антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL и подавлению экспрессии проапоптотических белков Bax и Vim, что может лежать в основе канцеропревентивных эффектов ребамипида [12].

11. В последние годы активно изучается влияние ребамипида на активность Rho-киназы, играющей важную роль, в таких клеточных функциях, как клеточное сокращение, пролиферация клеток, экспрессия генов и клеточная миграция. Посредством активации Rho-киназы, ребамипид повышает скорость восстановления клеток [13, 14].

Представленные механизмы действия ребамипида были детально проанализированы в обзорной статье, опубликованной в 2020г [5]. Проведя детальное изучение, имеющейся к сегодняшнему дню литературы, авторы следующим образом представили основные механизмы действия ребамипида. Рисунок 22 наглядно иллюстрирует следующую мысль: ребамипид является универсальным цитопротектором. В пищеварительной системе он действует на всех трех уровнях защиты СО (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном) и на всем протяжении

ЖКТ. Именно такая универсальность, делает ребамипид ключевым лекарственным средством терапии СПЭП.

Применительно к СО ЖКТ механизмы действия ребамипида, в виде схемы, были представлены Е. А. Полуэктовой в докладе на 117 Международной осенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтрологической ассоциации (рисунок 23).

Суммируя, можно перечислить те страдания, при которых ребамипид показал свою клиническую эффективность, в исследованиях с достаточно высоким уровнем доказательности.

1. Мукозиты различного генеза (в т.ч. после лучевой терапии) [15, 16].
2. ГЭРБ, в т.ч. пищевод Барретта [17].
3. Первичная (ФД) и вторичная диспепсия [18].
4. Адьювантная эрадикационная терапия *H. pylori* [19].
5. Хронические гастриты (в т.ч. постхеликобактерные и атрофические).
6. Язвенная болезнь желудка [8].
7. Как средство вторичной профилактики у лиц, перенесших трансэндоскопические вмешательства по поводу неоплазий желудка — канцеропревентивные эффекты [20].
8. НПВП индуцированные поражения пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки [21, 22].
9. СРК.
10. ВЗК (в первую очередь ЯК) [23].

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция, к изучению возможностей расширения показаний для использования ребамипида. Продолжаются экспериментальные и клинические исследования, посвященные применению ребамипида при РА [24] и тяжелых дерматитах [25]. Обнаружены гепатопротекторные [26] и не-

фропротективные [27] эффекты ребамипида. Активно изучаются возможности применения жидкой лекарственной формы ребамипида, при синдроме “сухого глаза” [28, 29]. В последнее время, растет интерес и появляются экспериментальные работы о возможностях применения ребамипида в лечении кардиологической патологии и в первую очередь атеросклероза [30].

Представляется, что тенденция к расширению показаний для применения ребамипида закономерна, поскольку данный препарат является патогенетическим средством терапии СПЭП — синдрома, играющего ключевую роль не только при заболеваниях пищеварительной системы, но и при любых страданиях, вовлекающих в процесс эпителиальные ткани.

#### Резюме

- В 2005г была опубликована статья японских авторов, посвященная пятнадцатилетию клинического применения ребамипида [31]. В ней говорилось об ожидании новых механизмов и новых показаний, к применению ребамипида.
- Прошло еще пятнадцать лет, и в 2020г мы отметили тридцатилетие использования препарата в клинической практике, но, по-прежнему, выясняются новые механизмы и формулируются новые показания к применению этого лекарственного средства.
- Это позволяет утверждать, что, на пути клинико-фармакологического изучения ребамипида, нас ждет еще много новых открытий.

## Литература/References

1. Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid and related compounds. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1985;33(9):3775-86. doi:10.1248/cpb.33.3775.
2. Yamasaki K, Kanbe T, Chijiwa T, et al. Gastric mucosal protection by OPC-12759, a novel antiulcer compound, in the rat. Eur J Pharmacol. 1987;142(1):23-9. doi:10.1016/0014-2999(87)90649-2.
3. Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. Synthesis and antiulcer activities of optically active alpha-amino acid derivatives of 2(1H)-quinolinone and oxindole. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1987;35(2):853-6. doi:10.1248/cpb.35.853.
4. Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. The use of rebamipide in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Therapeutic Archive. 2020;92(4):98-104. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2020;92(4):98-104. doi:10.26442/00403660.2020.04.000568.
5. Svyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Rebamipide application prospects in gastroenterology and beyond. Therapeutic Archive. 2020;92(2):104-11. (In Russ.) Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. Терапевтический архив. 2020;92(2):104-11. doi:10.26442/00403660.2020.02.000569.
6. Hasegawa S, Sekino H, Matsuoka O, et al. Bioequivalence of rebamipide granules and tablets in healthy adult male volunteers. Clin Drug Investig. 2003;23:771-9. doi:10.2165/00044011-200323120-00002.
7. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;4(3):261-70. doi:10.1586/egh.10.25.
8. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. Dig Dis Sci. 1998;43(9):5-13.
9. 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.
10. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. Digestion. 2009;79(4):259-62. doi:10.1159/000213241.
11. Tarnawski A, Chai J, Pai R, 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;49(2):202-9. doi:10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
12. Masanobu T, Tomoya T, Asano R, et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins. Toxicology in Vitro. 2018;46:284-93. doi:10.1016/j.tiv.2017.10.019.
13. Rao JN, Guo X, Liu L, et al. Polyamines regulate Rho-kinase and myosin phosphorylation during intestinal epithelial restitution. Am J Physiol Cell Physiol. 2003;284:848-59. doi:10.1152/ajpcell.00371.2002.
14. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. World J Gastroenterol. 2011;17(33):3802-9. doi:10.3748/wjg.v17.i33.3802.
15. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Pharm Health Care Sci. 2019;5:16. doi:10.1186/s40780-019-0146-2.
16. Takahashi S, Okami K, Fujii T, Tanaka K. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. BMC Cancer. 2017;17(1):314. doi:10.1186/s12885-017-3295-4.
17. Gweon TG, Park JH, Kim BW. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Gut Liver. 2018;12(1):46-50. doi:10.5009/gnl17078.
18. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2018;63(5):1250-60. doi:10.1007/s10620-017-4871-9.
19. Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. Therapeutic Archive. 2017;89(2):84-90. (In Russ.) Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии ин-

- фекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Терапевтический архив. 2017;89(2):84-90. doi:10.17116/terarkh201789284-90.
20. Kato T, Araki H, Onogi F, et al. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection — a randomized controlled study. *Gastroenterol.* 2010;45(3):285-90. doi:10.1007/s00535-009-0157-0.
  21. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(7):1991-2000. doi:10.1007/s10620-013-2606-0.
  22. Tai F, McAlindon M. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):175-82. doi:10.1097/MOG.0000000000000427.
  23. Miyata M, Kasugai K, Ishikawa T, et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2005;50 Suppl 1:S119-23. doi:10.1007/s10620-005-2816-1.
  24. Byun JK, Moon SJ, Jhun JY. Rebamipide attenuates autoimmune arthritis severity in SKG mice via regulation of B cell and antibody production. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):9-19. doi:10.1111/cei.12355.
  25. Li W, Zhao Y, Xu X, et al. Rebamipide suppresses TNF- $\alpha$  mediated inflammation *in vitro* and attenuates the severity of dermatitis in mice. *FEBS J.* 2015;282(12):2317-26. doi:10.1111/febs.13278.
  26. Abdel-Wahab B, Ali F, Alkahtani S, et al. Hepatoprotective effect of rebamipide against methotrexate-induced hepatic intoxication: role of Nrf2/GSK-3 $\beta$ , NF- $\kappa$ B-p65/JAK1/STAT3, and PUMA/Bax/Bcl-2 signaling pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42(5):493-503. doi:10.1080/08923973.2020.1811307.
  27. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR. Rebamipide potentially mitigates methotrexate-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress and inflammation: a molecular and histochemical study. *Anat Rec (Hoboken).* 2020. doi:10.1002/ar.24482.
  28. Kashima T, Itakura H, Akiyama H, Kishi S, et al. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1003-10. doi:10.2147/OPHT.S40798.
  29. Igarashi T, Kobayashi M, Yaguchi C, et al. Efficacy of Rebamipide Instillation for Contact Lens Discomfort With Dry Eye. *Eye Contact Lens.* 2018;44 Suppl 2(2):S137-S142. doi:10.1097/ICL.0000000000000438.
  30. Jhun J, Kwon JE, Kim SY, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171674. doi:10.1371/journal.pone.0171674.
  31. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci.* 2005;50 Suppl 1:S3-S11. doi:10.1007/s10620-005-2800-9.

### 9.5.2. Применение ребамипида при ГЭРБ

Как было показано выше, ГЭРБ — это кислотозависимое заболевание, которое развивается на основе нарушений двигательной функции ЖКТ. Особенности строения и свойств СО пищевода также имеют большое значение. В этом аспекте актуально отметить, что по своему течению ГЭРБ принципиально разделена на две большие группы: НЭРБ и эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ) с выделением такой отдельной формы, как пищевода Барретта [1, 2].

При ЭРБ хорошо описаны изменения СО пищевода. В то же время, 2/3 пациентов с симптомами ГЭРБ не демонстрируют изменений слизистой при стандартной ЭГДС, тогда им ставится диагноз НЭРБ. Гистологическое исследование СО пищевода не используется в рутинной практике у пациентов с ГЭРБ. Однако есть исследования с применением данного метода диагностики, который как при ЭРБ, так и при НЭРБ свидетельствует о ее характерных изменениях в дистальных отделах пищевода, а именно: гиперплазии базальных клеток, удлинении сосочков, воспалительной инфильтрации и DIS. Последняя морфологическая находка рассматривается в качестве существенного дополнения к кислотно-индуцированному повреждению плоского эпителия пищевода. Предполагается, что неполноценность межклеточных TJ способствует диффузии различных молекул в собственную пластинку, где расположены сенсорные нервные окон-

чания. Соответственно, даже в отсутствие эндоскопических признаков повреждения слизистой, этот механизм может объяснить возникновение симптомов у пациентов с НЭРБ.

Межклеточные TJ представляют собой каркасы, состоящие из трансмембранных белков. Недавние исследования доказали, что нарушение барьерной функции СО пищевода служит характерной чертой ГЭРБ [3]. Структурная композиция, функции и патофизиологическое значение эпителиального барьера при ГЭРБ раскрыты в недавно опубликованных исследованиях на животных моделях и человеке. В работе Oshima T, et al. [4] барьерная функция СО пищевода изучалась посредством оценки ее трансэпителиальной электрической резистентности на специально созданных для эксперимента клеточных линиях. Посредством методов иммунофлуоресценции и вестерн-блоттинга изучалась экспрессия таких белков межклеточных TJ, как клаудины 1, 4, окклюдин и ZO-1. Было показано, что кислотная стимуляция нарушает барьерную функцию пищевода, модулируя количество и локализацию клаудина 4 в поверхностных слоях. Клаудин 4, помимо своей барьерной функции, еще и рецептор энтеротоксина *Clostridium perfringens*. В настоящее время установлено, что его экспрессия меняется при различных формах рака, в частности — при аденокарциноме пищевода в зависимости от гистологии опухоли [5]. Согласно научным исследованиям, клинко-патологи-



ческие параметры и низкая экспрессия клаудина 4 статистически значимо связаны с гистологической дифференциацией ( $P=0,003$ ), глубиной инвазии ( $P=0,002$ ) и метастазами в лимфатические узлы ( $P=0,024$ ) при плоскоклеточной аденокарциноме пищевода. Низкая экспрессия клаудина 4 была ассоциирована с неблагоприятным влиянием на безрецидивную ( $P=0,0115$ ) и общую выживаемость ( $P=0,0009$ ) этих пациентов [6]. В свете этой концепции представляется очень актуальным фармакологическое воздействие на данную составляющую ГЭРБ. Одним из основных препаратов, согласно своему механизму действия является ребамипид. Он увеличивает выработку PG в СО пищевода, действует как поглотитель свободных радикалов, индуцирует экспрессию гена проаграндина EP4 (PGER4) и EGFR, тем самым создавая физиологический защитный барьер СО.

Многообещающие результаты были получены в работе Gweon TG, et al. [7]. Исследователи изучали дополнительные эффекты ребамипида в сочетании с ИПП на экспрессию белков TJ на животной модели ГЭРБ. ГЭРБ была моделирована посредством перевязки проксимального отдела желудка. Экспериментальные животные (крысы) были разделены на контрольную группу, группу приема ИПП и группу приема ИПП + ребамипида (ИПП+Р). В качестве ИПП использовался пантопризол (5 мг/кг), который вводился интраперитонеально в группах ИПП и ИПП+Р. Ребамипид (100 мг/кг) вводился орально только в группе ИПП+Р. Эрозии, толщина эпителия и лейкоцитарная инфильтрация изучались в СО пищевода через 14 дней введения препаратов. Для измерения экспрессии клаудина 1, 3 и 4 был проведен Вестерн-блоттинг анализ. Средняя площадь поверхности эрозий СО, толщина эпителия и лейкоцитарная инфильтрация были ниже в группах ИПП и ИПП+Р по сравнению с контрольной группой. Результаты Вестерн-блоттинг анализа показали, что экспрессия клаудина 3 и 4 были значительно выше в группе ИПП+Р в сравнении с контрольной группой. Представленные данные свидетельствуют, что ребамипид может оказывать дополнительный эффект в комбинации с ИПП в модификации белков TJ в СО пищевода на животной модели ГЭРБ. Этот эффект объясняет уменьшение симптомов ГЭРБ и служит хорошим основанием для продолжения исследований в области профилактики плоскоклеточной аденокарциномы пищевода.

В клиническом исследовании Hong S, et al. (2016) изучали основные терапевтические возмож-

ности комбинированной терапии эзомепразола и ребамипида для купирования симптомов ГЭРБ [8]. В исследование включен 501 пациент в возрасте от 20 до 69 лет. Одной группе (240 человек) были назначены 40 мг эзомепразола и 300 мг ребамипида в день, другой (261 человек) — только 40 мг эзомепразола. Оценку проводили спустя 4 нед. приема и учитывали степень выраженности жалоб (изжога, эпигастральная боль, чувство тяжести в эпигастрии, рвота). Каждый из симптомов оценивался по шкале от 0 (нет симптомов) до 4 (невозможность выполнять повседневные задачи). В ходе исследования получены данные, что комбинация ИПП и ребамипида является более эффективной для купирования симптомов ГЭРБ, чем использование эзомепразола в качестве монотерапии.

В другом исследовании авторы оценили эффект сочетания ИПП с ребамипидом на заживление язв СО пищевода после эндоскопического вмешательства [9]. Все пациенты, в течение первых 2-х дней, получали внутривенно 20 мг омепразола. Далее перешли на внутривенное введение 10 мг рабепразола в сут., либо на пероральный прием 10 мг рабепразола в сут., либо на пероральный прием комбинации 10 мг рабепразола в сутки с ребамипидом в дозе 100 мг 3 раза/сут. в течение 26 дней. Установлено, что рубцевание язвы пищевода после эндоскопического вмешательства было достоверно выше в группе пациентов получавших рабепразол+ребамипид (68%) в сравнении с пациентами, лечившихся только рабепразолом 10 мг/сут. (35%),  $P=0,011$  [10].

Самостоятельной проблемой при лечении ГЭРБ являются рецидивы заболевания, даже при проведении поддерживающей терапии ИПП. Решением проблемы может служить комбинация ИПП с ребамипидом, как это было показано в работе Yoshida N, et al. [11]. Авторы в рандомизированном исследовании изучали эффективность поддерживающей противорецидивной терапии у 41 пациента с ГЭРБ, которые были разделены на две группы. Первая группа (20 пациентов) получала 15 мг лансопразола в сутки, вторая группа получала 15 мг лансопразола плюс 300 мг ребамипида в сутки перорально. Длительность периода наблюдения составила 12 мес. Оказалось, что комбинированная терапия лансопразолом и ребамипидом статистически более значима, чем монотерапия лансопразолом: число рецидивов при монотерапии составило 11 случаев, в группе лансопразола и ребамипиды — только 4 случая.

**Резюме**

- Механизм повреждения СО пищевода даже без видимых эндоскопических изменений включает в себя нарушение барьерной функции эпителия, в частности, несостоятельность межклеточных TJ.
- Терапия ребамипидом при ГЭРБ логически обоснована, успешно применяется и продолжает активно изучаться.
- Представляется очень ценным тот факт, что ребамипид оказывает позитивное влияние на экспрессию белков межклеточных TJ, в частности клаудина 4, который участвует в онкогенезе, а его дефицит наблюдается при плоскоклеточной аденокарциноме пищевода — наиболее тяжелом осложнении длительно и неблагоприятно протекающей ГЭРБ.
- Комбинация ребамипида с ИПП в качестве поддерживающей профилактической терапии рецидивов ГЭРБ статистически значимо эффективней монотерапии ИПП, что целесообразно использовать в клинической практике.

**Литература/References**

1. Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(4):75-95. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75-95. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
2. Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. The use of rebamipid in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Therapeutic Archive. 2020;92(4):98-104. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2020;92(4):98-104. doi:10.26442/00403660.2020.04.000568.
3. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, et al. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. BMC Gastroenterol. 2012;12:128. doi:10.1186/1471-230X-12-128.
4. Oshima T, Koseki J, Chen X, et al. Acid modulates the squamous epithelial barrier function by modulating the localization of claudins in the superficial layers. Lab Invest. 2012;92:22-31. doi:10.1038/labinvest.2011.139.
5. Takala H, Saarnio J, Wiik H, Soini Y. Claudins 1, 3, 4, 5 and 7 in esophageal cancer: loss of claudin 3 and 4 expression is associated with metastatic behavior. APMIS. 2007;115(7):838-47. doi:10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_656.x.
6. Sung CO, Han SY, Kim SH. Low Expression of Claudin-4 is Associated with Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2011;18:273-81 doi:10.1245/s10434-010-1289-4.
7. 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.
8. 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;6(10):910-6.
9. Araki H, Kato T, Onogi F, et al. Combination of proton pump inhibitor and rebamipide, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size >40 mm. J Clin Biochem Nutr. 2012;51(3):185-8. doi:10.3164/jcbn.12-14.
10. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(4):16. doi:10.1007/s11894-020-0753-y.
11. 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. Digestive Dis Sci. 2010;12(55):3393-8. doi:10.1007/s10620-010-1166-9.

**9.5.3. Ребамипид при ФД и вторичной диспепсии**

С учетом появления все большего количества работ и экспертных мнений касательно роли в генезе ФД субклинического воспаления 12-ПК, на фоне СПЭП, на сегодняшний день, активно изучаются терапевтические возможности назначения лекарственных средств, обладающих цитопротективным действием по отношению к СО ЖКТ.

Согласно недавнему метаанализу Jaafar MH, et al. (2018), обобщившему результаты 17 РКИ (2170 пациентов), терапия ребамипидом была ассоциирована с разрешением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо/контрольными препаратами (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64-0,93; p<0,001). Субанализ данной работы, при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности

симптоматики как вторичной диспепсии (стандартизованная разность средних: -0,23, 95% ДИ: -0,4 до -0,07; p=0,005), так и функциональной диспепсии (стандартизованная разность средних: -0,62, 95% ДИ: от -1,16 до -0,08; p=0,03) [1]. В плацебо-контролируемом РКИ Miwa H, et al. (2006) было показано, что четырехнедельная терапия ребамипидом (100 мг 3 раза/сут.), помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов, согласно опроснику QPD 32 [2].

Таким образом, включение ребамипида, наряду с ИПП (при EPS), или прокинетики (при PDS) является перспективным направлением лечения ФД, что обусловлено цитопротективным действием препарата, позволяющим купировать субклиническое воспаление, потенциально играющее роль в генезе формирования ФД. В последних рекомендациях, по диагностике и лечению ФД азиатского

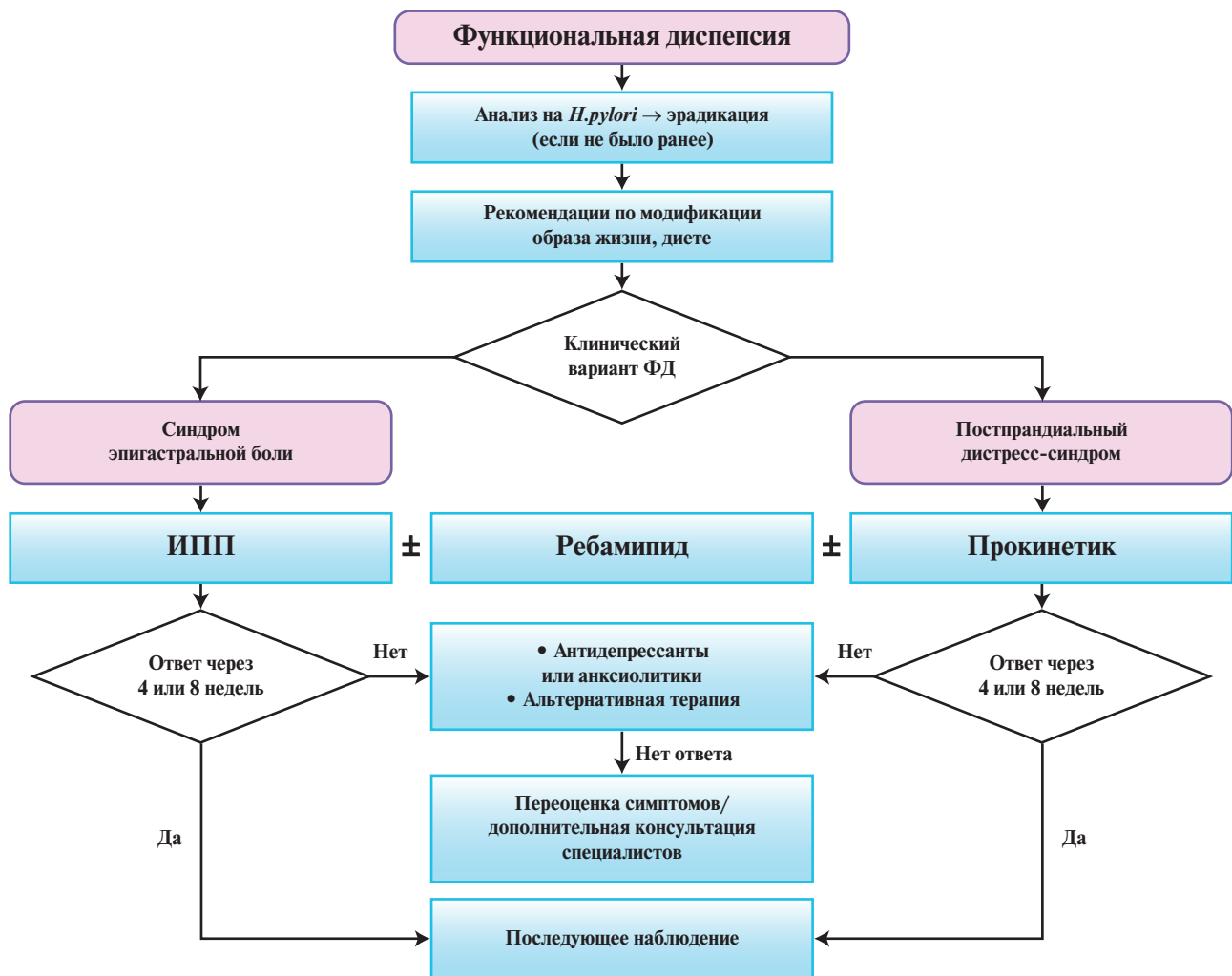


Рис. 24 Терапевтический алгоритм при ФД (авторы: И. В. Маев и др.).  
Примечание: ИПП — ингибиторы протонной помпы, ФД — функциональная диспепсия.

региона (Таиланд), опубликованных в 2019г, комитетом экспертов предлагается использовать цитопротективный препарат ребамипид (наряду с прокинетики и ТЦА) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [3]. Представленные данные, позволяют следующим образом описать терапевтический алгоритм при синдроме ФД (рисунок 24).

Как видно из предлагаемого алгоритма, ребамипид может быть компонентом терапии как EPS, так и PDS. В то же время, представленные выше результаты исследований, позволяют считать, что ребамипид обладает, при синдроме диспепсии, как симптоматическим, так и модифицирующим течение действием. Это позволяет говорить о ребамипиде, как патогенетическом средстве терапии ФД.

#### Резюме

- Согласно метаанализу, обобщившему результаты 17 РКИ, ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности симптоматики как вторичной, так и ФД.
- Наряду с симптоматическим действием, ребамипид позитивно влияет на характер течения синдрома диспепсии, т.е. выступает в качестве средства патогенетической терапии синдрома диспепсии.

#### Литература/References

1. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250-60.
2. Miwa H, Osada T, Nagahara A, et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(12):1826-31.
3. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):15-26.

#### 9.5.4. Влияние ребамипида на течение хронических гастритов и язвенной болезни

Рибамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера СО, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения хронического гастрита и язвенной болезни желудка [1].

В метаанализе Li M, et al. (2015), обобщившем результаты 12 РКИ (1584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения хронического гастрита (таких как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с ОР 1,04 (95% ДИ: 0,95-1,14). При этом, комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики хронического гастрита, в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,06-1,41). Субанализ данной работы, при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности эпигастральной боли (взвешенная разность средних [ВРС]: -0,58; 95% ДИ: -0,77 — -0,40), вздутия в верхней части живота (ВРС: -0,91; 95% СІ: -1,05 — -0,77), изжоги (ВРС: -0,37; 95% СІ: -0,66 — -0,08) и отрыжки (ВРС: -0,29; 95% СІ: -0,63 — 0,06) [2].

В двух независимых исследованиях Naguma K, et al. (2002) и Kamada T, et al. (2015), с длительным периодом наблюдения (12 мес.) было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков хронического гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации СОЖ [3, 4]. В плацебо-контролируемом РКИ Han X, et al. (2015), при наблюдении за пациентами с хроническим гастритом в течение 26 нед., в группе, принимавшей ребамипид (100 мг 3 раза/сут.) наблюдалась более выраженная динамика регресса клинических проявлений ( $2,62 \pm 1,86$  vs  $1,55 \pm 1,61$ ,  $p=0,0001$ ), гистологической степени поражения СОЖ ( $0,57 \pm 1,05$  vs  $0,16 \pm 0,90$ ,  $p=0,002$ ), а также воспаления ( $p<0,05$ ). Только у пролеченных ребамипидом пациентов частота кишечной метаплазии ( $p=0,017$  vs  $p=0,123$ ) и интраэпителиальной неоплазии низкой степени ( $p=0,005$  vs  $p=0,226$ ) значительно снизилась через 26 нед. Согласно иммуногистохимическому анализу количество клеток эпителия желудка, экспрессирующих маркеры кишечной метаплазии (CDX2, TFF3), снизилось примерно в два раза, после курса лечения ребамипидом [5].

В настоящий момент, специалистами из Китая, инициировано проведение систематического обзора и метаанализа, целью которого является оценка эффективности и безопасности ребамипида для лечения пациентов с хроническим атрофическим гастритом. Протокол исследования был опубликован в журнале *Medicine (Baltimore)* в июне 2020г [6].

Рибамипид применяется в качестве препарата базисной терапии у пациентов с язвенной болезнью желудка. В плацебо-контролируемом РКИ Terano A, et al. (2007), с участием 309 пациентов, было показано, что продолжение лечения больных с язвами желудка ребамипидом в течение 7 нед., после эрадикационной терапии, приводило к заживлению язв желудка у 80,0% пациентов, тогда как рубцевание язв, за этот период, при применении плацебо произошло лишь у 66,1% больных ( $p=0,013$ ) [7]. В другом, РКИ, Song KH, et al. (2011) было показано, что ребамипид обладает сопоставимой эффективностью с омепразолом в рамках рубцевания язвенного дефекта желудка в 12-нед. срок, после эрадикационной терапии (81,5% vs 82,5%) [8]. Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению язвенной болезни (2020), пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образуемого рубца, рекомендуется применение ребамипида [9].

Рибамипид широко применяется в странах Азии в комбинации с ИПП для лечения искусственных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической диссекции подслизистого слоя, проводимого при аденомах желудка, с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии, или умеренно дифференцированной карциномы желудка, локализованной в СО. В метаанализе Wang J, et al. (2014), обобщившем результаты 6 исследований (724 пациента), было продемонстрировано, что комбинированная терапия ИПП с ребамипидом значительно ускоряет процесс эпителизации язвенного дефекта в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 2,40; 95% ДИ: 1,68-3,44). Субанализ данной работы показал, что комбинированная терапия эффективнее как при четырехнедельном курсе лечения (ОШ 2,22; 95% ДИ: 1,53-3,24), так и восьминедельном (ОШ 3,19; 95% ДИ: 1,22-8,31) [10]. Полученные результаты были полностью подтверждены последующим метаанализом Nishizawa T, et al. (2015) [11].

#### Резюме

- Терапия с применением ребамипида способствует достоверному регрессу морфологических и клинических признаков хронического гастрита.
- Рибамипид ускоряет сроки заживления эрозивно-язвенных дефектов СОЖ.

## Литература/References

1. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1:S3-S11.
2. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
3. 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.
4. 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.
5. 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):665-73.
6. Hou D, Yang M, Hu Z, Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20620.
7. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al; Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):690-3.
8. Song KH, Lee YC, Fan DM, et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion*. 2011;84(3):221-9.
9. Ivashkin VT, Maev IV, Tsarkov PV, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. (In Russ.) 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.
10. Wang J, Guo X, Ye C, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med*. 2014;53(12):1243-8.
11. Nishizawa T, Suzuki H, Kanai T, Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(2):85-90.

## 9.5.5. Роль цитопротективной терапии при ХП

Направлениями комплексного лечения пациентов с ХП являются купирование (подавление) активного воспаления в ткани поджелудочной железы, редукция (уменьшение) болевого синдрома и других клинических проявлений, компенсация функциональной недостаточности правого желудка, достижение стойкой ремиссии и предупреждение развития или купирование осложнений заболевания.

Традиционно, имеющиеся клинические рекомендации весьма подробно излагают подходы по модификации образа жизни, лечении боли и проявлений внешнесекреторной недостаточности у пациентов с ХП [1-5].

Имеющиеся научные и клинические данные, отвечающие критериям ЕВМ, позволяют сформировать следующие принципы комплексного медикаментозного лечения ХП [6, 7]:

1а. Снижение желудочной секреции (ИПП, блокатор H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, M<sub>3</sub>-холинблокатор).

1б. Спазмолитическая терапия.

2. Коррекция билиарного сладжа (УДХК).

3. Полиферментная заместительная терапия (панкреатин).

4. Коррекция СПЭП и БТ (ребамипид, пребиотики и пробиотики).

5. Цитопротективная терапия (ребамипид).

Говоря о цитопротекции, необходимо учитывать, что весь комплекс лечебных мероприятий

в отношении пациентов с ХП, в широком смысле, имеет направленность на защиту клеток поджелудочной железы от действия патогенных факторов.

К цитопротекторам относятся фармакологические средства с различными механизмами действия, способными позитивно воздействовать на метаболические процессы и клеточное обновление и направленными на защиту клеток от повреждающих эффектов различной этиологии. В этой связи, в панкреатологии обсуждаются эффекты препаратов висмута, сукральфата, пентоксифилина, УДХК, антиоксидантов.

Универсальным гастроэнтеропротектором и базовым препаратом цитопротективного действия, для ЖКТ, является ребамипид. Необходимость его использования при заболеваниях поджелудочной железы и ХП обусловлена двумя принципиальными позициями: позитивным влиянием препарата на проницаемость кишечного барьера, что предотвращает транслокацию бактериальных антигенов и токсинов в кровяное русло, редуцируя их негативное влияние на клетки поджелудочной железы, и, собственно, его протективным действием по отношению к клеткам поджелудочной железы.

Терапевтические эффекты ребамипида при ХП обусловлены его способностью регулировать уровень PGE<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, что обеспечивает восстановление кишечного барьера (увеличение экспрессии белков TJ ZO-1, окклюдина, гликозамингликанов). Эффект субэпителиальной защиты реализуется благодаря стимуляции ангиогенеза и регуляции воспалитель-

ного ответа (снижение выраженности перекисного окисления липидов, стимулирование синтеза фактора роста эндотелия сосудов и EGFR, продукции NO, ингибирования активации нейтрофилов и молекул адгезии [8-10]. С учетом того факта, что СПЭП является ключевым фактором патогенеза заболеваний органов пищеварения, в т.ч. и ХП, использование препаратов, действие которых направлено на нормализацию проницаемости кишечного барьера (ребамипид), несет цитопротективную направленность и приобретает обязательный характер [11-14].

Цитопротективные эффекты ребамипида в отношении поджелудочной железы основаны на его антиоксидантном и регуляторном действии. В эксперименте установлено, что ацинарные клетки AR42J поджелудочной железы экспрессируют субъединицы НАДФН-оксидазы p67phox и p47phox в цитозоле и Nox1 и p22phox в мембране. Церулеин стимулировал активность НАДФН-оксидазы, индуцировал активацию NF-κB и экспрессию ИЛ-

6 в клетках AR42J, что вызывало развитие острой отечной формы панкреатита. Введение ребамипида подавляло церулеин-индуцированную активацию NF-κB и экспрессию ИЛ-6 [15].

В исследовании Seo JY, et al. изучалась восприимчивость изолированных ацинарных клеток поджелудочной железы крыс к окислителям и потенциал низкомолекулярных антиоксидантов и супероксиддисмутазы для предотвращения таких повреждений. Ребамипид значимо ингибировал активацию NF-κB и продукцию цитокинов в ацинарных клетках, вызванную 13-альфа-ацетат-примированными нейтрофилами [16].

При исследовании фармакологических характеристик ребамипида в ацинарных клетках поджелудочной железы крыс установлено, что ребамипид действует как частичный агонист Ca<sup>2+</sup>-мобилизирующего действия, а также является антагонистом действия холецистокинина по высвобождению амилазы [17].

#### Резюме

- Таким образом, среди препаратов с цитопротективным действием только ребамипид, являясь универсальным гастроэнтеропротектором, показан для использования у пациентов с ХП.
- В настоящее время инициировано ряд клинических исследований, посвященных проблеме изучения СПЭП при ХП и эффективности и переносимости ребамипида в терапии таких пациентов.

## Литература/References

1. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(2):153-99. doi:10.1177/2050640616684695.
2. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322-39.
3. Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72-100. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72-100. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100.
4. Khatkov IE, Mayev IV, Bordin DS, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: treatment of abdominal pain. *Doktor.ru*. 2017;2(131):38-45. (In Russ.) Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминальной боли. *Доктор.Ру*. 2017;2(131):38-45.
5. Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis *Russian Journal of Gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(4):70-97. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):70-97.
6. Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YuA, Shcherbina NN. Pathogenetic bases of complex therapy of patients with chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(40):72-81. (In Russ.) Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Щербина Н.Н. Патогенетические основы комплексной терапии больных хроническим панкреатитом. *Альманах клинической медицины*. 2015;(40):72-81. doi:10.18786/2072-0505-2015-40-72-81.
7. Grinevich VB, Sas EI, Denisov NL, Efimov OI. Chronic pancreatitis: microbe-intestinal tissue complex and systemic inflammatory response. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(7):13-17.
8. Martynov AI, Sheptulin AA, Mayev IV, et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-14. (In Russ.) Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-14. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14.
9. Svyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Rebamipide application prospects in gastroenterology and beyond. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):104-11. (In Russ.) Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только.

- Терапевтический архив. 2020;92(2):104-11. doi:10.26442/00403660.2020.02.000569.
10. Vorobyova NM, Tkacheva ON. Pleiotropic effects of the gastroenteroprotector rebamipid. *Therapy*. 2020;6(4)(38):142-51. (In Russ.) Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. *Терапия*. 2020;6(4)(38):142-51.
  11. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(18):2187-93. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2187.
  12. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S46-S51.
  13. Adolph TE, Mayr L, Grabherr F, et al. Pancreas-Microbiota Cross Talk in Health and Disease. *Annu Rev Nutr*. 2019; 39:249-66. doi:10.1146/annurev-nutr-082018-124306.
  14. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:697-705.
  15. Yu JH, Lim JW, Kim H, Kim KH. NADPH oxidase mediates interleukin-6 expression in cerulein-stimulated pancreatic acinar cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(7):1458-69. doi:10.1016/j.biocel.2005.02.004.
  16. Seo JY, Kim H, Seo JT, Kim KH. Oxidative stress induced cytokine production in isolated rat pancreatic acinar cells: effects of small-molecule antioxidants. *Pharmacology*. 2002;64(2):63-70. doi:10.1159/000056152.
  17. Moon SJ, An JM, Kim J, et al. Pharmacological characterization of rebamipide: its cholecystokinin CCK1 receptor binding profile and effects on Ca<sup>2+</sup> mobilization and amylase release in rat pancreatic acinar cells. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1-3):61-6. doi:10.1016/j.ejphar.2004.10.032.

### 9.5.6. Возможности цитопротективной терапии при ВЗК и МК

При ВЗК измененная барьерная функция кишки является облигатным компонентом механизмов развития патологии. Поскольку основными регуляторами параклеточной проницаемости являются TJ и AJ, структурные изменения этих комплексов, как полагают, лежат в основе нарушения интерстициального барьера при ВЗК [2, 3]. Морфологические изменения, свидетельствующие о нарушении барьерной функции при ЯК и БК, включают уменьшение количества горизонтально ориентированных нитей TJ, уменьшение глубины сети TJ, разрывы нитей TJ >25 нм [7]. Основные механизмы, приводящие к нарушению структуры и функции апикальных соединений при ВЗК можно условно разделить на три большие категории: снижение экспрессии белков AJ и TJ, изменение их транспорта и ремоделирование перифункционального актомиозинового цитоскелета [3, 7].

Возможности современной терапии в восстановлении поврежденных кишечного барьера весьма ограничены. Так, в условиях экспериментального колита, этанерцепт и инфликсимаб ограничивали интенсивность воспаления, вызванного снижением зонулина-1 и окклюдина, и уменьшением позитивной регуляции клаудина. В эпителиальных клеточных линиях, адалимумаб предотвращал повышенное фосфорилирование легкой цепи миозина и TNF-индуцированную регуляцию клаудинов 1 и 4 [1, 8].

Отмечено, что ряд экстрактов растений регулирует экспрессию белков TJ. Так, флаваноид кверцетин, за счет усиления экспрессии клаудина 4, повышает устойчивость эпителия в монослоях клеток Caco-2. Омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты усиливают экспрессию окклюдина, снижают проницаемость и укрепляют эпителиальный барьер. Кроме этого, установлено влияние пробиотических бактерий и их продук-

тов на экспрессию TJ и функцию эпителиального барьера. Модели *in vitro* и на животных продемонстрировали, что лактобациллы ослабляют проницаемость эпителия при экспериментальном колите и повышают экспрессию TJ зонулин-1, окклюдина и клаудина [15]. Внеклеточные белки, полученные из *Lactobacillus rhamnosus* GG, ограничивали снижение резистентности эпителия на модели *in vitro*, предотвращая перераспределение белков с TJ, включая зонулин-1 и окклюдин, в зависимости от дозы [3]. Как было показано выше, зонулин, является ключевым регулятором проницаемости. Синтетический пептидный ингибитор зонулина-1 (AT 1001 или ларазотид) в экспериментальном исследовании, при целиакии, снижал проницаемость кишечника и ограничивал развитие спонтанного колита [15].

В качестве перспективного фармакологического агента, нормализующего барьерную функцию кишечника при ВЗК, рассматривается ребамипид.

Laharie D, et al. (2006), на экспериментальной модели колита показали усиление эпителиального барьера дистальной части толстой кишки, увеличение пролиферации клеток мезентериальных лимфатических узлов и секреции IFN- $\gamma$  и ИЛ-12 при приеме ребамипида в клизмах. Тот факт, что улучшение барьерной функции отмечалось только в дистальном отделе толстой кишки, а не в слепой кишке, может свидетельствовать о местном механизме действия ребамипида, при подобном способе введения. По мнению авторов, механизм действия препарата на проницаемость эпителия, может быть связан с его способностью действовать как поглотитель цитокин-индуцированных гидроксильных радикалов, или как индуктор продукции PG. Этот эффект касается как интрацеллюлярной, так и межклеточной проницаемости [5, 6].

Miyata M, et al. (2005) изучали влияние ребамипида, в виде клизм, дважды в день в течение 12-недельного периода у пациентов со стероид-ре-

зистентным или зависимым ЯК. У 81,8% пациентов после завершения курса лечения была зарегистрирована ремиссия заболевания. Ogasawara N, et al. (2011) предполагают, что механизм действия ребамипида, при ВЗК, связан с его возможностями снижать экспрессию мРНК ТВК1, IRF3 и IRF7, индуцированную LPS/dsRNA, в эпителиальных клетках толстой кишки. Ребамипид может подавлять, также, путь TLR-ТВК1, что приводит к индукции IRF3/7 IFN- $\alpha/\beta$  и воспалительных факторов [9, 12].

Исследование Jang H, et al. (2018) подтверждают возможности ребамипида устранять дисфункцию кишечного барьера, продемонстрировав его потенциал на мышинной модели и линии эпителиальных клеток толстой кишки человека, при радиационном воздействии. При применении ребамипида, наблюдалось повышение экспрессии кислых и нейтральных муцинов и увеличение количества бокаловидных клеток на крипту, в толстой кишке. Кроме этого, в группах облучения на фоне назначения ребамипида — 200 мг и ребамипида — 400 мг, по сравнению с контрольной группой отмечено значительное увеличение зонулина-1, белка TJ. Ребамипид приводил к ингибированию воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , а также ингибированию ММП9 в облученной толстой кишке [5].

При МК терапевтическая тактика предлагает применение будесонида как препарата выбора (рекомендации AGA, 2016) [11]. РКИ и метаанализы подтверждают, что при МК будесонид в дозе

9 мг/сут. в течение 6-8 нед. эффективен в индукции как клинической, так и гистологической ремиссии [2]. В Кохрановском систематическом обзоре сообщается, что ОШ=12,32 для индукции и 8,82 для поддержания ответа при КК в течение 6 мес. с NNT 2. Аналогичные показатели ответа наблюдались при ЛК с ОШ=9 для индукции ответа и NNT 3,55. Клинический рецидив после отмены будесонида является типичным явлением и регистрируется в 40-81% случаев уже через 2 нед. после отмены препарата. Для поддерживающей терапии следует использовать самую низкую эффективную дозу будесонида [14].

В случаях, когда будесонид противопоказан, или лечение не дает результатов рекомендуется рассматривать лечение месалазином или субсалицилатом висмута. Лечение субсалицилатом висмута было связано с благоприятными клиническими исходами в небольшом открытом исследовании ЛК и КК. Ретроспективное исследование показало, что полный ответ отмечался у 53% пациентов и частичный ответ у 28% пациентов, принимавших три таблетки (262 мг каждая) салицилата висмута 3 раза/сут. Было отмечено, что терапия более эффективна у пациентов с минимальными проявлениями и в старшей возрастной группе. Небольшая выборка пациентов не позволяет оценить перспективы использования данного препарата [14]. Недостаточная эффективность, при МК, рассмотренных терапевтических подходов, наличие при этих страданиях СПЭП, делает обоснованным изучение возможностей цитопропротективной терапии.

#### Резюме

- Совокупные данные указывают на ключевую роль нарушений проницаемости кишечного барьера при ВЗК.
- Очевидно, что терапевтическая стратегия устранения СПЭП будет играть важную роль, в будущем лечении ЯК и БК.
- Возможности современной терапии в этом направлении весьма ограничены. Использование ребамипида в терапии ВЗК является обоснованной перспективой.
- Будесонид остается для МК рекомендованной терапией первой линии, однако лечение этим препаратом часто требует назначения поддерживающей терапии, и характеризуется высоким процентом рецидивов после отмены.
- Неудовлетворенность результатами лечения требует расширения подходов с учетом известных патогенетических механизмов.
- Поскольку экспериментальные и клинические исследования позволяют считать СПЭП важным, если не ведущим, звеном МК, перспективным направлением в терапии этих заболеваний могут стать лекарственные препараты, устраняющие СПЭП.

#### Литература/References

1. Barmeyer C, Fromm M, Schulzke JD. Active and passive involvement of claudins in the pathophysiology of intestinal inflammatory diseases. *Pflugers Arch.* 2017;469(1):15-26. doi:10.1007/s00424-016-1914-6.
2. Boland K, Nguyen GC. Microscopic Colitis: A Review of Collagenous and Lymphocytic Colitis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2017;13(11):671-7.
3. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. doi:10.1186/s12876-014-0189-7.
4. Chande N, Yatama NA, Bhanji T, et al. Interventions for treating lymphocytic colitis *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD006096. doi:10.1002/14651858.CD006096.pub4.
5. Jang H, Park S, Lee J, et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2018;33(4):878-86. doi:10.1111/jgh.14021.
6. Laharie D, Ménard S, Asencio C, et al. Effect of Rebamipide on the Colonic Barrier in Interleukin-10-Deficient Mice. *Digestive Diseases and Sciences.* 2006;52(1):84-92. doi:10.1007/s10620-006-9183-4.
7. Lechuga S, Ivanov AI. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: Quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1864(7):1183-94. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.03.007.
8. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke JD. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation.



- Tissue Barriers. 2015;3(1-2):e977176. doi:10.4161/21688370.2014.977176.
9. Miyata M, Kasugai K, Ishikawa T, et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2005;50 Suppl 1:S119-S123. doi:10.1007/s10620-005-2816-1.
  10. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;628157. doi:10.1155/2015/628157.
  11. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, et al. Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology.* 2016;150(1):242-6. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.008.
  12. Ogasawara N, Sasaki M, Itoh Y, et al. Rebamipide suppresses TLR-TBK1 signaling pathway resulting in regulating IRF3/7 and IFN- $\alpha/\beta$  reduction. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):154-60. doi:10.3164/jcfn.10-69.
  14. Shor J, Churrango G, Hosseini N, Marshall C. Management of microscopic colitis: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:111-20. doi:10.2147/CEG.S165047.
  15. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384.

### 9.5.7. Нормализация проницаемости слизистой ЖКТ и канцеропревенция

По данным ВОЗ онкологические страдания являются второй, по значимости, причиной смерти в мире, после ССЗ. Несмотря на прогресс в области скрининга, ранней диагностики и развития технологий лечения, достигнутый за последние несколько десятилетий, заболеваемость раком, особенно раком ЖКТ, далека от контроля и, как ожидается, будет расти во всем мире [1].

Онкологические заболевания ЖКТ входят в десятку важнейших и наиболее распространенных опухолевых страданий. В первую тройку, основных причин смерти от заболеваний ЖКТ, входят колоректальный рак, за которым следуют рак поджелудочной железы и печени [2]. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями пищеварительной системы связывают с увеличением продолжительности жизни населения, значительной распространенностью вирусных гепатитов, увеличением частоты ВЗК, таких как ЯК и БК, а также с изменением образа жизни и пищевых стереотипов [3].

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация с гастроинтестинальной онкопатологией делает актуальной разработку стратегий канцеропревенции [4]. Суть канцеропревенции или первичной онкопрофилактики заключается в активном раннем выявлении и адекватном лечении, так называемых, предраковых заболеваний ЖКТ, т.е. страданий, характеризующихся высоким потенциалом злокачественной трансформации [5].

Стратегия первичной профилактики включает несколько направлений канцеропреventивных мер, таких как изменение образа жизни, скрининг для выявления предраковых заболеваний, профилактические методы лечения, направленные на активное замедление или прерывание канцерогенеза. Лечебные тактики объединяются термином химиопрофилактика [6]. Именно химиопрофилактика, по мнению многих исследователей, является передовой стратегией в борьбе с раком и имеет первостепенное значение для снижения глобального бремени рака [7]. Данный

термин был впервые введен Sporn M в 1976г. Под химиопрофилактикой подразумевается использование нетоксичных химических веществ природного или синтетического происхождения для замедления, или обратного развития процессов канцерогенеза [8].

Наиболее изученным направлением профилактики рака желудка является терапия, направленная на эрадикацию *H. pylori* [9]. В Положении 20 Киотского Консенсуса отмечается, что эрадикация *H. pylori* уменьшает риск развития рака желудка. При этом, степень уменьшения риска рака желудка, зависит от наличия, тяжести и выраженности атрофических и диспластических изменений в СО, на момент проведения эрадикации. Важным, в практическом плане, является Положение 22, в котором подчеркивается, что эрадикация *H. pylori* не может полностью устранить риск рака желудка [10]. Показано, что, спустя год, после успешной эрадикации *H. pylori*, полная редукция воспалительных изменений СОЖ отмечалась только у 13,2% пациентов. Частичный регресс воспалительных изменений был характерен для 58,6% пациентов. В 28,2% случаев констатировано сохранение выраженных воспалительных изменений в СОЖ пациентов, которое поддерживается сохраняющейся повышенной проницаемостью с СОЖ [11].

В серии исследований показано, что ребамипид способствует повышению эффективности эрадикационной терапии и, тем самым, снижает риск развития рака желудка. Этот вывод базируется на следующих эффектах препарата [12-14].

- Ребамипид способствует ускорению рубцевания язв гастродуоденальной зоны.
- Улучшает переносимость эрадикационной терапии.
- Подавляет активность нейтрофилов и способствует снижению активности гастрита.
- Препятствует адгезии *H. pylori* — снижает риск реколонизации.
- Повышает эффективность эрадикационной терапии на 10%.

Как уже отмечалось ранее, в Киотском консенсусе подчеркивается, что успешная эрадикация *H. pylori* не полностью редуцирует риск развития рака желудка. Возможность применения ребамипида у пациентов с постхеликобактерным гастритом была изучена у 206 пациентов, которым проведена эрадикация *H. pylori* [15]. Из них, 169 пациентов, после успешной эрадикации, были рандомизированы в две группы: получавших ребамипид ( $n=82$ ) и контрольную группу ( $n=87$ ). Основными конечными точками были гистопатологические данные, оценивавшиеся, согласно Сиднейской системе, в начале исследования и через 1 год. Было установлено, что выраженность воспалительных изменений, в зоне малой кривизны тела желудка, была значительно и достоверно ниже, у пациентов, получавших ребамипид, по сравнению с контрольной группой ( $1,12 \pm 0,08$  vs  $1,35 \pm 0,08$ ;  $p=0,043$ ). Авторы сделали вывод, что применение ребамипида у пациентов с постхеликобактерным гастритом, может способствовать предотвращению развития рака желудка *de novo*, поскольку сохраняющееся воспаление, в области малой кривизны, после эрадикации *H. pylori*, является фактором риска развития метахронного рака желудка.

Кроме эрадикационной терапии, с целью определения возможности химиопрофилактики гастроинтестинальных раков, был изучен еще ряд лекарственных средств. Показан химиопрофилактический эффект такой группы НПВП, как селективные ингибиторы ЦОГ-2, однако их применение ограничивается НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы [16].

Низкодозовый аспирин не обладает кардиотоксическим действием и, как было установлено в РКИ, может предотвращать рецидив колоректального рака. Широкое применение аспирина, с целью химиопрофилактики колоректального рака, ограничивает возможность, при применении этого препарата, развития НЯ со стороны ЖКТ, в виде аспириновой индуцированных гастропатий и энтеропатий [17].

В последние годы было показано, что такой пероральный препарат, для лечения СД 2 типа, как метформин, безопасен и может предотвращать рецидив колоректального рака. Имеются также единичные работы, посвященные совместному применению с целью канцеропревенции нескольких препаратов, таких, например, как аспирин и метформин [18]. Однако недостаточное количество исследований с высоким уровнем доказательности пока не позволяет широко использовать метформин для целей первичной профилактики гастроинтестинальных раков.

Еще одним перспективным и многообещающим направлением канцеропревенции является пробиотическая терапия [19]. Показана эффектив-

ность пробиотиков для профилактики и лечения многих заболеваний ЖКТ, таких как СРК, ВЗК, инфекционная диарея, глютенная энтеропатия, *H. pylori* ассоциированные заболевания. В последние годы, в зоне внимания исследователей эффективности пробиотической терапии находится и рак толстой кишки. В качестве канцеропреventивных средств рассматриваются некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, обладающие пробиотическими свойствами [20]. Была доказана возможность использования пробиотиков и аутопробиотиков для обеспечения сбалансированного состава микробиоты и создания достаточной системы иммунологического надзора, как способа предотвращения рака. Однако, учитывая тот факт, что в кишечнике человека обитает  $>1000$  видов бактерий, необходимо провести дальнейшие исследования, с целью выделения пробиотических штаммов с высоким потенциалом предотвращения и лечения раковых заболеваний.

Еще одним, активно развивающимся, направлением канцеропревенции является цитопротективная терапия. Для этого существуют следующие теоретические предпосылки. Сигнальные и молекулярные механизмы, способствующие росту неопластов и злокачественных новообразований, включают передачу сигналов рецепторной тирозинкиназы, каскады воспалительных сигналов и некодирующие РНК, которые нарушают экспрессию и функцию ТЈ. Нарушения в системе ТЈ изменяет дальнейшую передачу сигналов, регулирующих важные клеточные события в эпителиальном гомеостазе, хроническом воспалении и раке [21]. Кроме того, нарушения в системе ТЈ, могут привести к повышенной проницаемости, способствующей БТ и люминальных антигенов, которые затем активируют передачу сигналов ИЛ-6/Stat3, что в дальнейшем может провоцировать развитие проканцерогенных процессов [22]. Было также продемонстрировано, что белки ТЈ и, особенно, клаудины, играют важную роль в пролиферации клеток и неопластической трансформации во время онкогенного роста. Не меньшее значение в онкогенезе придается ЈАМ, которые могут нарушать процессы апоптоза. Установлено, что ЈАМ-В был значительно активирован в клетках опухолей, по сравнению с соседними нормальными тканями, и его уровень был выше в опухолях высокой степени злокачественности, чем в опухолях низкой и средней степени злокачественности.

Установление этих молекулярных механизмов онкогенеза явилось теоретической базой для возникновения нового направления канцеропревенции: цитопротективной канцеропреventивной терапии. В качестве препарата, реализующего, в клинике, концепцию цитопротективной канцеропревенции, используется ребамипид.

Возможность применения ребамипида в качестве канцеропревентивного средства обусловлена его следующими фармакологическими особенностями [23–25].

1. Регуляция воспалительного ответа (хроническое воспаление рассматривается в качестве обязательного этапа канцерогенеза).

- Уменьшение адгезии нейтрофилов к эпителиальным клеткам за счет уменьшения синтеза молекул адгезии.

- Ингибирование активации нейтрофилов.

- Снижение активности макрофагов.

- Уменьшение активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-8). Этот цитокин способствует пролиферации и выживаемости раковых клеток.

- Нейтрализация свободных радикалов.

- Восстановление T<sub>J</sub>.

2. Уменьшение процессов атрофии и метаплазии.

- Уменьшение выраженности кишечной метаплазии.

- Уменьшение выраженности дисплазии легкой степени.

- Ребамипид стимулирует пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток тонкого кишечника и увеличивает синтез белков T<sub>J</sub>. Регуляция этого процесса осуществляется через активацию β-катенина.

- Ребамипид увеличивает экспрессию EGFR и рецептора к нему в СОЖ, тем самым способствует пролиферации клеток и реэпителизации, восстанавливает активность сигнального пути, способствующего обратимости атрофии клеток.

3. Подавление роста раковых клеток.

- Ребамипид подавляет экспрессию и активность фосфолипазы D (PLD) в раковых клетках желудка.

- PLD является сигнальным ферментом, при помощи которого при присоединении холина к фосфатидной кислоте синтезируется фосфатидилхолин (лецитин). Установлено, фосфатидная кислота увеличивает экспрессию генов, участвующих в канцерогенезе.

- Сверхэкспрессия PLD способствует инвазии опухолевых клеток и образованию метастазов.

- Обнаружено, что PLD активируется при различных видах рака, включая рак молочной железы, толстой кишки, желудка, почек и щитовидной железы.

- Ребамипид значительно снижает экспрессию сурвивина — антиапоптозного белка, сверхэкспрессирующегося в стволовых, прародительских и раковых клетках. При раке желудка повышенная и устойчивая экспрессия сурвивина обеспечивает прогрессирование опухоли и устойчивость к противораковым лекарственным средствам.

Говоря о клиническом применении ребамипида, в качестве канцеропревентивного средства,

необходимо отметить, что данное лекарственное средство было включено в объединенные европейские Рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений эпителия желудка, принятые в 2019г такими авторитетными организациями как Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE), Европейская группа по изучению *H. pylori* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group — EHMSG), Европейское общество патологии (European Society of Pathology — ESP) и Португальское общество гастроинтестинальной эндоскопии (Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva — SPED) [26].

Рекомендации о целесообразности использования ребамипида в программах канцеропревенции базировались на результатах ряда исследований. Прежде всего, это общенациональное популяционное ретроспективное когортное исследование, завершившееся в Корее в 2018г [27]. В течение 2 лет, под наблюдением находилось 45,5 тыс. пациентов, подвергшихся трансэндоскопическим оперативным вмешательствам по поводу неоплазий желудка. Сравнивалась эффективность высокодозовых и стандартных режимов приема ребамипида. Разграничение между группами наблюдения осуществлялось в зависимости от суммарной курсовой дозы. Важнейшие результаты исследователи сформулировали следующим образом:

- Прием 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 >98%.

- Выявлена дозозависимость канцеропревентивного действия ребамипида.

- Исследователи не отметили влияния высоких доз ребамипида на частоту НЯ.

Ценность и доказательность этих выводов обусловлена фармакоэпидемиологическим характером исследования.

Представляют также интерес исследования, посвященные применению ребамипида при пищевом Барретта. В, опубликованных в 2020г, Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дается следующее определение пищевода Барретта. Пищевод Барретта — замещение плоского эпителия железистым цилиндрическим метаплазированным в СО дистального отдела пищевода, выявляемое при эндоскопическом исследовании, подтвержденное наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, и в ряде случаев повышающее риск

развития аденокарциномы пищевода [28]. Следует учитывать, что большинство пациентов (>90%) с пищеводом Барретта умирают от других причин, нежели аденокарцинома пищевода. Вероятность развития данного страдания зависит от наличия и характера дисплазии. Так, при отсутствии дисплазии вероятность развития рака не превышает 0,2-0,5% в год. При наличии дисплазии низкой степени — 0,7; в год. И у больных с дисплазией высокой степени — 7% в год.

Имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о канцеропротективных эффектах ребамипида при пищеводном Барретта. Так, в исследовании Kohata Y, et al. (2015) на экспериментальной модели пищевода Барретта

у крыс показано, что ребамипид предотвращает развитие неоплазий в пищеводе [23]. В, уже цитированных, Рекомендациях российской гастроэнтерологической ассоциации, по диагностике и лечению ГЭРБ, на основании анализа имеющихся клинических исследований, отмечается целесообразность включения ребамипида в канцеропреентивные меры, у пациентов с пищеводом Барретта. Ребамипид может служить альтернативой аспирину или НПВП, поскольку в Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов, опубликованных в 2015г, отмечается, что эти препараты не следует регулярно назначать пациентам с пищеводом Барретта в качестве противоопухолевой стратегии.

#### Резюме

- Актуальность разработки канцеропреентивных стратегий обусловлена широкой распространенностью и высокой клинической значимостью злокачественных новообразований пищеварительной системы.
- Важным компонентом этих стратегий является канцеропреентивная химиотерапия.
- В качестве средств такой химиотерапии рассматриваются селективные НПВП, низкодозовый аспирин, метформин и пробиотики.
- Одним, из наиболее перспективных, направлений в первичной и вторичной профилактике злокачественных новообразований гастроинтестинальной системы, является цитопротективная канцеропреентивная, осуществляемая с помощью такого лекарственного средства, как ребамипид.

## Литература/References

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335-49.e15. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.068.
2. Filho A, Bray F, Charvat H, et al. The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiol*. 2020;69:101802. doi:10.1016/j.canep.2020.101802.
3. Krstic M, Mijac D, Markovic A, Milosavljević T. General Aspects of Primary Cancer Prevention. *Dig Dis*. 2019;37(5):406-15. doi:10.1159/000497191.
4. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18:e472-82. doi:10.1016/S1470-2045(17)0536-3.
5. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1:e12518. doi:10.1111/hel.12518.
6. Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci*. 2019;110(10):3018-26. doi:10.1111/cas.14149.
7. Shams A, Haug U. Strategies for prevention of gastrointestinal cancers in developing countries: a systematic review. *J Glob Health*. 2017;7(2):020405. doi:10.7189/jogh.07.020405.
8. Sporn MB. The war on cancer. *Lancet*. 1996;347(9012):1377-81. doi:10.1016/s0140-6736(96)91015-6.
9. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
10. Sugano K, Tack J, Kuipers E, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252.
11. Livzan MA, Mozgovoy SI, Kononov AV. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*-simple traces or serious consequences? The attending physician: Medical scientific and practical Journal. 2011;(7):7-9. (In Russ.) Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач: Медицинский научно-практический журнал*. 2011;(7):7-9.
12. Simanenkov VI, Bakulina NV, Fil TS., Khubieva A.H. Evaluation of the effectiveness of *H. pylori* eradication when adding the cytoprotective drug rebamipid to the treatment regimen: results of the BASTION study. *Pharmateca*. 2017;s5:65-71. (In Russ.) Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека*. 2017;s5:65-71.
13. Andreev DN, Mayev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of rebamipid in the triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27-32. (In Russ.) Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32. doi:10.26442/terarkh201890827-32.
14. Harada N, Hanada K, Minami M. Role of gut microbiota in sex- and diet-dependent metabolic disorders that lead to early mortality of androgen receptor-deficient male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(4):E525-E537. doi:10.1152/ajpendo.00461.2019.

15. 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;35:665-73. doi:10.1007/s40261-015-0329-z.
16. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016 Jan;111(1):30-50; quiz 51. doi:10.1038/ajg.2015.322.
17. Kamada T, Sato M., Tokutomi T. Rebamipide Improves Chronic Inflammation in the Lesser Curvature of the Corpus after *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter Study. *Biomed Res Int.* 2015;865146. doi:10.1155/2015/865146.
18. Svyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Rebamipide application prospects in gastroenterology and beyond. *Therapeutic Archive.* 2020;92(2):104-11. (In Russ.) Звяглова М. Ю., Князев О. В., Парфенов А. И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11. doi:10.26442/00403660.2020.02.000569.
19. Kich D, Vincenzi A, Majolo F, et al. Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. *Nutr Hosp.* 2016;33(6):1430-7. doi:10.20960/nh.806.
20. Ivashkin VT, Alekseyeva OP, Baranovsky AYU, et al. The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 for *Helicobacter pylori* eradication therapy (Review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):33-38. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Алексеева О. П., Барановский А. Ю. и др. Значение *lactobacillus reuteri* dsmz17648 в эрадикационной терапии инфекции *helicobacter pylori* (обзор литературы и резолюция экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):33-8.
21. Zeisel M, Dhawan P, Baumert T. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease. *Gut.* 2019;68(3):547-61. doi:10.1136/gutjnl-2018-316906.
22. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda M. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(9):564-80. doi:10.1038/nrm.2016.80.
23. Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, et al. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2654-61. doi:10.1007/s10620-015-3662-4.
24. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical recommendations. Scientific and practical rheumatology.* 2018;56:1-29. (In Russ.) Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология.* 2018;56:1-29. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29.
25. Han X, Jiang K, Wang B, et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Randomized Controlled Trial. Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665-73. doi:10.1007/s40261-015-0329-z.
26. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(04):365-88. doi:10.1055/a-0859-1883.
27. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion.* 2019;100(4):221-8. doi:10.1159/000495288.
28. Sheveleva MA, Slepikh LA. The role of chronic gastritis in the occurrence of gastric cancer. Health is the basis of human potential-problems and ways to solve them. 2013;8(1):456-8. (In Russ.) Шевелева М. А., Слепых Л. А. Роль хронического гастрита в возникновении рака желудка. *Здоровье — основа человеческого потенциала — проблемы и пути их решения.* 2013;8(1):456-8.

### 9.5.8. Перспективы применения ребамипида при хронических заболеваниях печени

Термин “ось кишечник-печень” появился вследствие анатомического и функционального взаимодействия ЖКТ с печенью. Эта тесная связь проявляется уже в эмбриогенезе их общим происхождением из энтодермы передней части первичной кишки [1]. Важно отметить, что нарушения со стороны кишечного барьера и микробиоты, по всей видимости, играют ключевую роль в повреждении печени и его прогрессировании. В настоящее время в литературе все больше данных о ключевой роли кишечной микробиоты и ее взаимодействия со СО кишечника в развитии стеатоза, воспаления и фиброза печени [2, 3].

Новое и перспективное направление в лечении заболеваний печени — воздействие на кишечный барьер, в т.ч. — на межклеточные ТЈ для предотвращения БТ. В этом аспекте следует уделить внимание молекуле ребамипида, которая представляет собой производное хинолинов. Применительно к заболеваниям печени представляют интерес следующие механизмы действия ребамипида:

- 1) индукция синтеза PGE2 и I2 в СО ЖКТ;
- 2) улучшение кровотока в стенках ЖКТ;
- 3) подавление повышенной проницаемости СО ЖКТ за счет снижения проницаемости клеток эпителия для агрессивных факторов и восстановления ТЈ путём поддержания экспрессии белков акклюдиинов и клаудинов;
- 4) выведение свободных радикалов;
- 5) противовоспалительное действие;
- 6) повышение секреции желудочной слизи на фоне применения ребамипида при эрозивно-язвенных изменениях СО тонкой кишки, уменьшалось количество патогенных *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae* [4].

Терапевтические возможности ребамипида изучались в ряде экспериментальных исследований, с повреждением ткани печени. В экспериментальной работе Zakaria S и El-Sisi A [5] исследовались потенциальные эффекты ребамипида на развитие фиброза печени, который вызывался четыреххлористым углеродом (CCl4). Животные (крысы Wistar) получали внутривентрально инъекции CCl4 (0,45 мл/кг (0,72 г CCl4/кг)) в течение 4-х нед. Часть крыс, на которых воздействовали CCl4, также получали ребамипид в дозе 60 или 100 мг/кг.

Через 24 ч, после окончания введения веществ, прямым путем оценивались функция печени и оксидативный стресс. Степень фиброза печени определялась с использованием двух маркеров, гиалуроновой кислоты и про-коллагена-III (Prcol-III). Изолированная ткань печени подвергалась гистологическому исследованию. В ней изучалось содержание ИЛ-10 и PGE2. Результаты показали, что лечение ребамипидом значительно подавляло индуцированное СС14 повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, а также уменьшало вызванный им оксидативный стресс. Исследование маркеров фиброза выявило тот факт, что любая доза ребамипида снижала уровни Prcol-III и гиалуроновой кислоты, которые были повышены за счет действия СС14. Основываясь на этих находках, можно сделать вывод, что ребамипид способен замедлить развитие фиброза печени, индуцированного СС14, и этот эффект частично может быть опосредован через PGE2 и ИЛ-10 в самой печени.

NO, генерирующийся из индуцибельной eNOS во время повреждения печени, как сообщается, вносит свой вклад в цитопротекцию или поражение клеток. Ребамипид оказывает протективный эффект при повреждении различных тканей и органов. Тем не менее, пока неизвестно, вовлечен ли ребамипид в регуляцию генной экспрессии eNOS при патологических состояниях. В работе Tokuhara K, et al. [6] исследовалось влияет ли ребамипид на индукцию eNOS в гепатоцитах при воздействии на них провоспалительного цитокина. Первично культивируемые гепатоциты крыс обрабатывались ИЛ-1 $\beta$ , в присутствии, или в отсутствие ребамипида. Профилактическое назначение ребамипида привело к положительной регуляции индукции eNOS ИЛ-1 $\beta$ , последовавшей за повышением продукции NO. Ребамипид усиливал деградацию I $\kappa$ B $\alpha$  и активацию NF- $\kappa$ B. Более того, ребамипид супериндуцировал положительную регуляцию рецептора ИЛ-1RI, который необходим для индукции eNOS в дополнение к пути I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B. Эксперименты показали, что ребамипид повышает транскрипцию промотера eNOS и стабильность eNOS mRNA. В последнем случае, ребамипид повышает антисмысловой транскрипт, соответствующий 3'-UTR eNOS mRNA, который стабилизирует eNOS mRNA взаимодействуя с 3'-UTR и РНК-связывающими белками. Эти находки демонстрируют, что ребамипид положительно регулирует eNOS с помощью активации промотера eNOS через NF- $\kappa$ B, и посредством стабилизации своей mRNA, предположительно через супериндукцию ИЛ-1RI и антисмысловой транскрипт.

В работе Hong KW, et al. [7] был исследован эффект ребамипида на повреждение печени в жи-

вотной модели (крысы), которое было связано с циркуляторным шоком, индуцированным бактериальным эндотоксином (ЛПС *E. coli*). Эндотоксемия в течение 6 ч привела к 5,9-кратному повышению сывороточного уровня нитрита ( $P < 0,05$ ), со значительном ростом сывороточных уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. Ребамипид (100 мг/кг, перорально в течение 5 дней) существенно снижал сывороточную активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы, но не влиял на уровень нитрита в сыворотке крови. Активность миелопероксидазы в печени у крыс с эндотоксемией была значительно (в 2-4 раза ( $P < 0,05$ )) повышена, и также выражено ингибировалась ребамипидом. При инъекции ЛПС уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке достиг пикового значения через 1 ч (с  $167,4 \pm 20,0$  до  $1570,0 \pm 100,0$  пг/мл) и затем быстро снизился. При профилактическом введении ребамипида (100 мг/кг 5 дней) повышение уровня ФНО- $\alpha$  через 1 ч было значительно более низким. Это позволяет предположить, что ребамипид обладает выраженным протективным эффектом при повреждении печени, индуцированном ЛПС, посредством подавления активации нейтрофилов и продукции ФНО- $\alpha$ .

В работе Lee SM и Kim KH [8] изучалась связь между окислением липидов, изменениями в секреторной функции печени и микросомальной функцией во время ишемии/реперфузии печени. Крысам предварительно вводились свободные радикальные антиоксиданты, перед созданием 60-минутной ишемии печени и последующих 1-5 ч реперфузии. При ишемии/реперфузии сывороточные уровни аминотрансфераз и микросомальное окисление липидов были значительно повышены. Это повышение эффективно снижалось при применении ребамипида,  $\alpha$ -токоферола или аллопуринола. Ток желчи и выброс холата при ишемии/реперфузии были значительно снижены, что восстанавливалось при применении ребамипида. Активность NADPH-цитохром P450 редуктазы и содержание цитохрома P450 при ишемии/реперфузии были снижены. Ребамипид предотвращал снижение активности NADPH-цитохром P450 редуктазы, но практически не оказывал эффекта на содержание цитохрома P450. Полученные результаты позволяют предположить, что ишемия/реперфузия уменьшает секреторную функцию печени и микросомальную функцию за счет повышения окисления липидов, а ребамипид позитивно влияет на эти изменения, посредством своей активности как антиоксиданта.

Недавно проведенный метаанализ показал возможную связь между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП у взрослых [9, 10]. *H. pylori*, вероятно, способствует развитию метаболических вари-

ций, которые расцениваются как факторы риска НАЖБП, включающие инсулинорезистентность, системное воспаление и дислипидемию. Более того, присутствие *H. pylori* может индуцировать развитие атрофии СОЖ со снижением его кислотообразующей функции, что предрасполагает к избыточному бактериальному росту в тонком кишечнике (СИБР), развитию СПЭП и транслокации эндотоксина в порталный кровоток. Недавнее когортное исследование 17028 взрослых без НАЖБП на момент первичного осмотра показа-

ло выраженную самостоятельную связь инфекции *H. pylori* с развитием НАЖБП, вне зависимости от традиционных факторов риска [11]. Однако в другом исследовании с включением 3663 взрослых были показаны обратные результаты без выраженной корреляции [12]. Эти противоречивые результаты требуют проведения широких лонгитудинальных исследований. В данном аспекте интересна антихеликобактерная активность ребамипида, что было показано в 2019г в работе российских ученых [13].

#### Резюме

- Суммируя эти данные, констатировать, что дисбиотические нарушения могут приводить к повреждению кишечного эпителия и развитию СПЭП.
- Это сопровождается БТ и патогенным влиянием на печень бактериальных ЛПС, что запускает провоспалительный цитокиновый каскад и приводит к формированию инсулинорезистентности.
- Перспективы применения ребамипида, у пациентов с заболеваниями печени, связаны с его способностью редуцировать СПЭП и предотвращать патогенное влияние БТ на печень.
- Требуется изучения и возможность позитивного гепатотропного действия ребамипида, которое может быть связано с наличием у него противовоспалительного и антиоксидантного эффектов.

#### Литература/References

1. Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu. Rev. Cell Dev.* 2009;25:221-51. doi:10.1146/annurev.cellbio.042308.113344.
2. Paoletta G, Mandato C, Pierrri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: Their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:15518-31. doi:10.3748/wjg.v20.i42.15518.
3. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49:1877-87. doi:10.1002/hep.22848.
4. Kurata S, Nakashima T, Osaki T, et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(1):20-7. doi:10.3164/jcbs.14-67.
5. Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol.* 2016;13(4):453-62. doi:10.3109/1547691X.2015.1128022.
6. Tokuhara K, Hamada Y, Tanaka H, et al. Rebamipide, anti-gastric ulcer drug, up-regulates the induction of iNOS in proinflammatory cytokine-stimulated hepatocytes. *Nitric Oxide.* 2008;18(1):28-36.
7. Hong KW, Kim KE, Rhim BY, et al. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9 Suppl):154S-159S.
8. Lee SM, Kim KH. Rebamipide ameliorates hepatic dysfunction induced by ischemia/reperfusion in rats. *Eur J Pharmacol.* 1995;294(1):41-6.
9. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatana P, et al. *Helicobacter pylori* and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018;52(5):386-91. doi:10.1097/MCG.0000000000000784.
10. Chen CX, Mao YS, Foster P, et al. Possible association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017;42:295-301. doi:10.1139/apnm-2016-0499.
11. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2017;52(11):1201-10. doi:10.1016/S0016-5085(17)32414-9.
12. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016;22:2592-600. doi:10.3748/wjg.v22.i8.2592.
13. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Ter Arkh.* 2018;90(8):27-32. doi:10.26442/terarkh201890827-32.

#### 9.5.9. Возможности цитопротективной терапии при СПЭП и связанной с ним патологии сердечно-сосудистой системы

В последние годы, появляется всё больше данных, указывающих на то, что нарушение барьерной функции кишечника может играть значительную роль и в развитии ССЗ, таких как АГ, ХСН, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз. О повышенной проницаемости СО кишечника свидетельству-

ет обнаружение в крови эндотоксинов, в частности ЛПС грамотрицательных бактерий, антител к антифлагеллину и антилипиду А и повышение уровня провоспалительных цитокинов. В качестве потенциальных маркёров повышенной кишечной проницаемости также рассматривают зонулин, триметилламин и ТМАО.

Повышенный уровень зонулина при АГ выявлен в небольшом исследовании [1]. У 22 больных

АГ уровень зонулина в крови составил  $42,6 \pm 2,7$  нг/мл, САД  $155,8 \pm 3,4$  мм рт.ст. и у 18 здоровых добровольцев —  $28,4 \pm 2,1$  нг/мл ( $p=0,0002$ ), САД  $121,1 \pm 1,5$  мм рт.ст. При этом, данный показатель прямо коррелировал с величиной САД ( $R^2=0,53$ ;  $p<0,001$ ). Помимо этого, у больных АГ отмечено повышение экспрессии провоспалительных Th17 в кишечнике, что также может указывать на наличие СПЭП.

В этой же работе, на основании изучения состава кишечной микробиоты, было показано, что микробиота и бактериальные метаболиты, такие как бутират, могут рассматриваться в качестве механизмов, связывающих проницаемость барьера СО кишечника и высокое САД. Установлено, что между способностью бактерий продуцировать бутират и уровнем САД имеется обратная взаимосвязь, а представленность бактерий, способных его продуцировать, оказалась ниже у больных АГ. Так, представленность родов *Rosebria* и *Eubacterium* у пациентов с АГ составила всего 49–67% от таковой у здоровых лиц. Эта находка была подтверждена измерением уровня бутирата в крови, который оказался значительно ниже у больных АГ. Дополнительно в экспериментах на мышах было показано, что введение бутирата мышам с АГ, развившейся в результате длительной инфузии ангиотензина II, на протяжении 4 нед., снижает уровень среднего АД с  $147,3 \pm 6,2$  до  $122,9 \pm 7,0$  мм рт.ст. Полученные результаты указывают на то, что повышенная проницаемость СО кишечника и изменение состава кишечной микробиоты могут быть как одним из звеньев патогенеза АГ, так и “точкой приложения” при лечении пациентов с АГ.

Установлено, что у больных ХСН в кишечнике присутствует патогенная микрофлора и имеется СПЭП, который коррелирует с тяжестью заболевания, выраженностью венозного застоя крови и воспалительных реакций [2]. Транслокация кишечной микрофлоры и/или её токсинов из кишечника в кровотоки рассматривается как возможный триггер системного воспаления при ХСН [2]. Ряд данных [3, 4] указывают на то, что при ХСН запускается порочный круг — в результате нарушения нормального сосудистого барьера увеличиваются концентрация ЛПС в крови и выраженность системного вялотекущего воспаления, которое в свою очередь усугубляет течение ХСН.

Активно обсуждается роль синтезируемого некоторыми бактериями триметиламина и его оксида в развитии атеросклероза и других ССЗ [5]. ТМАО образуется в печени из триметиламина, который является продуктом переработки L-карнитина, холина, бетаина и лецитина кишечной микробиотой. В исследованиях *in vivo* было обнаружено, что концентрация в крови триметиламина и ТМАО зависит не только от представленности микроорга-

низмов, способных продуцировать триметиламин, но и от степени проницаемости кишечного барьера [6]. Так, например, развитие АГ у модельных животных происходит именно на фоне СПЭП для триметиламина [7].

Результаты метаанализа 19 проспективных исследований ( $n=19256$ ) демонстрируют, что повышенный уровень ТМАО ассоциируется с увеличением риска МАСЕ и смерти от любых причин. У лиц с повышенным уровнем ТМАО риск МАСЕ оказался выше на 62% (ОР 1,62; 95% ДИ 1,45–1,80), а риск смерти от любых причин — выше на 63% (ОР 1,63; 95% ДИ 1,36–1,95), чем у участников с низким содержанием ТМАО [8].

Недавно были получены данные о стимуляции и прогрессировании атеросклероза на фоне воздействия ЛПС бактерий. Так, в одной из работ, продемонстрирована миграция ЛПС *E. coli* в атеросклеротические бляшки сонных артерий [9]. У пациентов с атеросклерозом ( $n=10$ ) содержание в крови ЛПС ( $79,0 \pm 10,7$  vs  $43,5 \pm 11,9$  пг/мл;  $p<0,001$ ) и зонулина ( $4,5 \pm 0,7$  vs  $2,2 \pm 1,1$  нг/мл;  $p<0,001$ ) оказалось значительно выше, чем в группе контроля ( $n=15$ ). Кроме того, уровень циркулирующего ЛПС коррелировал с содержанием зонулина ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ) и растворимых TLR4 ( $r=0,490$ ;  $p<0,05$ ). Концентрация ЛПС в атеросклеротических бляшках сонных артерий составила  $42,3 \pm 8,0$  пг/мл и, в значительной степени, коррелировала с уровнем циркулирующего ЛПС ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ). При этом, концентрация ЛПС в крови, аналогичная таковой, обнаруженной в атеросклеротической бляшке, приводила к дозозависимой активации TLR4 в сонных артериях, запуская тем самым каскад воспалительных реакций. Иммуногистохимический анализ атеросклеротических бляшек, после эндартерэктомии, обнаружил иммунореактивность к антителам ЛПС *E. coli* во всех 10 образцах сонных артерий.

Повышенная кишечная проницаемость может приводить к возникновению ЭД, являющейся одним из важнейших звеньев патогенеза многих ССЗ. Как уже было показано в Главе 1, эндотелий — это непрерывный монослой плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов и являющийся барьером между кровеносным руслом и стенкой сосуда. Помимо барьерной, эндотелий выполняет ряд важных функций: участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, клеточного и гуморального иммунного ответа, миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, синтеза про- и противовоспалительных факторов, поддерживает анатомическое строение сосудов. Эндотоксины бактерий, проникающие в кровотоки вследствие повышенной кишечной проницаемости, оказывают повреждающее воздействие на эн-



дотелий сосудов, в результате чего нарушается его нормальное функционирование и возникает ЭД. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ЭПК или клетки-предшественники играют решающую роль в восстановлении повреждений эндотелия и поддержании эндотелиальной функции. При повреждении сосудов они могут мобилизоваться из костного мозга в кровотоки и дифференцироваться в эндотелиальные клетки, на повреждённых участках.

В одном из исследований [10] показано, что повышенный уровень ТМАО не только ускоряет развитие атеросклероза и провоцирует воспаление, но и вызывает изменения количества и функции ЭПК, что способствует ЭД. В этом испытании участвовали пациенты со стабильной стенокардией ( $n=81$ ; медиана возраста 68 лет; 69% мужчин), у которых оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и содержание в крови ТМАО, циркулирующих ЭПК, СРБ и ИЛ-1 $\beta$ . За время наблюдения (медиана 1,5 года) было зафиксировано 16 (19,8%) случаев МАСЕ. Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что у больных с высоким уровнем ТМАО ( $n=41$ ) выживаемость, без неблагоприятных событий, оказалась ниже ( $p=0,004$ ), по сравнению с пациентами с низким содержанием ТМАО ( $n=40$ ). В то же время, выживаемость пациентов с низкими и высокими значениями ЭЗВД ( $p=0,105$ ) и высоким и низким уровнем циркулирующих ЭПК ( $p=0,923$ ) существенно не различалась.

Содержание в крови ТМАО положительно коррелировало с уровнем СРБ ( $r=0,28$ ;  $p=0,013$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,33$ ;  $p=0,003$ ) и отрицательно — с уровнем циркулирующих ЭПК ( $r=-0,26$ ,  $p=0,019$  для клеток CD34+KDR+;  $r=-0,25$ ,  $p=0,028$  для клеток CD34+KDR+CD133+) и значениями ЭЗВД ( $r=-0,38$ ;  $p=0,001$ ). В свою очередь, значения ЭЗВД положительно коррелировали с уровнем циркулирующих ЭПК ( $r=0,31$ ,  $p=0,005$  для клеток CD34+KDR+;  $r=0,28$ ,  $p=0,013$  для клеток CD34+KDR+CD133+) и отрицательно — с концентрацией СРБ ( $r=-0,45$ ;  $p<0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r=-0,55$ ;  $p<0,001$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что низкое содержание циркулирующих ЭПК и высокое — ИЛ-1 $\beta$  и ТМАО, являются независимыми предикторами ЭД.

Таким образом, в этой работе получены доказательства того, что у пациентов со стабильной стенокардией повышенный уровень ТМАО, возникающий вследствие СПЭП, является одним из независимых предикторов ЭД и ассоциируется с уменьшением количества циркулирующих ЭПК и увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, а повышенная кишечная проницаемость может быть одним из ключевых механизмов развития ЭД при ССЗ.

Роль ЭД в возникновении и прогрессировании ССЗ в настоящее время считается доказанной, при этом, сама она уже давно является “мишенью” при лечении различной сердечно-сосудистой патологии. Известно несколько групп лекарственных средств, оказывающих благоприятное действие на функцию эндотелия: статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, нитраты, синтетические аналоги PG, АСК. Имеются веские основания полагать, что в этот список целесообразно включить и такой универсальный цитопротектор как ребамипид. В пользу потенциальной эффективности ребамипида, при ЭД, также свидетельствует наличие у него антиоксидантного и противовоспалительного действия, однако это пока только предположение, для подтверждения которого необходимы дальнейшие клинические исследования. В свою очередь, возможное воздействие на повышенную проницаемость эндотелия можно рассматривать, как многообещающий подход для предотвращения повреждения сосудов во время воспаления и атерогенеза [11].

Поскольку ребамипид устраняет повышенную кишечную проницаемость и восстанавливает целостность защитного барьера кишечника, уместно предположить, что его применение могло бы замедлить или даже предотвратить атеросклеротическое поражение артерий. Подобная гипотеза была проверена в корейском экспериментальном исследовании [12], в котором, для индуцирования атеросклероза, мышей с дефицитом аполипопротеина Е (АпоЕ) кормили “западной диетой”. В течение 8 нед. мышам, перорально, вводили ребамипид в дозе 100 мг/кг/сут. или статинов в дозе 25 мг/кг/сут. (положительный контроль). В третьей группе экспериментальные животные получали лишь пищевую нагрузку (отрицательный контроль). Гистологическое исследование образцов аорты показало, что терапия ребамипидом или статином уменьшает образование атеросклеротических бляшек, по сравнению с негативным контролем. Для количественной оценки эффектов ребамипида и статинов рассчитывали площадь атеросклеротического поражения, которая оказалась меньше по сравнению с негативным контролем, причём ребамипид проявлял больший антиатеросклеротический эффект, чем статины.

По сравнению с негативным контролем, применение ребамипида приводило к снижению уровней аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови АпоЕ-дефицитных мышей, что свидетельствует о его потенциальном гиполлипидемическом действии. Способность ребамипида регулировать липидный метаболизм также исследовали *in vitro*, для чего культуру клеток моноцитов человека THP-1 обрабатывали ребамипидом в концен-

трации 100, 250, 500 и 1000 мкМ в присутствии липопротеинов низкой плотности. Было установлено, что ребамипид ингибирует накопление липидных капель и образование пенистых клеток дозозависимым способом. В совокупности эти данные указывают на то, что ребамипид обладает потенциалом контролировать липидный метаболизм.

Иммуногистохимический анализ *in vitro* продемонстрировал значительное подавление экспрессии ИЛ-17 и VCAM-1 и повышение экспрессии Foxp3 у мышей, получавших ребамипид, по сравнению с контролем. Регуляторное действие ребамипида на провоспалительные цитокины также было подтверждено *ex vivo*. С этой целью спленоциты мышей стимулировали ЛПС в течение 72 ч, а затем обрабатывали ребамипидом в дозе 20 или 100 мкМ. Результаты показали, что по сравнению с контролем ребамипид снижал экспрессию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6.

Влияние ребамипида на баланс между Th17 и регуляторными Т-клетками (Treg) также исследовали *ex vivo*, для чего спленоциты АпоЕ-дефицитных мышей обрабатывали ребамипидом или ста-

тином (положительный контроль). Конфокальная микроскопия показала, что, по сравнению с негативным контролем, у АпоЕ-дефицитных мышей с атеросклерозом экспрессия Th17 увеличивалась, а Treg, напротив, снижалась. Лечение ребамипидом или статином приводило к снижению популяции Th17 и увеличению — Treg, что в итоге увеличивало соотношение Treg/Th17 и свидетельствовало не только о регуляторном, но и противовоспалительном действии ребамипида.

Таким образом, в данной работе было установлено, что ребамипид замедляет развитие атеросклероза у АпоЕ-дефицитных мышей посредством контроля баланса между Th17 и Treg, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, а также ингибирует образование липидных капель *in vitro* и контролирует липидный метаболизм *in vivo*. Полученные результаты открывают перспективы для применения ребамипида в кардиологической практике с целью замедления или предотвращения развития и прогрессирования атеросклеротического поражения артерий.

#### Резюме

- Исследования последних лет свидетельствуют о том, что одним из значимых механизмов развития ССЗ может быть СПЭП.
- Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что устранение/снижение повышенной кишечной проницаемости может стать самостоятельной целью в лечении и профилактике ССЗ. Для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие клинические исследования.
- Имеются основания считать, что влияние ребамипида на СПЭП и ЭД создает предпосылки, для его широкого использования в кардиологической практике.

#### Литература/References

1. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701-18. doi:10.1042/CS20180087.
2. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-7. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
3. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):80-5. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
4. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J*. 2014;35(7):426-30. doi:10.1093/eurheartj/ehd271.
5. Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2343-50. doi:10.1111/jcmm.14195.
6. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, et al. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition*. 2018;54:33-9. doi:10.1016/j.nut.2018.03.004.
7. Jaworska K, Huc T, Samborowska E, et al. Hypertension in rats is associated with an increased permeability of the colon to TMA, a gut bacteria metabolite. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189310. doi:10.1371/journal.pone.0189310.
8. Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.116.004947.
9. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2018;8(1):3598. doi:10.1038/s41598-018-22076-4.
10. Chou RH, Chen CY, Chen IC, et al. Trimethylamine N-Oxide, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Endothelial Function in Patients with Stable Angina. *Sci Rep*. 2019;9(1):4249. doi:10.1038/s41598-019-40638-y.
11. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors — a review. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):35-52. doi:10.1093/cvr/cvx226.
12. Jhun J, Kwon JE, Kim SY, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171674. doi:10.1371/journal.pone.0171674.

## Заключение

Завершая изложение основных материалов Консенсуса, хочется вспомнить слова Экклезиаста из Ветхого Завета, написанные более чем 2 тыс. лет тому назад: “Время разбрасывать камни и время собирать камни”.

Имеется много толкований этой фразы, но, применительно к теме данного Консенсуса, ее можно интерпретировать следующим образом. Вторая половина XX в в медицине — время углубляющейся специализации и дифференциации медицинских дисциплин (время “разбрасывать камни”). Нарастание этих процессов было связано с лавинообразным ростом объемов специализированной информации и внедрением в практическое здравоохранение новых, высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Необходимость их освоения и применения в практической деятельности неизбежно влекла за собой все более узкую специализацию клиницистов. При всей неизбежности этих тенденций, они облигатно нарушали целостное восприятие пациента. Однако, в связи с увеличением удельного веса больных с коморбидной патологией, проблемы интегрального анализа их состояния и поиски механизмов коморбидности в последние два десятилетия приобрели особую актуальность. Другими словами, с нашей точки зрения, наступило “время собирать камни”.

Внутриорганные, межорганные и межсистемные механизмы, лежащие в основе коморбидной патологии, были нами достаточно детально рассмотрены в Клинических рекомендациях, опубликованных в 2017 и 2019 гг. При их анализе наше внимание привлекли нарушения эпителиальной проницаемости, которые во многих случаях играли ключевую роль в формировании коморбидной патологии. Возникло предположение, что детальный анализ их роли в клинической практике будет иметь не только теоретическое значение, но и позволит оптимизировать терапию пациентов с коморбидной патологией. Так возникла идея разработки Консенсуса, посвященного клиническим аспектам СПЭП.

Принятие в медицине консенсусных документов всегда нелегкая задача. При мультидисциплинарном принципе создания Консенсуса задача становится вдвойне сложной. Каждая клиническая специальность и каждый эксперт оперируют своим понятийным и лингвистическим аппаратом, и, при использовании одного и того же термина, смысловая нагрузка может различаться. Следует признать, что, несмотря на все усилия группы координаторов, вышеописанные проблемы полностью устранить нам пока не удалось. Вероятно, требуются дальнейшие усилия медицинского сообщества по формированию

терминологического аппарата СПЭП. Тем не менее, совместная работа над Консенсусом, проведенные обсуждения и поиски разумных компромиссов, во многом, сблизил позиции членов Экспертной группы и позволили создать, как мы надеемся, целостный документ.

Вероятно, имеет смысл кратко суммировать материалы, приводимые в отдельных главах и разделах Консенсуса. Первая глава была посвящена анализу механизмов формирования СПЭП. Были проанализированы особенности функционирования систем защиты эпителиальных тканей. Особое внимание было уделено комплексу TJ и роли воспаления. Несомненный интерес представляют данные о наличии общих механизмов изменений в TJ эпителия слизистых и в эндотелии. Вероятно, дискуссии о правомерности полной интеграции концепции ЭД в парадигму СПЭП будут продолжены в дальнейшем. Материалы главы послужили для нас базой для создания онтогенетической парадигмы СПЭП, основные положения которой мы представим в конце заключения.

Ключевые положения онтогенетической парадигмы СПЭП были нами конкретизированы, применительно к СППС ЖКТ. Было показано, что к нарушению проницаемости кишечного барьера ЖКТ может приводить целый ряд факторов, среди которых ключевую роль играют психоэмоциональный стресс, прием лекарственных препаратов различных групп, ожирение, инфекционные заболевания ЖКТ. Реализация одного или нескольких факторов в СПЭП включает процесс нарушения микробного состава кишечника. При развитии СППС страдают три уровня защиты: преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный. При преэпителиальном уровне центральную роль играет система муцинов, на эпителиальном — комплекс TJ, на субэпителиальном — система иммунной защиты и адекватная микроциркуляция. В регуляции систем защиты пищеварительного тракта ключевую роль играет PG-система. Установлено, что у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ, СПЭП всегда сопровождается низкоуровневым воспалением кишечной стенки, на начальном этапе которого ключевую роль играет дегрануляция тучных клеток. Низкоуровневое воспаление кишечной стенки участвует в формировании периферической, а затем и центральной сенситизации. Далее, формируется двунаправленный контур “мозг-кишка”. Функционирование этого контура модулирует нарушения моторики ЖКТ и во многом определяет клинические особенности патологии. Представленные данные подчеркивают условность термина “функциональные расстройства”. Важней-

шую роль в генезе этих страданий имеет феномен БТ.

Одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ представляется феномен DIS эпителия пищевода и повышения его проницаемости для факторов агрессии. При анализе роли СПЭП при *H. pylori* ассоциированных заболеваниях было показано, что патогенное влияние *H. pylori* на СОЖ запускается процессами адгезии и включает негативное влияние на все три уровня цитопротекции (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный). Важно, что негативное воздействие данного микроорганизма на комплекс ТЈ является существенным фактором механизмов инициации и прогресса канцерогенеза в желудке.

Роль СПЭП при ВЗК не вызывает сомнений. Наиболее дискуссионным является вопрос о первичности или вторичности этих нарушений. Представляется, что при ВЗК первично происходит патогенное воздействие эндогенных факторов, инициирующих аутоиммунное воспаление и вызывающих нарушения в системе ТЈ, а также ремоделирование актомиозинового цитоскелета. Развивающиеся в дальнейшем дисбиотические расстройства сопровождаются БТ и способствуют хронизации воспаления.

Следует признать, что особенности СПЭП при панкреатитах пока изучены недостаточно. Тем не менее, имеются основания говорить о наличии трех основных механизмов его формирования при данной патологии. Это повышение внутрипротоковой эпителиальной проницаемости, эндотелиальная дисфункция с формированием артериовенозного шунтирования и нарушение проницаемости кишечного барьера. Показано, что при панкреатитах имеются нарушения на всех трех уровнях защиты СО. Выявляющийся при панкреатитах первичный и вторичный СПЭП, во многом, определяет тяжесть клинических проявлений и прогноз заболевания. При детальном рассмотрении роли СПЭП у пациентов с хроническими заболеваниями печени было показано, что данный синдром выступает в роли одного из ключевых компонентов патогенеза и сопровождается нарушением конвертации первичных ЖК во вторичные, а также БТ.

Наименее изучены механизмы и роль СПЭП при не гастроэнтерологической патологии. Тем не менее, установлено, что СПЭП и нарушения микробиома играют существенную роль в патогенезе иммуновоспалительных РЗ. При этих страданиях развитие СПЭП может иметь как первично эндогенный (аутоиммунный) характер, так и быть связанным с вторичными механизмами СПЭП в кишечнике.

Значительные перспективы открываются при изучении роли СПЭП у пациентов с заболе-

ваниями сердечно-сосудистой системы. На данный момент исследователями делается акцент на установлении взаимосвязей между СПЭП при заболеваниях ЖКТ и ССЗ. Однако выявление роли нарушенных ТЈ при ЭД позволяет предполагать, что терапевтические воздействия на СПЭП могут стать самостоятельной целью в лечении и профилактике ССЗ.

Наличие хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы является одним из предрасполагающих факторов развития тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы — альвеолярного отека легких, острого повреждения легких, ОРДС в патогенезе которых важная роль отводится повышенной проницаемости эпителия альвеол и дыхательных путей, что приводит к образованию экссудата. Установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-13, а также ФНО- $\alpha$ , обладают высоким потенциалом повреждения комплекса ТЈ в эпителии дыхательных путей.

При анализе урологических и нефрологических аспектов СПЭП было показано, что в основе многих заболеваний мочевого пузыря лежит СПЭП и БТ из кишечника. Особенностью формирования СПЭП при заболеваниях почек является сопряжение ЭД и нарушения эпителиальной проницаемости. Ключевую роль в нарушениях комплекса ТЈ при заболеваниях почек играет клаудиновое звено. Возможность развития эндогенного варианта повышенной проницаемости кишечного барьера продемонстрирована у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Отдельный раздел Консенсуса был посвящен роли СПЭП при психических и неврологических страданиях. Установлено, что при этих заболеваниях наблюдается сопряжение СППС ЖКТ и нарушение проницаемости ГЭБ. В ЦНС ключевую роль играет снижение экспрессии клаудина 5 и дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев цитокиновой системы.

Предлагаемый Вашему вниманию Консенсус создавался на фоне пандемии COVID-19. Естественно, что роли СПЭП при COVID-19 был посвящен отдельный раздел. Анализ литературы, имеющейся к моменту написания Консенсуса, позволяет утверждать, что COVID-19 протекает с повреждением СО ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2. Это приводит к повреждению кишечного барьера и нарушению его базовой функции (проницаемости барьера СО ЖКТ), с формированием и прогрессированием системного воспаления, цитокиновой агрессии и цитокинового шторма, иммунотромботических нарушений инсулинорезистентности, ЭД, влияющих на тяжесть и прогноз заболевания.

Достаточно интересные терапевтические возможности открываются при рассмотрении

гериатрических аспектов СПЭП. Установлено, что в генезе ССА существенную роль играют нарушения микробиоты, СПЭП и ассоциированный с ними дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев иммунной системы. Коррекция СПЭП и ассоциированных с ним процессов дисбиоза и БТ могут рассматриваться в качестве перспективного терапевтического направления в гериатрии.

Отдельного рассмотрения заслуживали медикаментозно-индуцированные варианты СПЭП. Проведенный анализ литературы свидетельствует, что пациенты, длительно принимающие НПВП (и низкодозовый аспирин), антиагреганты или антикоагулянты нуждаются в защите СО ЖКТ от их повреждающего воздействия с помощью цитопротективной терапии (в первую очередь ребамипидом, эффективность которого при медикаментозно индуцированных СПЭП показана в ряде РКИ).

Завершает Консенсус глава, посвященная цитопротективной терапии, где проведен анализ влияния ИПП рабепразола на преэпителиальную защиту. Поскольку цитопротективные эффекты препаратов висмута связаны с формированием в кислой среде хелатных соединений на поверхности поврежденной СО, то можно считать оправданным их применение именно при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны. При изучении влияния пробиотической терапии на СПЭП было установлено, что некоторые пробиотики способствуют целостности кишечного барьера. На данный момент способность редуцировать СПЭП показана для таких пробиотических штаммов как: *E. coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium infantis* Y1, *Lactobacillus plantarum* MB452, *L. plantarum* CGMCC 1258, *L. plantarum* DSM 2648, *S. boulardii* CNCM I-74.

Завершают главу разделы, посвященные клинико-фармакологическим аспектам применения универсального цитопротектора ребамипида. В 2020г исполнилось тридцать лет с начала его клинического применения, однако ежегодно публикуется ~30 статей, посвященных клиническому использованию данного лекарственного средства. Отмечается расширение показаний для его применения. Наряду с гастроинтестинальной патологией (ГЭРБ, синдром диспепсии, хронические гастриты, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, СРК и ВЗК, лекарственные поражения ЖКТ) ребамипид успешно применяется при хронических заболеваниях печени, а также при COVID-19, остеоартритах и в качестве средства канцеропревенции. Можно констатировать, что ребамипид является препаратом “первой линии” при всех вариантах СПЭП.

Материалы, представленные в Консенсусе, позволяют сформулировать следующие основные положения онтогенетической парадигмы СПЭП:

1. В основе СПЭП лежит повышение проницаемости межклеточных контактов, преимущественно нарушений в комплексе TJ.

2. Можно выделить три основных механизма изменения проницаемости TJ: открытие, дезинтеграция и перестройка TJ.

3. Нарушение проницаемости эндотелия включает изменения в комплексе TJ.

4. Генетические факторы при развитии СПЭП выступают в роли предрасполагающих. Одним из ключевых факторов, влияющих на проницаемость TJ, является белок зонулин, экспрессия которого генетически детерминирована.

5. В роли триггеров и модуляторов СПЭП могут выступать как внешние (экзогенные), так и внутренние (эндогенные), а также гематогенные факторы.

6. Среди экзогенных факторов ключевую роль играют дисбиотические изменения микробиоты и воздействие ее продуцентов (ЛПС и КЖК). Наиболее ярким проявлением дисбиоза, ассоциированным со СПЭП является избыточное содержание грамотрицательных бактерий, относящихся к *Proteobacteria*. В качестве одного из вариантов дисбиоза, может рассматриваться СИБР.

7. Патогенное действие микробных и немикробных патогенных факторов может приводить к первичному повреждению механизмов парацеллюлярной проницаемости, ключевую роль в которых играет комплекс TJ с последующим вовлечением системы иммунного реагирования.

8. При аутоиммунном варианте СПЭП первичный процесс развивается на уровне иммунной системы и ее цитокинового звена. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к нарушениям парацеллюлярной проницаемости, что создает условия для формирования вторичных механизмов СПЭП, включающих влияние других патогенных факторов, в т.ч. и из просвета кишки.

9. Целесообразно выделить метаболический вариант СПЭП. В качестве примера можно привести “уремический” вариант СПЭП или развитие СПЭП при нарушении процессов конверсии ЖК. К этой же категории нарушений проницаемости, с определенной долей условности, можно отнести ЭД в условиях нарушенного липопротеинового обмена.

10. Независимо от причины первичного воздействия активация иммунной системы, выделение цитокинов и других медиаторов воспаления создают условия для формирования порочного

круга, что и является ключевым механизмом хронизации СПЭП.

11. СПЭП ориентированная терапия включает восстановление барьера СО, ГЭБ, редукцию ЭД. Препаратом первой линии при лечении СПЭП является ребамипид — универсальный цитопротектор, влияющий на все три уровня защиты эпителиальных тканей (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный).

Уважаемые читатели, мы представили Вашему вниманию первый мультидисциплинарный Консенсус, посвященный СПЭП. Эксперты, принявшие участие в работе по созданию Консенсуса, будут Вам чрезвычайно признательны за критические замечания и конструктивные предложения по структуре и содержанию Консенсуса по СПЭП. Ваши комментарии будут полезны и особенно ценны при продолжении работы по данной проблеме.