

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: какая связь и что можно с этим сделать?

Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачёва

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) возникает вследствие снижения барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за нарушения межклеточных взаимодействий, в результате чего развивается бактериальная транслокация (т.е. проникновение бактерий и токсинов из просвета ЖКТ в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. СПЭП играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие НАЖБП, в свою очередь, связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Применение урсодезоксихолевой кислоты при НАЖБП позволяет снизить как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски. Гастро- и энтеропротектор ребамипид не только устраняет повышенную эпителиальную проницаемость и действует на всех трех уровнях защиты слизисто-эпителиального барьера, но и обладает множественными плеiotропными эффектами, что открывает широкие перспективы его использования при сердечно-сосудистых заболеваниях и НАЖБП. Выявленные в экспериментальных исследованиях гепатопротективный и антисклеротический эффекты ребамипида нуждаются в дальнейшем изучении в клинических испытаниях у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, ребамипид, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: какая связь и что можно с этим сделать? Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 12–19. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093

Syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: what is the association and what can be done about it?

Natalia M. Vorobyeva, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Clinical Research Center branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Syndrome of increased epithelial permeability occurs due to a decrease in the barrier function of the gastrointestinal mucosa due to impaired intercellular interactions, resulting in bacterial translocation (i. e. penetration of bacteria and toxins from the gastrointestinal lumen into the bloodstream), which can initiate an inflammatory process in various diseases. Syndrome of increased epithelial permeability plays an important role in the pathogenesis of many chronic diseases, including cardiovascular and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In turn, the presence of NAFLD is associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality. The use of ursodeoxycholic acid in NAFLD allows reducing both hepatological and cardiovascular risks. Gastro- and enteroprotector rebamipide not only eliminates increased epithelial permeability and acts at all three levels of protection of the mucosepithelial barrier, but also has multiple pleiotropic effects, which opens up wide prospects for its use in cardiovascular diseases and NAFLD. The hepatoprotective and anti-sclerotic effects of rebamipide identified in experimental studies need further study in clinical trials in NAFLD patients.

Key words: syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, rebamipide, ursodeoxycholic acid.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: what is the association and what can be done about it? Clinical review for general practice. 2021; 8: 12–19. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093

В начале 2021 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» опубликован первый в нашей стране мультидисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпители-

альной проницаемости в клинической практике» [1], целью которого являлся всесторонний анализ патофизиологических, клинических и фармакотерапевтических аспектов синдрома повышенной

эпителиальной проницаемости (СПЭП) как одного из базовых механизмов развития патологии человека. СПЭП возникает вследствие снижения барьерной функции слизистой оболочки кишечника из-за нарушения межклеточных взаимодействий, в результате чего развивается бактериальная транслокация (т.е. проникновение бактерий и токсинов из просвета кишечника в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. Поскольку традиционно нарушенные межклеточные взаимодействия изучали при функциональных и органических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), это привело к появлению научно-популярного термина «дырявый кишечник» (англ. *leaky gut*), который тем не менее используется и в научных публикациях [2]. Российские эксперты считают более корректным термин «синдром повышенной эпителиальной проницаемости», а не «дырявый кишечник», так как было установлено, что повышенная проницаемость слизистых оболочек характерна для заболеваний и расстройств всех отделов ЖКТ – от полости рта до прямой кишки, а не только кишечника.

Слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ состоит из трех слоев (уровней защиты): преэпителиального, эпителиального и постэпителиального [1]. Преэпителиальный уровень представлен слоем слизи и бикарбонатов, покрывающим эпителий. Он обеспечивает механическую защиту клеток и препятствует контакту бактерий с эпителиоцитами, «смывая» бактерии с их поверхности. Эпителиальный уровень представлен межклеточными контактами, включающими следующие структуры: 1) щелевые контакты (*gap junctions*); 2) десмосомы; 3) зона адгезии (*zonula adherens*); 4) плотные контакты или зона слияния (*zonula occludens*). Эпителий выполняет 2 основные функции: 1) является барьером между содержимым ЖКТ и внутренней средой организма; 2) функционирует как селективный фильтр, делая слизистый барьер проницаемым только для микроэлементов, электролитов и воды. Постэпителиальный уровень образован подслизистым слоем, который обеспечивает питание и восстановление слизистого слоя и эпителиоцитов, а также иммунную защиту слизистой оболочки.

Более 60 лет назад опубликована знаменитая статья [3], в которой профессорами Н. Shay и D.C. Sun впервые сформулирована концепция, позднее названная «Весы Шея», в соответствии с которой, заболевания ЖКТ возникают вследствие дисбаланса между факторами агрессии и защиты. Факторы, агрессивно влияющие на проницаемость слизистой оболочки, можно разделить на 3 группы: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные [4]. К внутрипросветным экзогенным относят бактерии (в первую очередь *Helicobacter pylori*), вирусы, этанол, компоненты пищи (специи) и лекарственные средства, такие как нестероидные

противовоспалительные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы протонной помпы и др. Внутрипросветные эндогенные факторы включают соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты и панкреатические ферменты. Внепросветные факторы представлены провоспалительными цитокинами, вазоактивными медиаторами, токсинами бактерий, солями тяжелых металлов и продуктами нарушенных метаболических процессов (мочевина, мочевая кислота и др.). За прошедшие годы знания и представления об агрессивных и защитных механизмах значительно обогатились и расширились, но при этом теория «Весы Шея» не перестала быть актуальной. По мнению экспертов [1], парадигма СПЭП может рассматриваться в качестве теории, развивающей концепцию «Весы Шея».

В начале 2000-х годов стал нарастать интерес к проблеме повышенной эпителиальной проницаемости, о чем свидетельствует неуклонное увеличение количества публикаций по этой теме в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed [1]. Анализ тематики статей, посвященных СПЭП, указывает на то, что не менее 70% из них рассматривают повышенную эпителиальную проницаемость при заболеваниях ЖКТ. Однако в последние годы заметно увеличилось количество публикаций, касающихся СПЭП при заболеваниях других органов и систем. Так, имеются данные о роли СПЭП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения, сахарного диабета (СД) 1 и 2-го типа, хронической болезни почек, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, депрессии, шизофрении, болезни Альцгеймера. Анализ публикационной активности позволяет сделать вывод о чрезвычайно широком распространении СПЭП [5].

Относительно недавно появилась информация о том, что СПЭП может приводить к возникновению эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из важнейших звеньев патогенеза многих ССЗ. Эндотелий – это непрерывный монослой плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов и являющийся барьером между кровеносным руслом и стенкой сосуда. Эндотоксины бактерий, проникающие в кровоток вследствие СПЭП, оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, в результате чего нарушается его нормальное функционирование и возникает эндотелиальная дисфункция. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) или клетки-предшественники играют решающую роль в восстановлении поврежденных эндотелия и поддержании эндотелиальной функции: при повреждении сосудов они могут мобилизоваться из костного мозга в кровоток и дифференцироваться в эндотелиальные клетки на поврежденных участках.

В 2019 г. опубликованы результаты небольшого исследования [6], указывающие на то, что повышенный уровень триметиламинооксида (ТМАО) – одного из маркеров повышенной эпителиальной проницаемости – не только ускоряет развитие атеросклероза и провоцирует воспаление, но и вызывает изменения количества и функции ЭПК, что способствует эндотелиальной дисфункции. 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, С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). За время наблюдения (медиана 1,5 года) зарегистрировали 16 (19,8%) неблагоприятных событий (2 случая нефатального инфаркта миокарда и 14 – реваскуляризации целевой коронарной артерии). Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера показал, что у больных с высоким уровнем ТМАО ($n=41$) выживаемость без неблагоприятных событий оказалась ниже (логранговый критерий $p=0,004$) по сравнению с пациентами с низким содержанием ТМАО ($n=40$). Содержание в крови ТМАО положительно коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,28$, $p=0,013$) и ИЛ-1 β ($r=0,33$, $p=0,003$) 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 ($r=-0,38$; $p=0,001$). Значения ЭЗВД, в свою очередь, 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 β ($r=-0,55$, $p<0,001$). Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что низкое содержание циркулирующих ЭПК и высокое – ИЛ-1 β и ТМАО являются независимыми предикторами эндотелиальной дисфункции.

К настоящему моменту выполнены единичные исследования, в которых обнаружена взаимосвязь между СПЭП и артериальной гипертензией (АГ) [7], хронической сердечной недостаточностью [8, 9] и атеросклеротическим поражением артерий [10]. Так, например, в исследовании S. Kim и соавт. [7] по сравнению со здоровыми добровольцами ($n=18$) у больных АГ ($n=22$) оказался существенно выше уровень маркеров СПЭП, таких как зонулин ($42,64\pm 2,67$ нг/мл против $28,40\pm 2,06$ нг/мл; $p<0,001$), липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий ($97,11\pm 24,72$ против $39,04\pm 9,52$ пг/мл, $p=0,040$) и белок, связывающий жирные кислоты ($1,95\pm 0,21$ против $1,22\pm 0,12$ нг/мл, $p=0,005$). Более того, уровень зонулина прямо коррелировал с величиной систолического артериального давления ($R^2=0,53$, $p<0,001$). Более подробно влияние СПЭП на возникновение и прогрессирование ССЗ рассмотрено в одной из наших предыдущих публикаций [11].

Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что СПЭП может быть не только од-

ним из ключевых звеньев патогенеза ССЗ, но и «мишенью» для лекарственной терапии. На данный момент единственным корректором повышенной эпителиальной проницаемости является гастро- и энтеропротектор ребамипид, который был разработан и синтезирован в Японии и уже более 30 лет успешно применяется в клинической практике, преимущественно в азиатских странах. С недавних пор доступен и в нашей стране под коммерческим названием Ребагит.

Ребамипид является первым и единственным регулятором синтеза простагландина (ПГ) E $_2$ в слизистой желудка, ПГ E $_2$ и I $_2$ в содержимом желудочного сока; оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и ацетилсалициловой кислоты.

Исследования показали, что ребамипид устраняет повышенную эпителиальную проницаемость посредством усиления (восстановления) нарушенных плотных межклеточных контактов. При этом он действует на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя; на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними; на третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ.

Помимо гастро- и энтеропротективного действия, ребамипид обладает целым рядом плейотропных эффектов: противовоспалительным, антиоксидантным, ангиогенным, гиполипидемическим, защищает слизистые оболочки от повреждающего действия различных агентов, способствует заживлению повреждений и восстановлению эпителиоцитов. Плейотропным эффектам ребамипида посвящена одна из наших ранее опубликованных статей [12].

Одним из заболеваний ЖКТ, в развитии и прогрессировании которого не последнюю роль играет СПЭП, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая характеризуется избыточным накоплением жира в печени и включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом [13]. Более того, ряд авторов рассматривают НАЖБП в качестве печеночного компонента метаболического синдрома [4]. В 2020 г. группа экспертов предложила новый термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» в качестве более подходящего определения, лучше отражающего патогенез НАЖБП [14].

Эксперты относят пациентов с НАЖБП к категории высокого сердечно-сосудистого риска [4]. Многочисленные исследования показали, что наличие НАЖБП связано с увеличением ССЗ и смертности [15–19].

При этом в большинстве исследований ассоциации между НАЖБП и ССЗ не зависели от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, пол, ожирение, курение, АГ или дислипидемия.

Недавний метаанализ [15] 16 исследований с участием 34 043 пациентов и средней длительностью наблюдения 7 лет продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия или реваскуляризация коронарных артерий) на 64% выше (отношение шансов [ОШ] 1,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–2,13), чем у лиц без НАЖБП. В 6 из них было установлено, что пациенты с тяжелой НАЖБП имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,17–3,21); у этих же пациентов риск сердечно-сосудистой смерти оказался в 3,3 раза выше (ОШ 3,28; 95% ДИ 2,26–4,77) по сравнению с больными без НАЖБП.

В другом метаанализе [16] было подтверждено, что НАЖБП связана с повышенным риском развития ССЗ (отношение рисков [ОР] 1,37; 95% ДИ 1,10–1,72), а также установлено, что у больных НАЖБП с большей вероятностью развиваются ишемическая болезнь сердца (ОР 2,31; 95% ДИ 1,46–3,65) и АГ (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,27). Помимо этого, как и в метаанализе G. Targher и соавт. [15], было показано, что тяжесть НАЖБП является определяющим фактором сердечно-сосудистого риска: так, пациенты с неалкогольным стеатогепатитом имеют более высокий риск ССЗ (ОР 2,97; 95% ДИ 1,03–8,52).

У пациентов с НАЖБП выше риск развития острого коронарного синдрома [20], а в случае его развития наличие НАЖБП ассоциируется с неблагоприятными исходами. Например, в исследовании M. Keskin и соавт. [21] среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (n=360) наиболее высокие показатели госпитальной и 3-летней смертности наблюдались у больных с наличием тяжелой НАЖБП (33,9% и 33,3% соответственно). Многофакторный регрессионный анализ (с поправками на возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии) показал, что тяжелая НАЖБП ассоциируется с 4-кратным увеличением риска госпитальной (бинарная логистическая регрессия: ОШ 4,0; 95% ДИ 3,0–8,1) и 3-летней (регрессия Кокса: ОР 4,0; 95% ДИ 2,4–10,9) летальности.

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на то, что НАЖБП ассоциируется с увеличением риска возникновения некоторых аритмий, таких как фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии [22–25]. Это может быть связано с тем, что при НАЖБП развивается низкоинтенсивное воспаление с повышенной выработкой провоспалительных медиаторов, которые могут воздействовать на миокард посредством модуляции специфических ионных каналов, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и в конечном итоге вызы-

вает удлинение интервала QT [26]. Кроме того, инсулинорезистентность при метаболическом синдроме приводит к снижению уровня калия, что увеличивает время реполяризации желудочков [27]. В проспективном когортном исследовании [24] у пациентов с СД 2-го типа (n=400) была выявлена значительно более высокая частота фибрилляции предсердий в течение 10-летнего периода наблюдения при наличии сопутствующей НАЖБП (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,6–12,9, $p < 0,005$) по сравнению с лицами без НАЖБП. Подобные результаты были получены и в финском проспективном исследовании [25] с участием 958 пациентов, которое продемонстрировало, что НАЖБП является предиктором возникновения фибрилляции предсердий вне зависимости от наличия СД 2-го типа.

В клинических исследованиях у пациентов с НАЖБП достаточно часто обнаруживали структурные изменения сердца: кальцификацию клапанов [28, 29] и гипертрофию левого желудочка, которая нередко сопровождалась систолической и/или диастолической дисфункцией [30]. Эти структурные патологии могут быть связаны с нарушением метаболических процессов и перфузии миокарда и, в свою очередь, представляют собой еще один фактор риска развития аритмий при НАЖБП [31].

Нарушения метаболизма глюкозы и инсулинорезистентность являются ключевыми детерминантами патогенеза ССЗ и в то же время активно участвуют в развитии и прогрессировании НАЖБП [19]. В метаанализе 11 исследований [32], включившим 8346 пациентов с СД 2-го типа, установлено, что у лиц с сопутствующей НАЖБП риск развития ССЗ был в 2,2 раза выше (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,67–2,90) по сравнению с больными без НАЖБП.

Таким образом, результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о том, что НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом пациенты с неалкогольным стеатогепатитом и/или прогрессирующим фиброзом, а также имеющие СД 2-го типа, по мнению многих исследователей [19, 33, 34], могут быть отнесены к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. В целом наличие НАЖБП ассоциируется с повышением общей смертности, тогда как взаимосвязь НАЖБП с сердечно-сосудистой смертностью, по-видимому, зависит от ее стадии: изолированный стеатоз без дополнительных гистологических характеристик практически не влияет на сердечно-сосудистую смертность, а у пациентов со стеатогепатитом и/или фиброзом риск смерти в 2–3 раза выше.

Для лечения НАЖБП эксперты рекомендуют модификацию образа жизни (диета, физические нагрузки, снижение избыточной массы тела) и медикаментозную терапию [4], при этом патогенетически обоснованным считается назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – гепатопротективного средства,

оказывающего также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое и некоторое иммуномодулирующее действие. Помимо этого, недавно было установлено, что УДХК обладает еще и кардиопротективным действием, возможные механизмы которого обсуждаются в работе N.I. Hanafi и соавт. [35].

Во Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программе УСПЕХ (Урсосан как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени), результаты которой были опубликованы в престижном международном журнале *World Journal of Gastroenterology* в 2021 г. [36], у пациентов с НАЖБП, получавших УДХК, продемонстрировано снижение не только гепатологических, но и сердечно-сосудистых рисков. В исследование включили 174 пациента с разной стадией НАЖБП (средний возраст 45 ± 10 лет; 70% мужчин), которые принимали УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес. Через 6 мес у всех пациентов отмечено снижение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, уменьшение массы тела и толщины комплекса интима–медиа, а также повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности и снижение 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин. Со стороны печени выявлено снижение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и уменьшение проявлений стеатоза (на основании индекса FLI – fatty liver index). Однако влияния терапии УДХК на индекс фиброза печени (FIB-4 – liver fibrosis index) обнаружено не было.

Оценке эффективности и безопасности УДХК у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и наличием заболеваний печени было посвящено российское многоцентровое наблюдательное исследование РАКУРС [37], в котором участвовали 262 пациента с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, нуждающихся в терапии статинами и одновременно имеющих хронические заболевания печени и/или желчевыводящих путей. После добавления статинов или коррекции их дозы пациентам рекомендовали добавить к терапии УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки. Длительность наблюдения составила 6 мес. К концу исследования уровень общего ХС и ХС ЛПНП существенно снизился, при этом не было отмечено ухудшения функции печени. Напротив, наблюдали значимое снижение содержания АЛТ, аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы ($p < 0,001$ для каждого показателя). Пациенты, в дополнение к статинам принимавшие УДХК ($n=179$), чаще достигали целевых значений ХС ЛПНП (37% против 20%, $p=0,01$) по сравнению с больными, не принимавшими УДХК ($n=62$). Авторы сделали вывод, что сочетанное применение УДХК и статинов приводит к более существенному, чем монотерапия статинами, снижению уровней общего ХС и ХС ЛПНП, а также позволяет увеличить число пациентов, получающих

статины, среди лиц с заболеваниями печени и высоким сердечно-сосудистым риском.

В последние годы появились данные о том, что гастро- и энтеропротектор ребамипид также обладает прямым гепатопротективным и антисклеротическим действием, что открывает привлекательные перспективы его использования для лечения НАЖБП. Гепатопротективный и антисклеротический эффекты ребамипида изучали в экспериментальных исследованиях с повреждением ткани печени.

Например, в исследовании В.А. Abdel-Wahab и соавт. [38] изучили протективное влияние ребамипида при повреждении печени крыс, вызванном метотрексатом. Животных распределили на 4 группы (по 6 крыс в каждой): 1) контрольную группу; 2) группу ребамипида (100 мг/кг в сутки, перорально); 3) контрольную группу метотрексата (20 мг/кг, внутривенно однократно); 4) группу «метотрексат + ребамипид». Введение метотрексата вызывало выраженное повреждение печени в виде воспалительного отека, дегенерации, апоптоза и очагового некроза гепатоцитов. При проведении биохимических исследований обнаружили значимую дисфункцию печени, связанную с нарушением баланса окислитель/антиоксидант, в группе крыс, получивших один метотрексат. Кроме того, метотрексат приводил к понижению регуляции экспрессии печеночных факторов Nrf2 и Bcl-2 одновременно с существенным повышением экспрессии печеночных факторов NF- κ B-p65, GSK-3 β , JAK1, STAT3, PUMA и Bax. Совместное с метотрексатом применение ребамипида значительно уменьшало вышеупомянутые гистопатологические, биохимические и молекулярные дефекты, вызванные воздействием метотрексата, вероятно, за счет его антиоксидантного, противовоспалительного и антиапоптотического действия. Эти эффекты могут быть связаны со способностью ребамипида по крайней мере частично модулировать сигнальные пути Nrf2/GSK-3 β , NF- κ B-p65/JAK1/STAT3 и PUMA/Bax/Bcl-2.

В другом исследовании [39] изучили потенциальные эффекты ребамипида на развитие фиброза печени, вызванного воздействием тетрахлорметана (CCl₄). В течение 4 нед крысам Wistar внутривенно вводили CCl₄ в дозе 0,45 мл/кг (0,72 г CCl₄/кг). Часть крыс в дополнение к инъекциям CCl₄ получали ребамипид в дозе 60 или 100 мг/кг. Через 24 ч после окончания введения веществ непрямым путем оценивали функцию печени и окислительный стресс. Степень фиброза печени определяли при помощи двух маркеров: гиалуроновой кислоты и проколлагена-III. Изолированную ткань печени подвергали гистологическому исследованию; в ней определяли содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ПГЕ₂. Оказалось, что лечение ребамипидом приводило к выраженному снижению повышенных из-за воздействия CCl₄ уровней АЛТ и АСТ, а также уменьшало CCl₄-индуцированный окислительный стресс. Применение любой дозы ребамипида также снижало уровни проколлагена-III и гиалуроновой кислоты. Наконец, терапия ребамипидом способствовала значительному

повышению содержания ИЛ-10 и ПГЕ₂ в ткани печени. Исследователи сделали вывод, что ребамипид способен замедлить развитие СС₄-индуцированного фиброза печени, при этом данный эффект частично может быть опосредован индукцией ПГЕ₂ и ИЛ-10 в самой печени.

Еще в одной работе [40] изучили влияние ребамипида на повреждение печени крыс, связанное с циркуляторным шоком из-за воздействия бактериального эндотоксина (ЛПС *Escherichia coli*). Эндотоксемия в течение 6 ч привела к 5,9-кратному увеличению уровня нитрита в сыворотке ($p < 0,05$) со значительным повышением уровней АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы. Ребамипид (100 мг/кг, перорально в течение 5 дней) значительно снижал повышенную активность АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы, но не влиял на уровень нитрита. Активность миелопероксидазы в печени была в 2,4 раза выше ($p < 0,05$) у крыс с эндотоксемией, и также значительно ингибировалась ребамипидом. Содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке достигало пикового значения через 1 ч после инъекции ЛПС (с $167,4 \pm 20,0$ до $1570,0 \pm 100,0$ пг/мл) и затем быстро снижалось. При профилактическом введении ребамипида (100 мг/кг в течение 5 дней) значительного повышения уровня ФНО- α через 1 ч после инъекции ЛПС уже не наблюдалось. Полученные результаты позволяют предположить, что ребамипид оказывает выраженное протек-

тивное действие на ЛПС-индуцированное повреждение печени посредством ингибирования активации нейтрофилов и продукции ФНО- α .

Заключение

СПЭП играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе ССЗ и НАЖБП. В свою очередь, наличие НАЖБП связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Применение УДХК при НАЖБП позволяет снизить как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски. Гастро- и энтеропротектор ребамипид не только устраняет повышенную эпителиальную проницаемость и действует на всех трех уровнях защиты слизисто-эпителиального барьера, но и обладает множественными плеiotропными эффектами, включая гепатопротективный и антисклеротический, что открывает широкие перспективы его использования при ССЗ и НАЖБП. Выявленные в экспериментальных исследованиях гепатопротективный и антисклеротический эффекты ребамипида нуждаются в дальнейшем изучении в клинических испытаниях у пациентов с НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- 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. Sindrom povyshennoi epiteliial'noi pronitsaemosti v klinicheskoi praktike. Mul'tidisciplinarnyi natsional'nyi konsensus. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68 (8): 16–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-31842
- 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
- 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 [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I. G. et al. Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniia. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1 (3): 135–145. DOI: 10.1159/000447252
- 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
- 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
- Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 426–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz271
- 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
- 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
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Фарматека* 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.122-128 [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Povyshennaia pronitsaemost' kishechnoi stenki i ee rol' v vzniknovenii serdechno-sosudistykh zaboolevanii. Farmateka 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.122-128 (in Russian).]
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. *Терапия* 2020; 6 (4): 142–51. DOI: 10.18565/therapy.2020.4.142-151 [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Pleiotropnye efekty gastroenteroprotektora rebamipida. Terapiia 2020; 6 (4): 142–51. DOI: 10.18565/therapy.2020.4.142-151 (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2011. ISBN 978-5-9986-0055-5 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. Moscow: MIA, 2011. ISBN 978-5-9986-0055-5 (in Russian).]
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65 (3): 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Wu S, Wu F, Ding Y et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 33386. DOI: 10.1038/srep33386
- Zeb I, Li D, Budoff MJ et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (16): 1965–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.070
- Allen AM, Therneau TM, Larson JJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology* 2018; 67 (5): 1726–36. DOI: 10.1002/hep.29546
- Wong CR, Lim JK. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Outcomes. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018; 12 (2): 39–44. DOI: 10.1002/cld.721
- Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K et al. Nonalcoholic Hepatic Steatosis Is a Strong Predictor of High-Risk Coronary-Artery Plaques as Determined by Multidetector CT. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0131138. DOI: 10.1371/journal.pone.0131138
- Keskin M, Hayiroglu MI, Uzun AO et al. Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2017; 120 (10): 1720–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.107
- Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5 (2): 134–41. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00005
- Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. *Diabetes Care* 2016; 39 (8): 1416–23. DOI: 10.2337/dc16-0091
- Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8 (2): e57183. DOI: 10.1371/journal.pone.0057183
- Karajamaki AJ, Patsi OP, Savolainen M et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). *PLoS One* 2015; 10 (11): e0142937. DOI: 10.1371/journal.pone.0142937
- Lazzerini PE, Capocchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00026
- Kim HW, Lee DH, Lee SA, Koh G. A relationship between serum potassium concentration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2015; 47 (6): 991–999. DOI: 10.1007/s11255-015-1001-5
- Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88371. DOI: 10.1371/journal.pone.0088371
- Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2015; 64 (8): 879–87. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.04.003
- Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (7): 425–39. DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0
- VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015; 62 (3): 773–83. DOI: 10.1002/hep.27869
- Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 (6): 631–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001075
- Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (4): 313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extra-hepatic diseases. *Gut* 2017; 66 (6): 1138–53. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884
- Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart Biomolecules 2018; 8 (4): 159. DOI: 10.3390/biom8040159
- Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in pa-

- tients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (10): 959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
37. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодооксиколовой кислоты. *Терапевтический архив* 2014; 12: 48–52. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52 [Martsevich S.Yu., Kutishchenko N.P., Drozdova L.Yu. et al. Issledovanie RAKURS: povyshenie effektivnosti i bezopasnosti terapii statinami u bol'nykh s zabolevaniyami pecheni, zhelchnogo puzyrya i/ili zhelchevyvodiashchikh putei s pomoshch'yu ursodeoksikholevoi kisloty. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 12: 48–52. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52 (in Russian).]
38. Abdel-Wahab BA, Ali FEM, Alkahtani SA et al. Hepatoprotective effect of rebamipide against methotrexate-induced hepatic intoxication: role of Nrf2/GSK-3 β , NF- κ B-p65/JAK1/STAT3, and PUMA/Bax/Bcl-2 signaling pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020; 42 (5): 493–503. DOI: 10.1080/08923973.2020.1811307
39. 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
40. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения, ОСП РГНКЦ – ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Natalia M. Vorobyeva – D. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Center branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Ткачёва Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ – ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Center branch of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021