

## ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА. ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ПРЕПАРАТА \*

**А.В. Яковенко, П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова,  
А.С. Прянишникова, А.Н. Иванов, М.А. Алдиярова,  
И.П. Солуянова, В.А. Анашкин, И.В. Оприщенко**

Российский государственный медицинский университет, Москва

Слизистая оболочка желудка (СОЖ) постоянно подвергается воздействию экзогенных и эндогенных агрессивных субстанций, в связи с чем она обладает целым рядом взаимосвязанных цитопротективных механизмов, предупреждающих ее повреждение [5, 7]. Агрессивные факторы подразделяются на экзогенные и эндогенные, а также на внутрипросветные и гематогенные. К основным внутрипросветным эндогенным повреждающим субстанциям, с которыми СОЖ контактирует постоянно, относятся соляная кислота, пепсин и забрасываемые в желудок желчь и панкреатические ферменты. Экзогенные внутрипросветные факторы поступают в желудок периодически, в различных сочетаниях и количествах. К ним относятся бактерии, в первую очередь *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), вирусы, этанол, лекарственные препараты (НПВП, кортикостероиды, цитостатики и др.), пищевые компоненты (специи), а также термические характеристики принимаемых продуктов.

К гематогенным эндогенным повреждающим факторам относятся провоспалительные и вазоактивные медиаторы, продукты нарушенных метаболических процессов в организме (мочевина, мочевая кислота и др.), а также ряд экзогенных повреждающих субстанций: вирусы, бактерии и их токсины, лекарства, химические субстанции, соли тяжелых металлов и др., поступающие в организм, минуя желудочно-кишечный тракт. Под влиянием экзогенных и эндогенных ксенобиотиков в СОЖ нарушаются метаболические процессы, что приводит к появлению новых биологических субстратов, оказывающих тканевую деструктивный эффект.

Основными механизмами действия повреждающих СОЖ агентов являются [1, 7]:

- 1) падение трансмембранного потенциала поверхностного эпителия, способствующего обратной диффузии водородных ионов в СОЖ;
- 2) деградация пристеночной слизи и повреждение поверхностного эпителия СОЖ;
- 3) индукция синтеза провоспалительных субстанций в СОЖ;
- 4) блокада продукции противовоспалительных тканевых простагландинов и АТФ;
- 5) активация тканевых фосфолипаз;

6) активация перекисного окисления липидов в эпителии СОЖ;

7) нарушение кровотока и сосудистой проницаемости в СОЖ.

При этом механизмы повреждения СОЖ при воздействии различных факторов агрессии нередко суммируются и в то же время имеют определенные различия (табл. 1).

Желудочная цитопротекция включает большой спектр внутрипросветных и тканевых механизмов, взаимодействие которых обеспечивает целостность СОЖ и ее устойчивость к факторам агрессии. Протективные механизмы СОЖ находятся в тесном взаимодействии и регулируются нервными и гуморальными механизмами с участием нейропептидов и вазоактивных медиаторов [5].

Слизистый протективный барьер желудка имеет три линии защиты [3]. Первая линия включает слизь, желудочную и дуоденальную секрецию бикарбонатов, гидрофобную поверхность СОЖ и двенадцатиперстной кишки. Слизь представляет собой водонерастворимый гель, состоящий из гликопротеиновых полимеров, тесно прилегающих к поверхности эпителиальных клеток. В состав ее входят IgA, лизоцим, лактоферрин и другие компоненты. Слой слизи защищает СОЖ от физических и химических воздействий, от действия соляной кислоты и пепсина, бактерий, вирусов и их токсинов. Секреция бикарбонатов уменьшает агрессивные свойства соляной кислоты и повышает уровень pH защитного слоя слизи.

Вторую линию защиты СОЖ составляет эпителиальный барьер. Апикальные поверхности покровного желудочного эпителия и межклеточные соединения чрезвычайно устойчивы к обратной диффузии H<sup>+</sup> благодаря наличию на их базолатеральных поверхностях двух транспортных систем, удаляющих водородные ионы из СОЖ. Целостность данного барьера регулируется эндогенными факторами роста, одним из которых является трансформирующий фактор роста  $\alpha$ . Данный барьер нарушается в первую очередь при развитии воспалительного процесса в СОЖ, ассоциированного с персистенцией НР. В состав данного барьера входят тканевые субстанции, содержащие сульфгидрильные группы (глутатион- и тиолсодержащие протеины), которые являются мощными естественными антиоксидантами, а также ловушками для свободных радикалов водорода и кислорода, включая и экзогенные, поступающие со слюной и пищей. Определенная роль в поддержании

\* Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 2.

Таблиця 1. **Фактори, повреждающие СОЖ, и ведущие механизмы их действия**

Механизмы действия	Основные повреждающие факторы					
	H <sup>+</sup>	НПВП	Желчные кислоты	Этанол	H. pylori	Пепсин
Падение трансмембранного потенциала, обратная диффузия H <sup>+</sup>	+	+	+	+	+	-
Прямое повреждение эпителия СОЖ	+	+	+	+	+	+
Индукция синтеза провоспалительных субстанций	-	-	-	+	+	-
Снижение синтеза тканевых простагландинов, АТФ	-	+	-	-	+	-
Активация тканевых фосфолипаз	-	-	-	+	+	-
Активация перекисного окисления липидов	-	+	-	+	+	-
Нарушение сосудистой проницаемости	-	+	-	-	+	+
Снижение кровотока СОЖ	-	+	-	-	+	-
Деградация защитной слизи	-	+	+	+	+	+
Повреждение поверхностного эпителия СОЖ	+	+	+	+	+	+
Нарушение процессов регенерации эпителия СОЖ	+	+	+	+	+	-

второй линии защиты принадлежит компонентам врожденного и адаптационного иммунитета (Toll-подобные рецепторы, антибактериальные пептиды,  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсины, IgA и др.), которые обеспечивают устойчивость СОЖ к внедрению патогенных бактерий, вирусов и их токсинов [5].

Третья линия защиты включает нормальный кровоток, который способствует удалению H<sup>+</sup>, обеспечивает энергией метаболические процессы, поддерживает первую и вторую линии защиты, а также репаративные процессы в СОЖ. Схема функционирования протективных и репаративных механизмов СОЖ представлена на рисунке.

Для восстановления защитных свойств СОЖ используются цитопротекторы. Последние включают группы лекарственных средств с различными механизмами действия, которые стабилизируют защитные свойства слизи за счет снижения факторов агрессии и/или повышения факторов защиты; способствуют заживлению эрозий и язв; восстанавливают структуру и функцию эпителия желудочно-кишечного тракта.

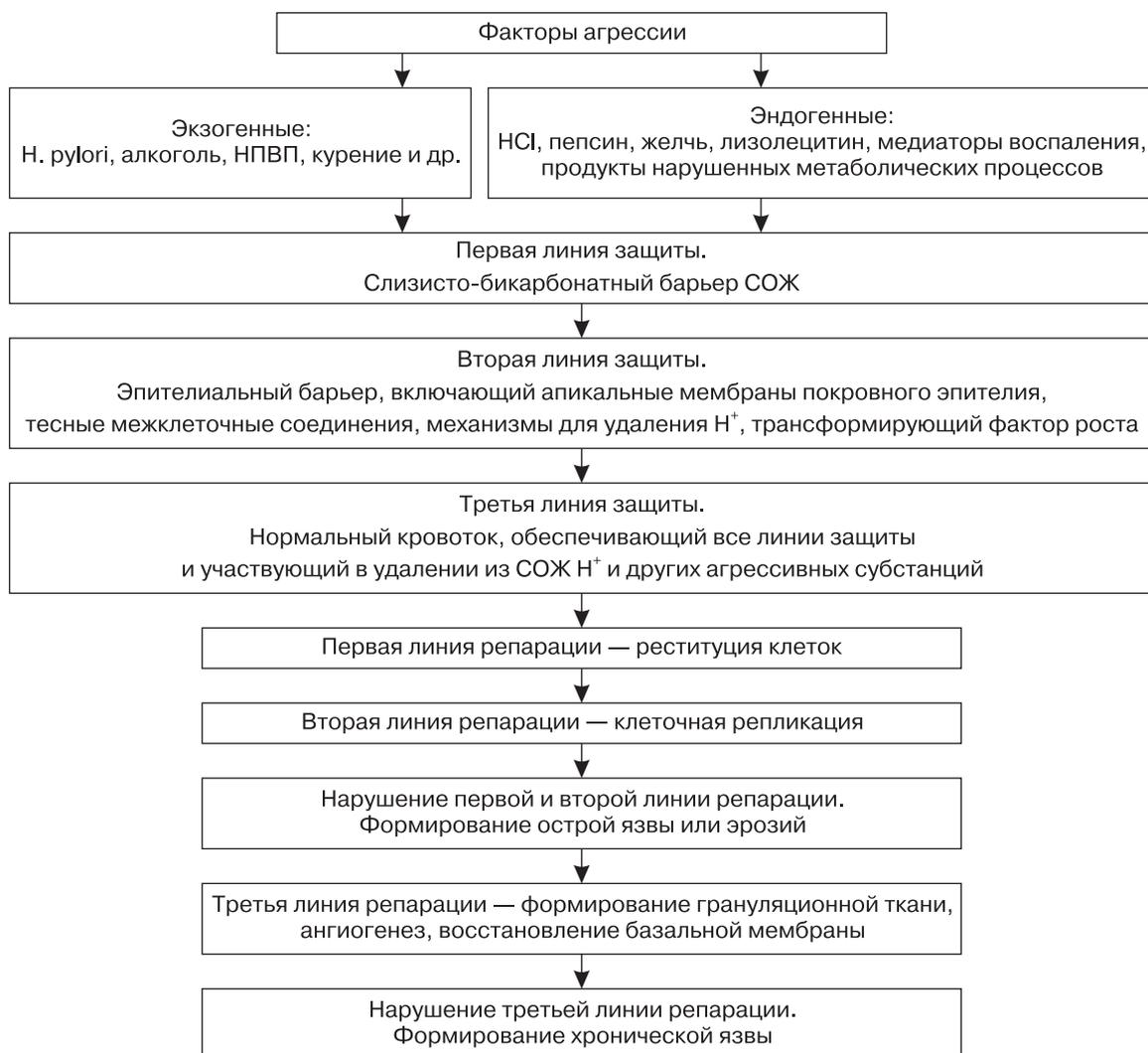
Основными цитопротекторами, которые используются в клинической практике, являются препараты висмута (висмута трикалия дицитрат — де-нол), сукральфат, мизопростол, пентоксифиллин [4]. Кроме того, опосредованным цитопротективным эффектом обладают также препараты, снижающие кислотную продукцию (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина), алюминийсодержащие антациды, донаторы сульфгидрильных групп (s-адметионин, барбитураты, тиопентал и др.), а также восстанавливающие тканевую кровотоков.

Механизмы действия основных цитопротекторов представлены в табл. 2 [2, 6, 7].

Анализ представленных в табл. 2 данных показал, что препараты висмута обладают наиболее широким спектром механизмов цитопротекции. Так, назначение де-нола приводит к снижению продукции и активности пепсина. Препарат селективно связывается с белками дна язвы и создает защитный слой — барьер для диффузии H<sup>+</sup>, препятствующий повреждению области СОЖ, лишенной защитного эпителиального покрова. Де-нол стимулирует локальный синтез простагландинов в СОЖ, увеличивает секрецию слизи и гидрокарбонатов; усиливает кровоток в СОЖ, подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата; обеспечивает реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и полноценный ангиогенез, а также усиливает репаративный эффект, опосредованный эпидермальным фактором роста [2, 4].

Основными показаниями к назначению цитопротекторов являются заболевания желудка, сопровождающиеся структурными нарушениями СОЖ (язвенная болезнь, гастриты, мукозиты и др.). В ряде случаев данные препараты назначаются также для профилактики повреждения СОЖ (при приеме ulcerогенных средств, стрессовых состояниях и др.). Выбор цитопротектора и схемы его назначения зависят от этиологии и ведущих звеньев патогенеза патологического процесса в желудке. Ориентировочный подход к выбору препарата — цитопротектора — представлен в табл. 3.

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, де-нол является универсальным цитопротектором, который может быть использован практически при всех этиопатогенетических вариантах воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки пищеварительного тракта [2].



**Рисунок. Защитные и репаративные механизмы слизистой оболочки желудка**

**Таблица 2. Механизмы действия цитопротекторов СОЖ**

Механизм действия	Препарат			
	Де-нол	Сукральфат	Мизопростол	Пентоксифиллин
Повышение синтеза слизи и бикарбонатов	+	-	-	-
Повышение синтеза простагландинов	+	+	+	-
Антиоксидантный эффект	+	+	-	-
Снижение содержания провоспалительных цитокинов	+	+	-	+
Снижение активности пепсина	+	+	-	-
Связывание желчных кислот	±	+	-	-
Связывание с белками в зоне воспаления и некроза	+	+	-	-
Улучшение микроциркуляции в слизистой оболочке	+	-	+	+
Повышение содержания эпидермального фактора роста	+	-	-	-
Ингибирование NO-синтетазы и адгезии бактерий	+	-	-	-

**Таблиця 3. Патогенетический подход к выбору цитопротектора при заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Заболевания ЖКТ	Препарат выбора			
	Де-нол	Сукральфат	Мизопростол	Пентоксифиллин
Язвенная болезнь, ассоциированная с <i>H. pylori</i>	+	–	–	±
Хронический гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	+	–	–	±
Гастропатии, обусловленные приемом:				
НПВП	+	–	+	–
алкоголя	+	+	–	+
цитостатиков	–	+	–	+
Стрессовые язвы	+	+	–	+
Рефлюкс–гастрит	–	+	–	–
Мукозиты, связанные с приемом цитостатиков	+	±	–	±
Инфекционная диарея	+	–	–	–

Общепринятые схемы терапии цитопротекторами:

- 1) препараты висмута (висмута трикалия дицитрат — де-нол), 120 мг 4 раза в день, 2—4 нед;
- 2) сукральфат, 1,0 г 4 раза в день, 2—4 нед;
- 3) мизопростол, 200 мкг 4 раза в день, 4—8 нед;
- 4) пентоксифиллин, 400 мг 3 раза в день, 4 нед.

Цитопротекторы могут включаться в схемы лечения основного заболевания, а в ряде случаев — назначаться в виде монотерапии. При их рациональном использовании существенно повышается эффективность лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hunt R.H.* Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure 2000 / R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers, 2000.— 689 p.
2. *Lambert J.R.* Pharmacology of colloidal bismuth subcitrate («De-Nol») and use in non ulcer dyspepsia / J.R. Lambert, McLean // Helicobacter pylori in peptic ulceration and gastritis; eds. B.J. Marshall, R.W. McCallum, R.L. Guerrant. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1991.— P. 201—209.
3. *Powell D.W.* Physiological concepts of epithelial barriers / D.W. Powell // Ed. A. Allen.
4. Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1984.— P. 1—6.

5. *Prichard P.* Drugs for the GUT / P. Prichard, R. Walt, R. Chapman // A practical guide to gastrointestinal and liver therapy. London, Philadelphia, Toronto, Sydney: WB Saunders company limited, 1998.— 443 p.
6. *Rose S.* Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology / S. Rose.— Madison: Fence Greek Publishing LLC, 1998.— 475 p.
7. *Tarnawski F.* Cellular and molecular mechanisms of ulcer healing. Is quality of mucosal scar affected by treatment? / F. Tarnawski, K. Tanoue, A.M. Santos et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 1995.— Suppl. 210.— Vol. 9.
8. *Whittle B.J.R.* Protective mechanisms of the gastric mucosa / B.J.R. Whittle // The stomach; eds. S. Gustavsson, D. Kumar, D.Y. Graham.— Edinburgh, London, Madrid: Churchill Livingstone, 1992.— P. 81—101.