



Контроль барьерной функции кишечника после резекции – новая опция для оптимизации патогенетической терапии

Т.Н. Кузьмина, д.м.н., О.В. Ахмадуллина, к.м.н.,
Н.И. Белостоцкий, д.м.н., Е.А. Сабельникова, д.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Кузьмина, Kuzminatn1@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Кузьмина Т.Н., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., Сабельникова Е.А. Контроль барьерной функции кишечника после резекции – новая опция для оптимизации патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 110–114.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-110-114

В обзоре рассмотрены маркеры барьерной функции кишечника в качестве фактора патологических изменений кишечного пищеварения и всасывания, в том числе у пациентов с синдромом резецированного кишечника. Обсуждаются влияние нарушений барьерной функции на течение синдрома резецированного кишечника, новые опции при проведении патогенетической терапии.

Ключевые слова: резекция тонкой кишки, барьерная функция кишечника, зонулин, синдром резецированного кишечника, синдром короткого кишечника

В связи с повышением качества медицинского лечения, улучшением диагностики заболеваний органов пищеварения и большей эффективностью хирургического лечения заболеваний кишечника увеличивается число больных, перенесших оперативные вмешательства на органах пищеварения. Термин «синдром резецированного кишечника» в настоящее время объединяет состояния после перенесенных резекций тонкой и толстой кишки, проведенных по поводу онкологических и воспалительных заболеваний кишечника, травматических повреждений, острых нарушений мезентериального кровоснабжения, спаечной болезни органов брюшной полости, кишечной непроходимости различного генеза и др. [1, 2].

После резекции тонкой кишки оставшаяся ее часть компенсирует снижение функции кишечника путем адаптации. Кишечная адаптация является ответом на резекцию тонкой кишки и включает митогенные сигналы и компенсаторные процессы, которые проявляются такими морфологическими изменениями, как увеличение длины ворсин слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) и увеличение глубины крипт, что повышает возможности процессов расщепления и всасывания на поверхности кишечника [3, 4].

Обследование пациентов после резекции тонкой кишки выявляет повышение функций мембранного пищеварения в оставшейся части кишки, что может проявляться не только гистологическими изменениями, но и повышением активности мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки, продемонстрированным на экспериментальных моделях [5]. Помимо функций расщепления и всасывания питательных веществ, воды и электролитов, кишечный эпителий осуществляет барьерную функцию, которая обеспечивает контролируемый перенос антигена из просвета кишечника в подслизистый слой слизистой оболочки. Этот процесс невозможен без баланса между толерантностью и иммунным ответом, вызывающим воспаление.

Одним из факторов декомпенсации является изменение кишечной проницаемости, проявляющееся нарушением межклеточных соединений, в том числе белков кишечной проницаемости. Концепция «дырявого кишечника», также известная как повышенная проницаемость кишечника, описана и в настоящее время исследуется из-за предполагаемых связей с различными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [6, 7], сахарный диабет первого типа (СД 1-го типа), бронхиальная

астма, расстройства аутистического спектра [8, 9]. Принцип, лежащий в основе данной теории, заключается в том, что эндогенные (например, психологический стресс, воспаление кишечника) и экзогенные факторы (например, диета, употребление алкоголя) могут изменять проницаемость кишечника, позволяя проникать пищевым антигенам, бактериям и бактериальным компонентам в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, а затем в системное кровообращение, и провоцировать системное воспаление.

Хронические заболевания кишечника, включая язвенный колит, болезнь Крона, целиакию, синдром раздраженного кишечника [10], в доклиническом периоде сопровождаются изменением барьерной функции и при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды приводят к развитию заболевания. Нарушение барьерной функции после резекции тонкой кишки будет усугублять имеющиеся нарушения всасывания и препятствовать развитию морфофункциональной адаптации кишечника.

Слизистая оболочка кишечника обеспечивает перекрестную связь между эпителиальными клетками и внутренней иммунной системой, поддерживает баланс между поглощением питательных веществ и ионов, выделением жидкостей и одновременно защитой от микроорганизмов, токсинов и пищевых внутрипросветных антигенов. Плотные соединения представляют собой наиболее апикальный соединительный комплекс между соседними эпителиальными и эндотелиальными клетками, впервые описанный в 1963 г. Фаркуаром и Паладином и состоящий из трансмембранных белков, включающих окклюдин [11], клаудины [12], молекулы адгезии [13], трицеллюлины [14] и ангулины [15]. Эти трансмембранные белки взаимодействуют между собой (гомофильные и гетерофильные взаимодействия) и с внутриклеточными каркасными белками, включая окклюдины зонулы, которые прикреплены к актиновому цитоскелету. Взаимодействие окклюдина, клаудина, молекул адгезии и трицеллюлинов между клетками и с окклюдинами зонулы поддерживает целостность плотного соединения и контролирует прохождение молекул через парацеллюлярное пространство. Регулирование плотных соединений имеет важное значение для поддержания барьерного гомеостаза как между отдельными органами, так и между организмом и внешней средой. Большая часть исследований регуляции межклеточных плотных соединений сосредоточена на опосредованной цитокинами дисфункции в контексте хронического воспаления, особенно тех, которые поражают слизистую оболочку кишечника.

В зависимости от размера, гидрофобности и других физико-химических свойств активных соединений существует несколько путей их проникновения из просвета кишечника через эпителий слизистой оболочки:

1) трансклеточный – транспорт небольших гидрофильных и липофильных соединений;

2) парацеллюлярный – транспорт воды, ионов и более крупных гидрофильных соединений;

3) трансэпителиальный активный транспорт – транспорт питательных веществ – сахаров, аминокислот и витаминов, для осуществления которого требуются специфические переносчики и энергия;

4) эндоцитоз и базолатеральный экзоцитоз – транспорт через везикулы более крупных пептидов и белков, бактериальных компонентов или даже целых бактерий. При этом в большинстве исследований *in vivo*, в которых оценивали проницаемость кишечника человека (пероральное введение сахаров или других зондов, позже обнаруженных в крови или моче), основное внимание обращено на парацеллюлярный путь и оценку функции межэпителиальных контактов.

Основные функции плотных соединений: а) ограничение процессов парацеллюлярной диффузии для предотвращения протекания тканевой жидкости через эпителий; б) избирательное разрешение парацеллюлярного транспорта определенных видов ионов, действующих как ионный канал; в) поддержание клеточной полярности с целью блокировки свободной диффузии белков и липидов между апикальным и базолатеральным доменами плазматической мембраны. Кроме того, плотные соединения играют решающую роль в других соответствующих физиологических процессах, таких как поглощение и секреция воды и поглощение ионов кальция.

Для детальной оценки барьерной функции кишечника необходимо определение лабораторных биомаркеров крови или мочи.

Открытый более 20 лет назад зонулин является первым изученным человеческим белком, регулирующим активность межэпителиальных соединений СОТК [16]. Зонулин – это белок, участвующий в функциональной регуляции как эпителиальных, так и эндотелиальных барьерных функций, его роль в развитии различных заболеваний остается объектом активных исследований. Зонулин стимулирует рецептор эпидермального фактора роста через активируемый протеазой рецептор, что приводит к фосфорилированию белков плотных эпителиальных соединений и ослабляет повышенную проницаемость кишечника, вследствие чего в настоящее время зонулин считается одним из биомаркеров кишечной проницаемости.

Начиная с 2000 г., когда лаборатория Фазано обнаружила зонулин как аналог прокариотического токсина *zonula-occludens* у приматов [17], а позже идентифицированного как прегаптоглобин 2 [18], данный белок активно изучается. Исследования показали, что зонулин обратимо открывает плотные соединения в зависимости от активируемого протеазой рецептора 2 и рецептора эпидермального фактора роста, что приводит к смешению зонулина 1 из плотного соединения [19]. Обследование пациентов с различными заболеваниями выявило повышение концентрации зонулина при многих состояниях, включая целиакию, СД 1-го типа, вос-

палительные заболевания кишечника, ожирение, шизофрению и т.д. [16, 20].

Кроме этого, обнаружено, что зонулин влияет на взаимодействие между бактериями и организмом-хозяином. Повышенная секреция этого белка обнаружена после воздействия как патогенных, так и непатогенных штаммов бактерий [21]. Активация зонулинового пути может быть защитным механизмом, который предотвращает адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке тонкой кишки и их колонизацию.

Таким образом, изменение проницаемости СОТК с помощью активации зонулинового пути может быть дополнением к неспецифической реакции организма для поддержания гомеостаза кишечника, при этом существование дополнительных факторов способно развить заболевание.

Повышение проницаемости кишечника выявлено при аутоиммунных заболеваниях: целиакии [22], СД 1-го типа [21], красной волчанке [23] и анкилозирующем спондилоартрите [24], что указывает на важность парацеллюлярного пути в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Зонулин активно вырабатывается во время острой фазы отдельных хронических воспалительных заболеваний, и его блокирование предотвращает возникновение аутоиммунного ответа, что подтверждает его участие в патологическом механизме этих состояний [27]. Регулирование зонулинового пути патогенеза представляет собой возможность терапевтического воздействия с целью лечения нарушений барьерной функции тонкой кишки. Нарушение барьерной функции приводит к проникновению через межклеточные соединения пищевых и микробных антигенов и коррелирует с усилением секреции зонулина, единственного известного физиологического модулятора межклеточных плотных соединений [17].

В настоящее время определение зонулина в кале используется в качестве основного маркера проницаемости кишечника, связанного с развитием ряда хронических воспалительных заболеваний. Нормальные физиологические условия обеспечивают большинство (около 90%) антигенов, проходящих через кишечный эпителий, трансклеточный путь, приводящий к лизосомальной деградации антигенов в небольшие неиммунотенные пептиды. Оставшиеся 10% белков проникают через эпителий по парацеллюлярному пути в виде полностью интактных или частично расщепленных белков в качестве жестко регулируемого транспорта антигена через модуляцию плотных соединений кишечника, что приводит к антигенной толерантности.

В то время как специфическая патофизиологическая роль зонулина при многих заболеваниях плохо изучена, в качестве важного шага для инициирования воспалительного процесса рассматривается потеря барьерной функции кишечника из-за выработки зонулина. Патогенез болезни Крона и целиакии включает дисфункцию кишечного барьера при триггерном влиянии глиадина на высвобождение зонулина. Другие хронические заболевания кишечника, сопро-

вождающиеся повышенным высвобождением зонулина, вероятно, в качестве пускового механизма имеют нарушение качественного и количественного состава микробиома желудочно-кишечного тракта. Изменения в экспрессии и локализации белка плотных соединений зонулина были описаны в нескольких исследованиях при использовании экспериментальной модели некротического энтероколита у крыс [26–28]. Кишечные патогены, включая комменсальную кишечную палочку, лабораторную кишечную палочку, вирулентную кишечную палочку, *Escherichia coli* и *Salmonella typhi*, способны вызвать высвобождение зонулина из кишечника при нанесении на апикальную поверхность энтероцитов с последующим повышением проницаемости и отделением зонулина 1 от комплекса плотных соединений [22]. Сходным эффектом обладает глиадин [29, 30].

Нарушение микробиома также может вызвать высвобождение зонулина и провоспалительных цитокинов, приводить к прохождению элементов внутриполостного содержимого через эпителиальный барьер. К.М. Lammers и соавт. описали, что специфические неперевариваемые глиадиновые пептиды способны связывать рецептор CXCR3 на апикальной поверхности энтероцитов с последующим MyD88-зависимым высвобождением зонулина [31].

Патофизиологические нарушения при синдроме резецированного кишечника многофакторны и включают как нарушение функций кишечника – моторной, секреторной, всасывательной, так и развивающийся вследствие этого синдром избыточного бактериального роста [32].

Неадекватная выработка повышенного количества зонулина вызывает функциональную потерю барьерной функции с последующей неконтролируемой транспортировкой антигена, вызывающей врожденный иммунный ответ со стороны подслизистого иммунного компартмента. Если этот процесс продолжается, устанавливается адаптивный иммунный ответ, активирующий выработку провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ и фактор некроза опухоли α , которые вызывают дальнейшее открытие парацеллюлярного пути для прохождения антигенов, создавая порочный круг. В конечном итоге эти процессы приводят к нарушению толерантности с последующим возникновением хронических воспалительных заболеваний, на природу которого влияет специфический генетический фон хозяина, диктующий, на какой орган или ткань будет нацелен воспалительный процесс. Измененная кишечная парацеллюлярная проницаемость может приводить к метаболическим нарушениям [33]. Ингибиторы зонулина могут снижать парацеллюлярную проницаемость и использоваться в качестве лекарств в будущем. Исследования с использованием ларазотида ацетата (пептид, структура которого сходна с белком, секретлируемым *Vibrio cholerae*), антагониста зонулина, на животных моделях и в клинических испытаниях подтвердили возможность его терапевтического применения

не только при целиакии, но и при других заболеваниях, где признана патогенная роль зонулина.

Возможность адаптации кишечника и восстановления утраченной функции при синдроме резецированного кишечника зависит от многих факторов, таких как протяженность оставшейся тонкой кишки, наличие толстой кишки и баугиниевой заслонки, имеющийся воспалительный процесс при болезни Крона. Комплекс различных факторов обуславливает тяжесть течения синдрома резецированной кишки и способность к развитию адаптивных изменений, что в совокупности определяет потребность в симптоматической терапии и заместительной терапии нутриентами.

Комплексное обследование пациентов с синдромом резецированного кишечника с определением функций кишечника, в том числе параметров мембранного пищеварения, а также оценка барьерной функции помогут выявить имеющиеся нарушения и своевременно провести их коррекцию. Определение частоты подобных нарушений скорректирует алгоритм необходимых обследований пациентов после резекции кишечника и акцентирует внимание на предупреждении выявленных нарушений.

Для определения функционального состояния слизистой оболочки тонкой кишки у больных синдромом резецированного кишечника требуется мониторинг состояния с помощью определения маркеров изменения барьерной функции, в том числе уровня альфа-1-антитрипсина в кале и сыворотке крови, уровня I-FABP (белок, связывающий жирные кислоты) крови, уровня цитруллина крови как степени.

В последние годы появляются сведения об уровне цитруллина как маркера массы энтероцитов. Опубликовано исследование P. Crenn и соавт., по данным которого у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки выявлено снижение концентрации цитруллина [34]. Кроме того, результаты исследования P. Crenn и соавт. подтверждают, что цитруллин является маркером массы энтероцитов у больных с атрофией ворсинок без резекций кишечника [35].

Таким образом, барьерная функция кишечника является одной из наиболее важных в патофизиологии кишечного пищеварения и всасывания, однако ее оценка обычно ограничивается исследованием парацеллюлярной проницаемости. Повышение проницаемости кишечника возможно при заболеваниях с различной этиологией, в том числе и при синдроме резецированного кишечника. Согласно данным последних исследований, снижение барьерной функции кишечника неразрывно связано с уровнем зонулина, повышение которого может являться важным показателем иницирования воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Имеется и ряд других маркеров, использование которых для диагностики нарушений кишечной проницаемости изучено недостаточно.

В то же время нами не обнаружено опубликованных работ по изучению влияния нарушений барьерной функции на течение синдрома резецированного кишечника, поэтому для более полного понимания роли проницаемости в патогенезе, развитии и прогрессировании синдрома резецированного кишечника необходимо дальнейшее исследование данной проблемы. ●

Литература

1. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника – термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности. Доктор.Ру. 2020; 19 (7): 59–67.
2. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 36–43.
3. Tappenden K.A. Intestinal adaptation following resection. J. Parenter. Enteral. Nutr. 2014; 38 (1): 23S–31S.
4. Porus R.L. Epithelial hyperplasia following massive small bowel resection in man. Gastroenterology. 1965; 48: 753–757.
5. Бауло Е.В. Диета FODMAP и цитопротектор ребамипид повышают активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2024; 96 (2): 117–121.
6. Nouri M., Bredberg A., Weström B., et al. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. PLoS One. 2014; 9 (9): e106335.
7. 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): 1123–1132.
8. Özyurt G., Öztürk Y., Appak Y.Ç., et al. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. Compr. Psychiatry. 2018; 87: 138–142.
9. Esnafoglu E., Cırrık S., Ayyıldız S.N., et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. J. Pediatr. 2017; 188: 240–244.
10. Vanuytsel T., Tack J., Farre R. The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. Front. Nutr. 2021; 8: 717925.
11. Furuse M., Hirase T., Itoh M., et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. J. Cell. Biol. 1993; 123: 1777–1788.
12. Furuse M., Fujita K., Hiiragi T., et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occluding. J. Cell. Biol. 1998; 141: 1539–1550.
13. Martin-Padura I., Lostaglio S., Schneemann M., et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. J. Cell. Biol. 1998; 142: 117–127.

14. Ikenouchi J., Furuse M., Furuse K., et al. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J. Cell. Biol.* 2005; 171: 939–945.
15. Higashi T., Tokuda S., Kitajiri S., et al. Analysis of the ‘angulin’ proteins LSR, ILDR1 and ILDR2 – tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *J. Cell. Sci.* 2013; 126: 966–977.
16. Fasano A., Not T., Wang W., et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000; 355 (9214): 1518–1519.
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.
18. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S., et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (39): 16799–16804.
19. Rittirsch D., Flierl M.A., Nadeau B.A., et al. Zonulin as prehaptoglobin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 304 (12): L863–72.
20. Sapone A., de Magistris L., Pietzak M., et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1443–1449.
21. El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P., et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1607–1615.
22. Drago S., El Asmar R., Di Pierro M., et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 41: 408–419.
23. Pavón E.J., Muñoz P., Lario A., et al. Proteomic analysis of plasma from patients with systemic lupus erythematosus: Increased presence of haptoglobin $\alpha 2$ polypeptide chains over the $\alpha 1$ isoforms. *Proteomics.* 2006; 6: S282–S292.
24. Liu J., Zhu P., Peng J., et al. Identification of disease-associated proteins by proteomic approach in ankylosing spondylitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 357: 531–536.
25. Slifer Z.M., Krishnan B.R., Madan J., Blikslager A.T. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2021; 320 (6): G983–G989.
26. Bergmann K.R., Liu S.X., Tian R., et al. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am. J. Pathol.* 2013; 182: 1595–606.
27. Hogberg N., Stenback A., Carlsson P.O., et al. Genes regulating tight junctions and cell adhesion are altered in early experimental necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2013; 48: 2308–2312.
28. Rentea R.M., Liedel J.L., Welak S.R., et al. Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47: 1135–1142.
29. Clemente M.G., De Virgiliis S., Kang J.S., et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut.* 2003; 52: 218–223.
30. Thomas K.E., Sapone A., Fasano A., Vogel S.N. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *J. Immunol.* 2006; 176: 2512–2521.
31. Lammers K.M., Lu R., Brownley J., et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008; 135 (1): 194–204.e3.
32. Луфт В.М., Демко А.Е., Лейдерман И.Н. и др. Синдром короткой кишки у взрослых: диагностика и лечение: учебно-методическое пособие. СПб: Art-Xpress, 2023.
33. Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P.G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weight-loss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20 (1): 108.
34. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1496–1505.
35. Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., et al. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1210–1219.

Control of Intestinal Barrier Function after Resection is a New Option in Pathogenetic Therapy

T.N. Kuzmina, PhD, O.V. Akhmadullina, PhD., N.I. Belostotsky, PhD, E.A. Sabelnikova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Tatyana N. Kuzmina, Kuzminatn1@zdrav.mos.ru

The review discusses markers of intestinal barrier function as a factor in pathological changes in intestinal digestion and absorption, including in patients with small bowel resection syndrome. The review discusses the impact of impaired barrier function on the course of small bowel resection syndrome and new options for pathogenetic therapy.

Keywords: small intestine resection, intestinal barrier function, zonulin, small intestine resection syndrome, short bowel syndrome