

ЗНАЧЕНИЕ СЛИЗИСТО-БИКАРБОНАТНОГО БАРЬЕРА ЖЕЛУДКА ПРИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



Актуальность кислотозависимых заболеваний, таких как язвенная болезнь, гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), определена их распространенностью в популяции, а также влиянием на качество и прогноз жизни пациентов [1].

Современные представления о патогенезе всех кислотозависимых заболеваний сводятся к нарушению равновесия между факторами агрессии и факторами защиты, основные элементы которых впервые отображены в концепции патогенеза язвенной болезни, предложенной H. Shay и D.C.H. Sun [2].

Факторы агрессии при язвенной болезни, с точки зрения современных научных исследований, включают в себя изменение массы обкладочных клеток, нарушение нервной и гуморальной регуляции секреции соляной кислоты (в частности, гастрином), гиперпродукцию пепсиногена и контаминацию слизистой оболочки желудка

Helicobacter pylori. Причем инфекционному агенту отдается приоритетное значение [3].

Ослабление факторов защиты при язвенной болезни возникает в результате нарушения физико-химических свойств желудочной слизи и регенераторной активности эпителиальных клеток, а также изменения кровоснабжения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, синтеза простагландинов и оксида азота [3].

Патогенез НПВП-гастропатии также полностью соответствует концепции нарушения равновесия факторов агрессии и факторов защиты. К факторам агрессии очевидно относятся сами НПВП, которые за счет стимуляции секреции соляной кислоты и пепсиногена, усиления апоптоза эпителиальных клеток, повышения образования свободных радикалов, фактора некроза опухоли обладают ульцерогенным действием. Вместе с тем угнетение НПВП активности фермента циклооксигеназы вызывает нарушение синтеза простагландинов, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшение выработки слизи и бикарбонатов [4].

В последние годы обсуждение в научной литературе значения факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях, к сожалению, уменьшается. Связано это с тем, что медицина, основанная на доказательствах, в настоящее время в вопросах профилактики и лечения язвенной болезни и НПВП-гастропатии подтверждает высокое значение только эрадикации *H. pylori* и применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Следует ли из этого, что дискуссия о значении факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях не заслуживает внимания в клинической практике, – вопрос, на который настоящая статья делает попытку ответить.

Основные элементы факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях традиционно делят на несколько уровней. Первый уровень – слизисто-бикарбонатный барьер, или предэпителиальный уровень. Второй уровень – покровный эпителий, формирующий барьер на пути химических, физических и, самое главное, пептических и биологических факторов. Третий уровень – комплекс клеток и матрикса собственной пластинки, обеспечивающий питание и контроль кинетики покровного эпителия, реализацию реакций иммунной защиты [5].

Слизисто-бикарбонатный барьер желудка (СББЖ) – это физико-химический барьер, который представляет собой нерастворимый высокоэластичный гель на поверхности покровного эпителия, поддерживающий pH нейтральной среды. Эффективность барьерной функции слизистого геля определяется тремя ключевыми параметрами: 1) структурой геля, от которой зависит стабильность и проницаемость слоя слизи; 2) толщиной слизистой пленки; 3) pH геля.

В структуре геля СББЖ выделяют верхнюю (лабильную) фазу геля и нижнюю (постоянную) фазу геля, которая не удаляется в процессе моторики и уравновешена к действию пептических факторов в норме. Отдельно выделяют в структуре геля фосфолипидный слой [6, 7]. Верхняя фаза слизи состоит в основном из секрета слюнных желез и, в меньшей степени, секрета кардиальных желез. Нижняя фаза слизи представляет собой секрет покровно-мочного эпителия.

В состав геля входят: соли и другие диализуемые компоненты – 1 %, свободные белки, нуклеиновые кислоты и липиды – 0,5–2%, муцины – 3%. Гидратация геля составляет 95% [8]. Несмотря на относительно малую долю в составе геля, ключевыми химическими элементами, определяющими его физико-химические свойства, являются муцины. Современные гистохимические методики позволили выделить несколько типов муцинов в слизистой оболочке желудка: MUC1 (мембраносвязанный муцин), MUC5AC и MUC6 (секретируемые муцины). MUC5AC экспрессируется преимущественно в поверхностном эпителии, а MUC6 – в желудочных железах [9].

Муцины – гликопротеины, имеющие специфический аминокислотный состав с высоким содержанием серина, треонина и пролина и большим содержанием углеводов с характерным набором моносахаридных остатков. Концентрация муцинов в слизи желудка человека в зависимости от методики определения составляет около 50 мг/мл. В структуре молекулы муцина белок располагается в центре, а ближе к периферии находится высокогликозилированная зона, составляющая до 80% общей массы молекулы муцина. Центральные домены обеспечивают формирование крупных муциновых мультимеров за счет дисульфидных мостиков, а образование олигосахаридных цепей регулируется системой гликозилтрансфераз [8]. Вместе с тем точный молекулярный механизм сшивки молекул в геле до конца не изучен. В частности, установлено, что гелеобразование при низких значениях pH включает сложные электростатические и гидрофобные взаимодействия с образованием нековалентных сшивок конкретных регионов доменов муцинов [6].

Помимо традиционно изучаемой гелеобразующей функции муцинов современные исследования показывают их огромную роль в резистентности к инфекционным агентам. Известно, что MUC5AC, препятствуя адгезии *H. pylori*, защищает поверхностный эпителий желудка, а MUC6 характеризуется антибактериальной активностью [10].

Важным компонентом, определяющим свойства муцинов в желудке, является семейство белков слизи – трефоиловые пептиды. Трефоиловые пептиды секретируются мукоцитами и выполняют разнообразные функции. Данный спектр протеинов контролирует процесс синтеза и секреции муцинов, степень их гликозилирования и диффузию протонов водорода [11].

Изучение второго ключевого параметра барьерной функции слизистого геля определило, что в условиях покоя толщина слизистой пленки имеет постоянное значение около 180 мкм [8]. Удаление поверхностной жидкой фазы слизи ведет к увеличению ее продукции. Изменение толщины слизи в различных отделах желудка связано в основном с лабильной фазой геля, тогда как стабильная фаза геля остается неизменной.

Образование слизи представляет собой сложный процесс, полный цикл которого занимает до 2 часов. Регуляция продукции слизи обеспечивается нейрогуморальными и паракринными факторами, ведущее значение среди которых имеют ацетилхолин, простагландины и оксид азота (NO). Так, снижение образования оксида азота приводит к падению скорости продукции слизи, как и блокада метаболизма простагландинов уменьшает скорость накопления слизи [12].

Важнейшей химической характеристикой СББЖ является pH, равный 6,7–7,0, за счет присутствия HCO_3^- в составе слизистого геля. Кроме того, pH геля определяет его реологию: чем ниже pH, тем ниже вязкость. Идентифицирован апикальный транспортер HCO_3^- в эпителиальных клетках желудка – SLC26A9. Исследования показали, что SLC26A9 является посредником при Cl/HCO_3^- -обмене, однако функционирование SLC26A9 возможно и по Cl -независимой HCO_3^- -секреции. В отличие от других транспортных белков, известных на сегодняшний день, активность SLC26A9 тормозится аммонием, что крайне важно для понимания влияния *H. pylori* на СББЖ [13].

Структура геля, толщина слизистой пленки и pH геля в итоге определяют его уникальную устойчивость к физико-химическим воздействиям. Так, экспозиция желудочного слизистого геля в растворах с pH от 1 до 8, с различными осмотическими характеристиками или с желчью не сопровождается дисперсией геля и изменением его реологических свойств. Растворение слизистого геля возможно в результате протеолиза, ведущего к нарушению мультимерной структуры муцинов. В норме поддерживается баланс между уровнем продукции всех компонентов слизи и ее расщеплением протеазами.

В настоящее время накоплено достаточно научных данных о негативном влиянии *H. pylori*, НПВП и желчных кислот на СББЖ [14]. Основной мишенью для желчных кислот среди прочих мишеней в СББЖ является слой фосфолипидов, концентрация которых резко снижается при воздействии на них жирных кислот. НПВП за счет блокады простагландинового механизма регуляции работы СББЖ приводят к снижению продукции слизи, бикарбонатов, уменьшению толщины слизистого слоя геля. Интегральным результатом взаимодействия *H. pylori* со СББЖ является изменение доли мультимерных муцинов и pH слизистого геля, что в конечном итоге приводит к потере стабильности его физико-химических свойств.

В частности, результаты метаанализа 11 исследований, проведенного Yaron Niv, продемонстрировали взаимосвязь между *H. pylori* и экспрессией секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6. Выявлено, что экспрессия муцина MUC6 была выше у *H. pylori*-позитивных пациентов в сравнении с *H. pylori*-негативными (ОШ 9,2; 95% ДИ: 1,5–54,5; $p=0,014$). В то же время экспрессия MUC5AC у *H. pylori*-позитивных пациентов была достоверно ниже (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,21–0,95; $p=0,036$). Сделано заключение об ингибирующей роли *H. pylori* в отношении экспрессии MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. В то же время увеличение экспрессии MUC6 может способствовать подавлению колонизации *H. pylori* за счет антибактериальных свойств данного муцина. Таким образом, влияние на экспрессию данных муцинов может повышать эффективность эрадикационной терапии [10].

Наряду с коррекцией факторов агрессии длительное время в реальной клинической практике концепция усиления факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях реализовывалась препаратами с гастропротективным эффектом. К данной группе препаратов из зарегистрированных в настоящее время в России можно отнести сукральфат, висмута трикалия дицитрат, мизопростол и ребамипид. Из всех этих препаратов на основании концепции доказательной медицины только мизопростол был включен в ряд национальных и международных рекомендаций в отношении НПВП-гастропатии [1]. Однако прямые сравнительные исследования мизопростола и ИПП показали достоверное преимущество последних в эффективности и безопасности [15].

Новая ступень в понимании и совершенствовании терапевтических технологий контроля кислотозависимых заболеваний, очевидно, связана с открытием влияния ИПП на физико-химические характеристики СББЖ, которые именуются экспертами как плейотропные. Вместе с тем данный эффект обнаружен только у ИПП последнего поколения – оригинального рабепразола (Париета) [16].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании T. Skoczylas et al. продемонстрировано увеличение базальной секреции слизи желудка на 31% (с $2,28 \pm 0,36$ до $3,31 \pm 0,38$ мг/мл; $p < 0,01$) и стимулированной пентагастрином на 65% (с $1,5 \pm 0,32$ до $3,36 \pm 0,39$ мг/мл; $p < 0,0001$) после 7-дневного приема здоровыми добровольцами оригинального рабепразола в дозе 20 мг/сут Париет® также влиял на концентрацию желудочного муцина, которая увеличилась на базальном уровне на 41% (с $0,58 \pm 0,09$ до $0,82 \pm 0,09$ мг/мл; $p < 0,01$) и в 2,6 раза (с $0,36 \pm 0,06$ до $0,96 \pm 0,08$ мг/мл) после стимуляции пентагастрином ($p < 0,0001$) [17].

T. Jaworski et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании на здоровых добровольцах показали, что НПВП (в исследовании использовался напроксен 500 мг/сут) совместно с плацебо в течение 7 дней снижает базальную секрецию муцина железами желудка на 39% (с $86,9 (53,5 \div 135)$ мг/ч до $53,1 (27,1 \div 81,9)$ мг/ч; $p < 0,01$), а стимулированную пентагастрином – на 49% (с $88,1 (49,3 \div 131)$ до $45,0 (31,0 \div 61,7)$ мг/ч; $p < 0,003$). Концентрация желудочного муцина на фоне напроксена/плацебо снижалась с $0,54 (0,40 \div 0,77)$ мг/мл до $0,42 (0,22 \div 0,47)$ мг/мл; $p < 0,05$. Вместе с тем курс напроксена 500 мг/сут совместно с оригинальным рабепразолом (Париетом) 20 мг/сут увеличивал секрецию муцина: базальную – на 40% ($75,8 \pm 8,97$ мг/ч; $p = 0,05$), а стимулированную пентагастрином – на 67% ($75,3 (55,0 \div 113)$ мг/ч; $p = 0,003$) по сравнению с таковой при использовании напроксена с плацебо. Концентрация желудочного муцина на фоне терапии рабепразолом также была достоверно выше (на 62%) по сравнению с группой плацебо и составила $1,09 (0,81 \div 1,44)$ мг/мл, $p < 0,001$ [18].

Уникальность плейотропных эффектов Париета можно характеризовать как универсальную за счет влияния на слизисто-бикарбонатный барьер не только желудка, но и пищевода [19]. Irene Sarosiek et al. изучили секрецию муцина у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после 8-недельной терапии оригинальным рабепразолом в дозе 20 мг/сут. Исследование проводили в 4 этапа, которые имитировали гастроэзофагеальный рефлюкс: на I этапе изучали базовую секрецию и вводили раствор NaCl, на II и III этапах последовательно осуществляли инфузию HCl/пепсина, на IV этапе вновь вводили NaCl. Клиническая и эндоскопическая оценка курса терапии выявила у 93% пациентов полную ремиссию. Отмечен важный результат исследования: повышение

концентрации муцина в эзофагеальном секрете на фоне приема оригинального рабепразола наблюдалось на всех этапах исследования от 118% ($p=0,013$) на I этапе до 455% на IV этапе ($p<0,001$) [20].

Поиск непосредственного механизма влияния рабепразола на СББЖ и пищевода составляет актуальную задачу современных исследований. В настоящее время предполагается, что плейотропный эффект оригинального рабепразола (Париета) связан с его уникальным воздействием на NO-синтазу – продуцент оксида азота, а как известно, NO – один из основных регуляторов слизисто-бикарбонатного барьера [21].

В заключение анализа представленной информации важно отметить, что концепция патогенеза рассматриваемых в настоящей статье кислотозависимых заболеваний как нарушения равновесия факторов агрессии и факторов защиты актуальна и удовлетворяет основные запросы в терапии указанной патологии. Возможность терапевтического влияния на факторы защиты обоснована не только теоретическими, но и экспериментальными данными. Вместе с тем в настоящее время как при язвенной болезни, так и при НПВП-гастропатии акцент в профилактике и лечении, безусловно, сосредоточен на коррекции факторов агрессии: эрадикации *H. pylori* и назначении ИПП.

Особенно важно отметить, что указанные положения (эрадикация *H. pylori* и/или применение ИПП) являются не просто рекомендательными для практических врачей, а обязательными для исполнения, с учетом современной законодательной базы. Так, в «Стандарте медицинской помощи больным язвой желудка и двенадцатиперстной кишки», утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 241, и в «Стандарте медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией», утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 248, речь идет об обязательном проведении эрадикации *H. pylori* при ее выявлении и назначении антисекреторных препаратов из группы ИПП: омепразола или рабепразола (Париета).

Препараты с гастропротективным эффектом не вошли в указанные федеральные стандарты, что обосновано их недостаточной доказательной базой. В то же время практический врач, считающий целесообразным назначение терапии, направленной на усиление факторов защиты, по результатам представленного анализа, может среди других аспектов выбора руководствоваться и выявленными у оригинального рабепразола (Париета) плейотропными эффектами.