



Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: ответы на самые частые вопросы

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: ответы на самые частые вопросы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 20–22. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00354

Syndrome of increased epithelial permeability: answers to frequently asked questions

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I. Syndrome of increased epithelial permeability: answers to frequently asked questions. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 20–22 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00354

Вопрос. В последние годы в специализированной литературе все чаще встречается аббревиатура СПЭП? Что она обозначает?

Ответ. Действительно сокращение СПЭП стало привычным сокращением в современной гастроэнтерологии, и активно проникает в другие медицинские специальности. СПЭП обозначает синдром повышенной эпителиальной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь кишечника. СПЭП является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. В феврале 2021 г. опубликован первый мультидисциплинарный Консенсус, посвященный этой актуальной проблеме, в котором всесторонне проанализированы патофизиологические, клинические и фармакотерапевтические аспекты СПЭП как одного из базовых механизмов развития патологии человека [1]. Первоначальное обозначение СПЭП в англоязычной литературе «the leaky gut syndrome» («синдром дырявой или протекающей кишки») на сегодняшний день представляется более узким преимущественно гастроэнтерологическим термином.

Вопрос. И все-таки изучение СПЭП началось с ЖКТ и в первую очередь с кишечника?

Ответ. ЖКТ занимает глобальную поверхность площадью более 200 м², и является наиболее уязвимой системой нашего организма, воспринимая тысячи различных соединений из продуктов питания и связанных с ними микроорганизмов из внешнего окружения. Это предполагает наличие сложной защитной системы (кишечного барьера).

Кишечный эпителий – самая древняя часть врожденной иммунной системы. Это всего один слой клеток, который отделяет стерильный макроорганизм от места с

интенсивным местообитанием микроорганизмов – кишечного содержимого.

В нашем организме сформировались 3 уровня защиты слизистой оболочки кишечника и других отделов ЖКТ: 1) презепителиальный (слой слизи и бикарбонатов, покрывающий эпителий); 2) эпителиальный уровень (плотные межклеточные контакты и высокая регенерация эпителия); 3) субэпителиальный или постэпителиальный уровень (нормальный кровоток, способствующий быстрой регенерации клеток). Нарушения их функций приводят к повышенной кишечной проницаемости.

Вопрос. К чему приводит повышенная кишечная проницаемость?

Ответ. Сегодня обсуждается участие СПЭП в развитии заболеваний и патологических состояний ЖКТ: воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), целиакии, инфекционного энтероколита, синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, пищевой аллергии и непереносимости компонентов пищи, синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств, патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Из заболеваний других органов и систем обсуждается возможное участие СПЭП в развитии сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, иммунодефицитных состояний, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной и почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, поведенческих расстройств (депрессия, шизофрения, аутизм), синдрома хронической усталости, патологии сосудов сетчатки. И этот перечень расширяется.

Вопрос. Сердечно-сосудистые заболевания относятся к наиболее распространенным заболеваниям, насколько СПЭП актуален для кардиологической практики?

Ответ. Сегодня широко обсуждается возможная роль СПЭП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротическое поражение артерий, а также обсуждается связь между повышенной кишечной проницаемостью и эндотелиальной дисфункцией. Повышение проницаемости эндотелия – неотъемлемое звено патогенеза любого воспаления. Проницаемость эндотелия и проницаемость эпителия возникают под действием общих причин и, в значительной степени, имеют сходные механизмы. Нарушение функции эндотелия широко признано первым клиническим коррелятом атеросклероза и первым этапом его возникновения.

Но если аспекты патогенетической связи СПЭП и сердечно-сосудистых заболеваний обсуждаются в большей степени в теоретическом поле, то для реальной клинической практики актуальны вопросы лекарственной безопасности, связанные с приемом малых доз ацетилсалициловой кислоты, других антитромбоцитарных препаратов, а также варфарина и прямых оральных антикоагулянтов или как их еще называют, новых оральных антикоагулянтов, которые увеличивают кишечную проницаемость и соответственно повышают риск желудочно-кишечных кровотечений [2].

Вопрос. Можно ли оценить нарушения кишечной проницаемости лабораторными методами?

Ответ. Сегодня доступным и информативным методом диагностики является исследование кала на зонулин, который рассматривается в качестве маркера кишечной проницаемости. Зонулин – это белок, синтезируемый в клетках кишечника и печени, который обратимо регулирует кишечную проницаемость. Зонулин модулирует проницаемость плотных контактов между клетками стенки пищеварительного тракта. Высокие уровни зонулина ассоциированы с увеличенной кишечной проницаемостью, поскольку белок вызывает разрушение плотных соединений между эпителиальными клетками кишечника.

Вопрос. Как мы можем восстановить нарушенную кишечную проницаемость?

Ответ. В 2022 г. опубликованы практические рекомендации для врачей, посвященные одному из актуальных аспектов СПЭП – эпителий-протективной терапии [3]. Из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным позитивным воздействием на барьерную функцию ЖКТ на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном).

Ребамипид – производное хинолинона, был разработан в Японии и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой производителей) препарат широко приме-

няется в странах Азии – Японии, Китае, Южной Корее и Индии, где сложилось позитивное отношение к препарату, как действенному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы.

Необходимо отметить, что изучение возможностей ребамипида активно продолжается. Так, на 19.01.2024 по запросу «ребамипид» в отечественной научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU найдена 541 публикация (предыдущий запрос от 15.02.2022 насчитывал 397 публикаций). В международной информационной базе данных PubMed насчитывается 600 публикаций, которые включают 77 рандомизированных клинических исследований и 66 обзоров и метаанализов.

Вопрос. Какой препарат ребамипида выбрать?

Ответ. Оригинальный препарат ребамипида «Mucosta Tabletes 100 mg», с 2017 г. «Rebamipide Tabletes 100 mg Otsuka» компании Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Япония), отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Надо отметить, что проблема выбора оригинального или генерического препарата искусственно создана фармацевтическими компаниями и является одним из инструментов фармацевтического маркетинга продвижения лекарственных препаратов. И чем «старше» становится МНН (международное непатентованное наименование) лекарственного препарата, тем более бессмысленной эта проблема становится. Сейчас фармацевтические компании – производители оригинального препарата «не стесняются» производить одновременно генерические препараты с тем же МНН. Важно, чтобы весь производственный цикл соответствовал международному стандарту GMP (Good Manufacturing Practice).

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в России в 2016 г., – GMP-генерик ребамипида препарат Ребагит® (компании PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ, что способствовало включению ребамипида в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России (Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России и др.), рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов).

Необходимо подчеркнуть, что ребамипид является универсальным гастро- и энтеропротектором, поскольку его защитное действие проявляется на протяжении всего ЖКТ, в отличие от ингибиторов протонной помпы, которые защищают верхний отдел ЖКТ и неэффективны на уровне нижнего отдела ЖКТ.

Вопрос. Важным составляющим рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность. Какова безопасность ребамипида?

Ответ. В японском исследовании, посвященном изучению безопасности ребамипида, отмечено, что из более 10 тыс. пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%) пациента. Нежелательные явления преимущественно были связаны с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея [4]. Для коморбидных пациентов, в особенности кардиологического профиля, особенно значим метаболизм лекарственных препаратов в печени посредством системы цитохрома P450. Отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида,

ни в метаболизме других препаратов, одновременно используемых с ребамипидом [5].

Высокий уровень безопасности выгодно отличает ребамипид от ингибиторов протонной помпы, долгосрочное применение которых часто сопряжено с возникновением разнообразных нежелательных явлений.

Заключение

В междисциплинарном Консенсусе отмечено, что СПЭП принимает определенное участие в развитии заболеваний не только ЖКТ, но и других органов и систем организма, что предполагает формирование новых терапевтических стратегий, применение которых позволит улучшить клинический прогноз при этой патологии. Так, в текущем номере журнала представлена наша статья, рассматривающая ребамипид в качестве перспективного препарата для профилактики и лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

Наличие в арсенале практического врача ребамипида не только позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию кислотозависимых заболеваний, в том числе НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, но и позволяет расширить спектр его применения в реальной клинической практике – у коморбидных пациентов, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. 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
Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. 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 (in Russian).
2. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия*. 2022; 5 (приложение): 150-163.
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6-22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523
Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelium is a protective therapy for comorbid diseases. Practical recommendations for doctors. *Therapeutic Archive*. 2022;94(8):6-22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523 (in Russian).
4. 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
5. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*. 2002;32(7):573-86. DOI: 10.1080/00498250210130591

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1597-1876

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1597-1876