



Возможности мукопротективной терапии в лечении пациентов с заболеваниями ЖКТ

В рамках XIII Национального конгресса терапевтов состоялся сателлитный симпозиум «Возможности мукопротективной терапии в лечении патологии ЖКТ». Мероприятие, проходившее под председательством академика РАН, д.м.н., профессора Владимира Трофимовича ИВАШКИНА и собравшее многочисленную аудиторию, было посвящено вопросам патогенеза и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Академик В.Т. Ивашкин выступил с докладом «Механизмы повреждения и репарации ЖКТ». Он представил новый взгляд на теорию происхождения функциональных и органических заболеваний ЖКТ, назвав ключевым патофизиологическим механизмом их развития повышение проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки и нарушение плотных контактов между клетками эпителия. Слизистая оболочка здорового ЖКТ имеет три естественных уровня защиты от агрессивных факторов: преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный.

Основу преэпителиального слоя составляет слизь, обеспечивающая механическую защиту эпителия. Ключевым элементом слизистого геля является муцин.

Вторую линию защиты представляет эпителиальный барьер, который сформирован плотно прилегающими друг к другу эпителиальными клетками, апикальные клеточные мембраны которых прочно связаны между собой белками плотных контактов – клаудинами и окклюдинами. Именно они блокируют пассаж в клетку макромолекул и препятствуют их проникновению в межклеточные пространства.

Этот уровень защиты и определяет степень проницаемости.

Снижение экспрессии и структурная перестройка белков межклеточных контактов приводят к образованию каналов, по которым агрессивные факторы могут фактически беспрепятственно проникать в слизистый слой, запуская воспалительный процесс различной степени активности.

Постэпителиальная защита – это достаточный уровень кровоснабжения слизистой оболочки, необходимый для нормального функционирования органов ЖКТ, быстрой регенерации эпителия, удаления ионов водорода, вредных веществ.

В.Т. Ивашкин напомнил участникам симпозиума о том, что данные сведения подробно отражены в резолюции Экспертного совета РГА «Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний» 12–13 марта 2016 г.

Слизистая оболочка желудка и кишечника постоянно подвергается воздействию факторов агрессии: бактерий, их токсинов, вирусов, этанола, желчных кислот, лекарственных препаратов, пищевых аллергенов и др. Под их влиянием происходит деградация механизмов физиологической защиты, приводящая к изменению

проницаемости эпителиального барьера.

Повышение проницаемости способствует проникновению вредных веществ в подслизистый слой. Происходит активация иммунной системы, запускающей каскад воспаления различной степени активности. Существует тесная связь между повышением проницаемости и тяжестью воспаления.

Одним из основных факторов, которые способны обеспечивать функционирование всех механизмов защиты ЖКТ, являются простагландины. Непрерывная генерация простагландинов клетками слизистой оболочки ЖКТ – необходимое условие для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов. Простагландины ингибируют секрецию соляной кислоты, восстанавливают адекватный кровоток, усиливают слизистобикарбонатно-фосфолипидный барьер, регулируют высвобождение ряда медиаторов воспаления, ускоряют эпителиальную репарацию и заживление язв и эрозий, восстанавливают нарушенные плотные контакты между эпителиальными клетками ЖКТ.

Академик В.Т. Ивашкин подчеркнул, что управление барьерной



XIII Национальный конгресс терапевтов

функцией эпителиальных клеток посредством регуляции экспрессии и локализации белков плотных контактов является новой потенциальной мишенью для лечения заболеваний ЖКТ.

В настоящее время эффективным инструментом защиты и восстановления целостности слизистой оболочки ЖКТ служит ребамипид – производное хинолинона.

Это, по сути, первый и единственный регулятор синтеза простагландинов E2 и I2. Ребамипид (Ребагит) обеспечивает защиту и восстановление слизистой оболочки на трех структурных уровнях на всем протяжении ЖКТ.

На преэпителиальном уровне ребамипид повышает синтез муцина и гликопротеинов слизи, восстанавливая слизистый слой.

На эпителиальном уровне ребамипид оказывает защитное и репаративное действие за счет:

- регуляции выработки простагландинов E2 и I2;
- усиления плотных контактов эпителиоцитов путем поддержания экспрессии белка окклюдина и клаудина;
- стимуляции синтеза гликозаминогликанов, способствующих репаративным процессам;
- увеличения пролиферации и обмена эпителиальных клеток, ингибирования функции нейтрофилов;
- ингибирования активации тучных клеток;
- повышения уровня антиоксидантов, снижения процессов перекисного окисления липидов, уменьшения повреждения митохондрий, апоптоза эпителия, проницаемости эпителиальных клеток.

На субэпителиальном уровне препарат улучшает кровоток и ускоряет репаративные процессы в слизистой оболочке.

Кроме того, Ребагит достоверно снижает адгезию любых бактерий к слизистой оболочке ЖКТ.

В подтверждение сказанного В.Т. Ивашкин привел результаты ряда исследований о цитопротек-



Академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин

тивном влиянии ребамипида на слизистую оболочку ЖКТ.

Академик В.Т. Ивашкин также представил данные собственного исследования о применении ребамипида у больных циррозом печени, сопровождающимся бактериальной транслокацией и синдромом избыточного бактериального роста. Применение препарата способствовало купированию негативной симптоматики, связанной с синдромом избыточного бактериального роста.

В заключение было отмечено, что на основании солидной доказательной базы ребамипид включен в ряд современных клинических рекомендаций:

- рекомендации РГА «Диагностика и лечение язвенной болезни» (2016 г.);
- клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (2017 г.);
- национальные клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП» Ассоциации ревматологов России, РГА, Российского общества по изучению боли (2017 г.);
- клинические рекомендации Ассоциации врачей общей практики РФ «Коморбидная патология в клинической практике» (2017 г.).

Тему патогенеза и лечения заболеваний функциональных расстройств



Профессор, д.м.н. Е.А. Полуэктова

ЖКТ продолжила д.м.н. Е.А. Полуэктова докладом «Роль нарушений межклеточных контактов в функциональной патологии ЖКТ».

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта являются широко распространенной патологией, включающей ряд отдельных идиопатических расстройств, влияющих на различные отделы желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями моторной функции, в основе которой лежат общие патофизиологические механизмы.

В настоящее время, по словам Е.А. Полуэктовой, особое внимание уделяется нарушению проницаемости слизистой оболочки, изменению функций иммунной системы и нарушению состава кишечной микробиоты, приводящим к формированию висцеральной гиперчувствительности, нарушениям моторики ЖКТ.

В структуре функциональных расстройств ЖКТ преобладают синдром раздраженного кишечника и синдром функциональной диспепсии. У большинства пациентов встречаются одновременно оба заболевания.

Функциональная диспепсия проявляется болью или чувством жжения в эпигастрии, чувством переполнения после еды и чувством раннего насыщения. При

гастроэнтерология



синдроме функциональной диспепсии пациента могут беспокоить изжога, отрыжка, тошнота, ощущение вздутия в эпигастрии. Эти симптомы существенно снижают качество жизни пациентов. Причины возникновения таких симптомов могут быть связаны с нарушением желудочной аккомодации в ответ на прием пищи, когда наблюдается снижение способности фундального отдела желудка расслабляться под действием нарастающего давления содержимого на его стенки. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения, ощущению переполнения и тяжести в эпигастральной области.

Кроме того, эти симптомы могут быть обусловлены нарушением миоэлектрической активности желудка (брадикастрия), ослаблением моторики антрального отдела желудка и нарушением антродуоденальной координации, что также приводит к замедлению опорожнения желудка и появлению чувства переполнения в подложечной области.

Наличие висцеральной гиперчувствительности или гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, также способно спровоцировать развитие симптомов диспепсии. Е.А. Полуэктова обратила внимание аудитории на то, что новое понимание генеза данного заболевания связано с нарушением проницаемости защитного барьера, эозинофилией и воспалительными изменениями двенадцатиперстной кишки. Нарушение функции защитного барьера является основным триггером, запускающим каскад патофизиологических реакций. Повышение проницаемости эпителиального барьера способствует проникновению бактерий через нарушенные плотные контакты, активируется иммунный

ответ и формируется хроническое воспаление низкой степени активности.

Елена Александровна представила результаты исследований, подтверждающие, что в основе формирования симптомов функциональных расстройств лежит повышение кишечной проницаемости.

Коснувшись вопросов лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств, Е.А. Полуэктова констатировала, что имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности лечения не внушают оптимизма. По оценкам, улучшение самочувствия отмечают только 30% пациентов с синдромом раздраженного кишечника, стойкую клиническую ремиссию – 10% больных. Стандартная симптоматическая терапия почти в 33% случаев не приводит к достижению ремиссии. Включение пробиотиков в схему лечения позволяет несколько улучшить результаты, однако необходим поиск методов лечения, направленных на восстановление нарушенной целостности слизистой оболочки на трех ее структурных уровнях и на всем протяжении ЖКТ.

Единый патофизиологический механизм и общность симптомов свидетельствуют о том, что терапевтической целью должна быть базисная патогенетическая терапия на уровне слизистой оболочки.

В настоящее время таким потенциалом обладает только ребамипид (Ребагит). Это объясняется механизмом действия ребамипида (Ребагита), основным на индукции синтеза простагландинов E2 и I2, стимуляции секреции слизи, гликопротеинов и бикарбонатов. При использовании препарата увеличивается толщина слизи на уровне презепителиальной защиты. На уровне эпителиальной защиты ребамипид оказывает стимулирующее влияние на экс-

прессию белков плотных контактов, ZO-1, окклюдина, гликозаминогликанов, что уменьшает проницаемость эпителиального барьера. На уровне субэпителиальной защиты ребамипид (Ребагит) нейтрализует свободные радикалы, ингибирует активацию нейтрофилов, снижает экспрессию цитокинов, стимулирует ангиогенез, уменьшает воспаление.

Ребамипид влияет на состав кишечной микробиоты, что подтверждено в экспериментальном исследовании: на фоне применения ребамипида у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки тонкой кишки уменьшалось количество патогенных *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae* в тощей кишке.

Е.А. Полуэктова отметила, что ребамипид имеет хорошую доказательную базу. В подтверждение сказанного она привела данные метаанализа 2018 г., посвященного оценке эффективности ребамипида у пациентов с органической и функциональной диспепсией. Обобщенные в метаанализе результаты 17 рандомизированных клинических исследований с участием свыше 2000 пациентов свидетельствуют о достоверной эффективности ребамипида при диспепсии даже в монотерапии.

Сегодня препарат включают в схему лечения пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Ребамипид (Ребагит) назначают по 100 мг три раза в день в течение 2–8 недель. Исходя из собственного опыта, Е.А. Полуэктова рекомендовала восьминедельный курс. Однако возможен и более длительный прием: доказана безопасность применения препарата в течение года. Побочные эффекты отмечаются крайне редко и, как правило, не являются поводом для отмены препарата. ●