



Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова
Харківський національний медичний університет

Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності

Синдром подразненого кишечника (СПК) та функціональна диспепсія (ФД) належать до найпоширеніших патологій органів травлення. Проаналізовано дані літератури щодо порушення кишкової проникності як етіопатогенетичного чинника розвитку функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Слизова оболонка кишечника становить собою бар'єр, який виконує багато функцій, насамперед — захисну, а саме запобігає переходу внутрішньо просвітних субстанцій у внутрішнє середовище організму. Останнім часом накопичується дедалі більше наукових доказів того, що порушення проникності слизової оболонки кишечника є важливим чинником розвитку і прогресування функціональних захворювань ШКТ, зокрема СПК і ФД. При цих патологіях відзначено послаблення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника внаслідок змін вмісту білків щільних контактів клітин, що підвищує проникність, стимулює перехід патогенних чинників з просвіту кишечника у власну пластинку слизової оболонки кишечника та спричиняє активацію імунокомпетентних клітин. У патогенезі СПК провідну роль відводять активації опасистих клітин у слизовій оболонці як тонкої, так і товстої кишки, а при ФД — опасистим клітинам та еозинофілам слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Опасисті клітини, які належать до імунної системи, у відповідь на активацію виробляють запальні цитокіни, дія яких спрямована на зміну чутливості нервових закінчень, розташованих у слизовій оболонці, що спричиняє феномен вісцеральної гіперчутливості та зміну тонууса і моторної функції ШКТ.

Корекція змін кишкової проникності слизової оболонки ШКТ — потенційно одне з напрямів у лікуванні СПК і ФД. Необхідно провести дослідження ефективності препаратів, які впливають на функціонування кишкової стінки, щодо нормалізації кишкової проникності при захворюваннях ШКТ.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія, кишечна проникність, цитокіни, трансмембранні білки.

Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є актуальною проблемою протягом останніх десятиліть [22]. Це зумовлено їхньою великою поширеністю в загальносвітовій популяції (у 15–25% дорослого населення розвинених країн). Не всі патогенетичні ланки розвитку цієї групи патологій визначено [1]. Про підвищений інтерес до проблеми функціональних захворювань ШКТ свідчить стрімке збільшення кількості наукових праць, присвячених цій проблемі, у базах даних PubMed і MEDLINE.

Одними з найпоширеніших функціональних розладів ШКТ є синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональна диспепсія (ФД) [1, 21]. У клінічній практиці часто трапляється перехрещення (overlap) цих захворювань [50]. За даними релевантного метааналізу, поширеність СПК у пацієнтів із ФД становить 37% [30]. З огляду на це припускають наявність загальних механізмів, задіяних у генезі зазначених захворювань [18, 34]. Єдиної етіопатогенетичної моделі формування цієї групи патологій не існує [1, 32]. Однак накопичується дедалі більше даних про роль порушення проникності слизової оболонки кишечника в генезі цих захворювань [2, 28].

Слизова оболонка кишечника є своєрідним бар'єром, який забезпечує захисну функцію шляхом регулювання транспорту антигенів з просвіту кишечника у внутрішнє середовище організму [28]. Слизова оболонка кишечника створює динамічний напівпроникний бар'єр, який підтримує активний та пасивний транспорт речовин, і запобігає потраплянню потенційно шкідливих речовин [28, 34]. Цей процес регулюється нейрогормональними та імунними механізмами. Кишковий бар'єр містить низку анатомічних і функціональних елементів (клітинних та позаклітинних), розподілених по тканинних шарах, які тісно взаємодіють для підтримки гомеостазу [32]. Клінічні дослідження продемонстрували, що бар'єрна функція слизової оболонки ШКТ може модулюватися низкою чинників (дієта, стрес, бактеріальні агенти, лікарські препарати), і перманентний характер змін проникності кишечника без відповідного коригування може призвести до розвитку захворювань [14].

Багато фахівців відзначають зв'язок між підвищеною проникністю слизової оболонки кишечника та хворобами різних органів і систем (СПК, ФД, запальні захворювання кишечника, цeliacія, харчові алергії, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, шизофренія, розсіяний склероз тощо), що свідчить про значущість бар'єрної функції слизової оболонки для підтримки здоров'я людини [16, 24, 41, 43].

Шар клітин, які вистилають увесь ШКТ, відокремлює внутрішню систему організму від внутрішньопросвітнього середовища. Це забезпечує захист кишечника від широкого спектра патогенів, які потрапляють ззовні, та запобігає виникненню інфекції, запалення і зміні нормальних функцій організму. Крім щільного шару епітеліальних клітин, у підтримці бар'єрної функції важливу роль відіграють слиз, імуноглобуліни і багато інших антимікробних агентів. Сорбційні функції тонкого кишечника регулюються двома механізмами. Перший з них становить собою транспорт крізь клітинний бар'єр ентероцитів, зазвичай здійснюється за допомогою або селективних білків-переносників, або пасивної дифузії. Другий механізм — це неопосередкований клітинними носіями транспорт через парацелюлярний (екстрацелюлярний) простір за допомогою лише пасивної дифузії молекул.

Під кишковою цитопротекцією розуміють преепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний захисний слизовий бар'єр. Основними компонентами преепітеліального захисного бар'єра є слиз, імуноглобуліни A1 і A2, пов'язані з глікопротеїнами слизу, глікокалікс з нормальними

реологічними параметрами, котрі забезпечують резистентність епітелію до бактеріальних і хімічних агентів, низькомолекулярні кишкові метаболіти, які забезпечують колонізаційну резистентність слизової оболонки до умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. До епітеліального (внутрішнього) захисного бар'єра належать апікальні клітинні мембрани і тісні міжклітинні з'єднання, котрі блокують пасаж у клітину макромолекул та запобігають їхньому міжклітинному проникненню. До складу постепітеліального бар'єра входить кровотік, який забезпечує фагоцитоз, гуморальні імунні реакції та інші механізми захисту, а також функціонування преепітеліального і епітеліального бар'єрів. Велику захисну роль виконує кишкова лімфатична система (внутрішньоепітеліальні Т-лімфоцити, Пейєрові бляшки і власна пластинка слизової оболонки кишки, регуляторні субстанції — простагландини, енкефаліни, фактори росту, секретин, сульфідрили тощо), які посилюють захисні функції слизового бар'єра. Нормальні кишкові бактерії не проникають у внутрішнє середовище організму завдяки бар'єрній функції слизових оболонок ШКТ [3].

А. М. Уголев та співавт. [4–7], розглядаючи захисні системи ШКТ, зараховують до них: 1) механічну або пасивну систему (обмежена проникність слизової оболонки ШКТ для водорозчинних молекул з невеликою молекулярною масою і непроникність для полімерів), 2) імунну систему, представлену лімфоїдною тканиною, 3) глікокалікс як додаткову ланку, котра забезпечує ефективну сепарацію дрібних молекул від великих і таким чином знижує потік антигенів і токсичних продуктів, 4) систему внутрішньоклітинних пептидаз як механізм захисту від фізіологічно активних пептидів, 5) систему зірчастих ретикулоендотеліоцитів печінки, які здійснюють поглинання токсичних речовин.

З одного боку, ШКТ виконує функцію бар'єра, який запобігає надходженню у внутрішнє середовище організму макромолекул, з іншого — підвищення проникності тонкокишкового бар'єра є пристосувальним явищем. Виконання діаметрально протилежних функцій на єдиній морфологічній базі ШКТ можливе завдяки реалізації принципу мультисенсильності функціональних структур, які утворюють у морфофункціональній сукупності травну систему [6].

У деяких недавніх повідомленнях було розглянуто структуру та функцію щільних контактів, які відіграють провідну роль у регулюванні парацелюлярного транспорту крізь кишковий епітелій. Такі звичайні складові дієт, як глюкоза

і амінокислоти, здатні індукувати «відкривання» щільних контактів та підвищувати парацелюлярну проникність. Це відкриття регулюється низкою сигнальних трансдукторних шляхів, пов'язаних з підвищенням активності кінази легкого ланцюга міозину, яка фосфорилує міозин і, як наслідок, спричиняє скорочення складових цитоскелета і конформаційні зміни у пов'язаних з ним структурах (щільних контактах). Таким чином, динамічний процес відкриття і закриття комплексу щільних з'єднань регулює парацелюлярний транспорт речовин у власну пластинку.

Структура щільних контактів клітин представлена трансмембранними білками (оклюдини, клаудин), чії цитоплазматичні домени за допомогою внутрішньоклітинних замикальних білків (ZO-1, ZO-2, ZO-3) пов'язані з актиновими філаментами цитоскелета клітин [29, 40]. Функціональна здатність щільних контактів до пропуску макромолекул детермінується насамперед клаудином [31]. У низці досліджень у пацієнтів із СПК і ФД виявлено альтерацію компонентів щільних контактів. Так, у пацієнтів із СПК порівняно зі здоровими особами характерними змінами є зниження експресії білка ZO-1 та оклюдина в біоптатах слизової оболонки різних відділів товстої кишки [12, 19, 36, 37, 42]. Порівняльний аналіз підтипів захворювання за профілем експресії білків щільних контактів виявив статистично значуще зниження експресії клаудину-1 у пацієнтів із СПК, асоційованим з діареєю, яке не спостерігали при інших підтипах СПК [12].

У пацієнтів з ФД відзначено аналогічні зміни при оцінці біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК) [26, 49]. Дослідження Н. Vanheel з участю 30 пацієнтів з ФД виявило підвищену проникність слизової оболонки ДПК у пацієнтів з ФД порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з ФД спостерігали запалення низької інтенсивності та інфільтрацію слизової оболонки опасистими клітинами і еозинофілами. Отримані дані підтверджують можливий внесок субклінічного запалення та підвищеної проникності слизової оболонки в патогенезі ФД [48]. Дослідження L. Du та співавт. підтвердило збільшення дегрануляції еозинофілів у ДПК при ФД у 96 пацієнтів з ФД і 24 здорових добровольців. За результатами дослідження, дегранульованих еозинофілів у пацієнтів з ФД було статистично значущо більше порівняно з контрольною групою як у бульбарному ($(9,8 \pm 6,3)$ і $(2,9 \pm 2,1)$ клітини в полі зору; $p = 0,0002$), так і в низхідному ($(10,7 \pm 7,7)$ та $(5,3 \pm 0,9)$ клітини в полі зору; $p = 0,077$) відділі ДПК [25].

Однак роль еозинофілів та опасистих клітин у патогенезі ФД залишається незрозумілою. Дослідження X. Wang та співавт. з участю 141 пацієнта з ФД і 39 здорових добровольців виявило збільшення кількості еозинофілів і велику частку дегранульованих еозинофілів у глибоких відділах у низхідній частині ДПК [3]. Збільшення кількості опасистих клітин у верхній і низхідній частинах ДПК можна вважати чутливішою та специфічною ознакою ФД.

У дослідженні F. Vinesh та співавт. з участю 52 пацієнтів з ФД встановлено відсутність статистично значущих відмінностей за еозинофільною інфільтрацією слизової оболонки ДПК і незначну кількість залучених у патологічний процес опасистих клітин [13]. V. Singh та співавт. порівняли дані 114 пацієнтів з ФД і 10 добровольців із контрольної групи та не виявили значного хронічного або активного запалення, підвищення щільності опасистих клітин чи еозинофільної інфільтрації слизової оболонки [44].

Систематичний огляд, проведений L. Du та співавт., у який було залучено 37 досліджень, виявив збільшення еозинофільної інфільтрації (стандартизована різниця середніх (СР) 0,36, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,06–0,68; $p = 0,03$) і кількості опасистих клітин (СР 0,94; 95 % ДІ 0,26–1,62; $p = 0,007$) у слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з ФД порівняно з контрольною групою. Подібним чином змінюється гістологічна картина ДПК щодо опасистих клітин (СР 0,66; 95 % ДІ 0,20–1,13; $p = 0,005$) та еозинофільної інфільтрації (СР 0,95; 95 % ДІ 0,66–1,24; $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. При аналізі по підгрупах не виявлено статистично значущих відмінностей порівняно з контрольною групою щодо інтраепітеліальних лімфоцитів, ентерохромафінних клітин, кількості нейтрофілів [23].

М. Н. Емага та співавт. у дослідженні з участю 80 пацієнтів з гастритом і 71 хворого з ФД за ендоскопічними і гістологічними даними не встановили статистично значущих відмінностей за ступенем запальної нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки. Запальна інфільтрація при хронічному гелікобактерному гастриті закономірна, однак дослідження не виявило статистично значущих відмінностей за ступенем інфільтрації при цьому захворюванні та ФД (100,0 і 92,9 % відповідно) [7].

Таким чином, великий науковий інтерес становить вивчення ролі еозинофільної інфільтрації в патогенезі функціональних порушень верхніх відділів ШКТ та їхнього зв'язку з клінічною картиною, а також можливості корекції. Аналіз наукових праць свідчить про необхідність подальшого

дослідження локалізації інфільтрації залежно від типу функціонального порушення при диспепсії. Вивчення наведених у літературі останніх років матеріалів не дає змоги розмежувати органічне і функціональне запалення. Відсутнє чітке уявлення про типи клітин, які інфільтрують слизову оболонку при функціональних порушеннях ШКТ.

Порушення цілісності епітеліального бар'єра, а також еозинофільну інфільтрацію і скупчення опасистих клітин при ФД підтверджено дослідженням Н. Vanheel та співавт. за участю 24 пацієнтів з ФД і 37 здорових добровольців, у яких оцінювали ультраструктурні зміни слизової оболонки з використанням трансмісійної електронної мікроскопії. Отримані дані свідчать про статистично значущо вищий ступінь дегрануляції еозинофілів у пацієнтів з ФД порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), статистично значущо вищий ступінь концентрації і дегрануляції опасистих клітин ($p < 0,0001$), а також про підвищену проникність епітеліального бар'єра. Однак статистично значущого зв'язку між підвищенням проникності та інфільтрацією слизової оболонки не виявлено [47]. В ендоскопічному дослідженні Н. Ishigami та співавт. з визначенням трансепітеліального електричного опору слизової оболонки показано, що незалежно від інфільтрації слизової оболонки відбувається статистично значуща зміна її проникності при ФД порівняно з такою у здорових добровольців [33].

Деякі дослідники, зокрема А. V. Keita [34], вважають, що підвищення проникності пов'язане з активацією і збільшенням кількості опасистих клітин у слизовій оболонці, що підтверджують експериментальні роботи із застосуванням стабілізаторів мембран опасистих клітин. Роботи N. Vakil [46] підтверджують підвищення проникності слизової оболонки при функціональних порушеннях, а дані N. A. Neilan та співавт. [39], які стосуються пацієнтів молодого віку, спростовують залучення в патогенез підвищеної проникності слизової оболонки ШКТ. Огляд доступних наукових джерел останніх років свідчить про поширеність уявлення про залучення порушеної проникності слизової оболонки верхніх і нижніх відділів ШКТ у патогенез функціональних порушень, але кількість праць з цієї проблеми обмежена, а думки різних авторів суперечливі.

Робота K. N. Lee і O. Y. Lee, присвячена вивченню патогенезу СПК, підтверджує вплив опасистих клітин і зміни проникності кишечника на генез симптомів на тлі мінімального запалення слизової оболонки [35]. Дослідження L. Zhang та співавт. також підтверджує роль активації і дегрануляції опасистих клітин як

чинників підвищення проникності кишечника і формування запальної відповіді низької інтенсивності [52].

М. Bashashati та співавт. узагальнили результати обстеження 706 пацієнтів із СПК і 401 здорового добровольця з контрольної групи. Відзначено збільшення кількості опасистих клітин і CD3⁺-клітин у слизовій оболонці товстої кишки при гістологічному аналізі. Кількість опасистих клітин збільшувалася в ректосигмоїдному відділі (СР 0,38; 95 % ДІ 0,06–0,71; $p = 0,02$) і низхідній частині кишки (СР 1,69; 95 % ДІ 0,65–2,73; $p = 0,001$) при обох варіантах СПК (з діареєю та запором). Кількість CD3⁺-клітин збільшувалася в обох відділах кишечника: ректосигмоїдному (СР 0,53; 95 % ДІ 0,21–0,85; $p = 0,001$) і низхідному (СР 0,79; 95 % ДІ 0,28–1,30; $p = 0,002$). Можливо, ці зміни спостерігалися у взаємозв'язку зі збільшенням CD4⁺-клітин за відсутності зв'язку з CD8⁺-клітинами. Отримані результати мають сегментарний характер і залежать від типу СПК, тому потребують уточнення [9]. Протилежних висновків дійшли J. Boyer та співавт., які вивчили біопсійний матеріал 11 пацієнтів із СПК і 20 здорових добровольців. Вони відзначили зменшення ступеня клітинної інфільтрації від ілеоцекального кута в напрямку прямої кишки ($p < 0,01$), кількості макрофагів ($p < 0,05$) і еозинофілів ($p < 0,001$), але не Т-клітин, збільшення кількості макрофагів у правій половині кишки при СПК з діареєю ($p < 0,05$) [15].

У зв'язку з наведеними даними науковий інтерес становить вивчення насамперед субклінічного і мікроскопічного запалення слизової оболонки. Незважаючи на наявність даних про нейтрофільну інфільтрацію слизової оболонки, їхня кількість у доступній літературі обмежена, що свідчить про необхідність продовження досліджень у цьому напрямі.

Кількість праць, опублікованих останніми роками, щодо змін цитокинового статусу, інтерлейкінів (ІЛ) і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) обмежена. Однак робота J. Adamsson та співавт. демонструє збільшення вмісту інтерферону- γ в антральному відділі за наявності запалення в шлунку [8]. У дослідженні L. S. Tran та співавт. відзначено важливу роль ІЛ-1 у розвитку запалення в слизовій оболонці шлунка [45]. У дослідженні A. W. Murni та співавт., проведеному за участю 80 пацієнтів з ФД, у пацієнтів зі стресом порівняно з особами без стресу виявлено підвищення рівня ІЛ-6 (відповідно 73,28 та 72,95 пг/мл) і ІЛ-8 (18,45 та 14,80 пг/мл) на тлі вірогідного підвищення рівня ранкового кортизолу. На підставі отриманих даних автори

дійшли висновку про вплив стресу на клінічну симптоматику ФД [38]. Вплив стресу на імунну реакцію з боку слизової оболонки шлунка відзначили також E. Dągwin та співавт.: при обстеженні 40 пацієнтів з ФД виявлено підвищення активності ІЛ-6 на тлі стресу на 8,25 % [20].

Схожі дані щодо ІЛ отримано в дослідженні E. J. Vaga і співавт. з участю 32 пацієнтів із СПК і 22 здорових добровольців (контрольна група). У пацієнтів із СПК підвищувався рівень ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 і ФНО- α ($p = 0,003$; $p = 0,011$; $p = 0,007$; $p = 0,02$ відповідно), а вміст ІЛ-1 був значущо більшим у контрольній групі ($p = 0,03$). Однак ступінь тяжкості СПК і симптоматика не корелювали з рівнем ІЛ [49]. Аналіз рівня ІЛ-6 у пацієнтів із СПК, проведений M. Bashashati та співавт., показав статистично значуще підвищення вмісту циркулюючого ІЛ-6 порівняно з контрольною групою (СР 2,40; 95 % ДІ 0,53–4,28; $p = 0,01$). При аналізі по підгрупах статистично значуще підвищення рівня ІЛ-6 відзначено лише при СПК з діареєю (СР 2,62; 95 % ДІ 0,29–4,95; $p = 0,03$) і не спостерігалось при СПК із запором [10].

У дослідженні R. Choghakhori та співавт. вміст ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНО- α був статистично значущо підвищеним у 90 пацієнтів із СПК з діареєю порівняно з 90 здоровими добровольцями. Виявлено кореляцію з клінічною симптоматикою, якістю життя і рівнем тривожності [17].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. Ж; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Ю. Ш.

S. M. Bennet та співавт., які проаналізували дані 144 пацієнтів із СПК і 42 здорових добровольців, не виявили відмінностей за рівнем ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-17, інтерферону- γ і ФНО- α між пацієнтами із СПК і здоровими добровольцями [11].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про недостатні знання щодо виникнення функціональних порушень, внеску в патогенез імунної активації, зміни продукції ІЛ та інтерферонів. Зміна рівня ІЛ може бути предиктором деяких патологічних процесів або чинником ризику при певних клінічних варіантах СПК, але наявні дані суперечливі і потребують проведення клінічних досліджень.

Висновки

Порушення проникності слизової оболонки кишечника розглядають як один з чинників етіопатогенезу функціональних захворювань ШКТ, таких як ФД і СПК.

Отримані дані свідчать про необхідність розглядати як терапевтичну мішень відновлення бар'єрної функції слизової оболонки кишки.

Необхідно провести сплановані дослідження етіопатогенетичних чинників, які впливають на кишковий бар'єр, змінюючи його, що дасть змогу виявити нові терапевтичні шляхи корекції цих захворювань.

Список літератури

1. Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // РЖГТК. — 2017. — № 1. — С. 4–11.
2. Вялов С. С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции // Consilium Medicum. — 2018. — Т. 20, № 12. — С. 99–104.
3. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Методы коррекции нарушений нормального состава кишечного биоценоза 13/11/2011. URL <http://www.eurolab-portal.ru/encyclopedia/565/46097>.
4. Уголев А. М. и др. Взаимоотношения ферментативных функций поджелудочной железы и тонкой кишки при адаптивных процессах // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 9. — С. 1221–1228.
5. Уголев А. М. и др. Пищеварительные ферменты в желудочно-кишечном тракте, почке, печени, селезенке при различных функциональных состояниях // Рос. физиол. журн. — 1992. — Т. 78, № 9. — С. 76–83.
6. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. — 544 р.
7. Уголев А. М., Иезуитова Н. Н., Тимофеева Н. М. Энзиматический барьер тонкой кишки // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1992. — Т. 78, № 8. — С. 1–20.
8. Adamsson J., Ottjö L. S., Lundin S. B. et al. Gastric expression of IL-17A and IFN γ in Helicobacter pylori infected individuals is related to symptoms // Cytokine. — 2017. — Vol. 99. — P. 30–34.
9. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis // Neurogastroenterol. Motil. — 2018. — Vol. 30 (1). — P. 3192.
10. Bashashati M., Moradi M., Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels // Cytokine. — 2017. — Vol. 99. — P. 132–138.
11. Bennet S. M., Polster A., Törnblom H. et al. Global cytokine profiles and association with clinical characteristics in patients with irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 111 (8). — P. 1165–1176.
12. Bertiaux-Vandaele N., Youmba S. B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106 (12). — P. 2165–2173.

13. Binesh F, Akhondei M, Pourmirafzali H, Rajabzadeh Y. Determination of relative frequency of eosinophils and mast cells in gastric and duodenal mucosal biopsies in adults with non-ulcer dyspepsia // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2013. — Vol. 23 (5). — P. 326–329.
14. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy // *BMC Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 189.
15. Boyer J., Saint-Paul M.C., Dadone B. et al. Inflammatory cell distribution in colon mucosa as a new tool for diagnosis of irritable bowel syndrome: A promising pilot study // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2018. — Vol. 30 (1). — P. 13223.
16. Camara-Lemarroy C.R., Metz L., Meddings J.B. et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics // *Brain.* — 2018. — Vol. 141 (7). — P. 1900–1916.
17. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life // *Cytokine.* — 2017. — Vol. 93. — P. 34–43.
18. Choung R.S. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders // *Korean J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 60 (6). — P. 345–348.
19. Coeffier M., Gloro R., Boukhettala N., Aziz M., Lecleire S., Vandaele N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (5). — P. 1181–1188. doi: 10.1038/ajg.2009.700.
20. Darwin E., Murni A.W., Nurdin A.E. The Effect of psychological stress on mucosal IL-6 and Helicobacter pylori activity in functional dyspepsia // *Acta Med. Indones.* — 2017. — Vol. 49 (2). — P. 99–104.
21. De Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders // *Ann. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 31 (6). — P. 639–648.
22. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150 (6). — P. 1257–1261.
23. Du L., Chen B., Kim J.J. et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2018. — Vol. 30 (4). — P. 13304.
24. Du L., Kim J.J., Shen J., Dai N. Crosstalk between Inflammation and ROCK/MLCK Signaling Pathways in Gastrointestinal Disorders with Intestinal Hyperpermeability // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 7374197.
25. Du L., Shen J., Kim J.J. et al. Increased duodenal eosinophil degranulation in patients with functional dyspepsia: a prospective study // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 305.
26. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 33 (1). — P. 128–133. doi: 10.1111/jgh.13813.
27. Emara M.H., Salama R.I., Salem A.A. Demographic, endoscopic and histopathologic features among stool H. pylori positive and stool H. pylori negative patients with dyspepsia // *Gastroenterology Res.* — 2017. — Vol. 10 (5). — P. 305–310.
28. Farré R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 239. — P. 193–217.
29. Farré R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 239. — P. 193–217. doi: 10.1007/164_2016_107.
30. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8 (5). — P. 401–409.
31. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2008. — Vol. 1778 (3). — P. 660–669. doi: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
32. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview // *Dig. Dis.* — 2017. — Vol. 35 (suppl. 1). — P. 5–13.
33. Ishigami H., Matsumura T., Kasamatsu S. et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 8 (4). — P. 83.
34. Keita A.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 43. — P. 66–71.
35. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of mast cells in irritable bowel syndrome // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 2031480.
36. Martinez C., Lobo B., Pigrau M. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier // *Gut.* — 2013. — Vol. 62 (8). — P. 1160–1168.
37. Martinez C., Vicario M., Ramos L. et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107 (5). — P. 736–746. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
38. Murni A.W., Darwin E., Zubir N., Nurdin A.E. Analyzing determinant factors for pathophysiology of functional dyspepsia based on plasma cortisol levels, IL-6 and IL-8 expressions and H. pylori activity // *Acta Med. Indones.* — 2018. — Vol. 50 (1). — P. 38–45.
39. Neilan N.A., Garg U.C., Schurman J.V., Friesen C.A. Intestinal permeability in children/adolescents with functional dyspepsia // *BMC Res. Notes.* — 2014. — Vol. 7. — P. 275.
40. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — Vol. 127 (11). — P. 2525–2532. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
41. Pascual S., Martínez J., Pérez-Mateo M. The intestinal barrier: functional disorders in digestive and non-digestive diseases // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 24 (5). — P. 256–267.
42. Piche T., Barbara G., Aubert P. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators // *Gut.* — 2009. — Vol. 58 (2). — P. 196–201. doi: 10.1136/gut.2007.140806.
43. Shen L., Turner J.R. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 290 (4). — P. G577–G782.
44. Singh V., Singh M., Schurman J.V., Friesen C.A. Histopathological changes in the gastroduodenal mucosa of children with functional dyspepsia // *Pathol. Res. Pract.* — 2018. — Vol. 214 (8). — P. 1173–1178.
45. Tran L.S., Chonwerawong M., Ferrero R.L. Regulation and functions of inflammasome-mediated cytokines in Helicobacter pylori infection // *Microbes Infect.* — 2017. — Vol. 19 (9–10). — P. 449–458.
46. Vakil N. Editorial: functional dyspepsia—a disorder of duodenal permeability? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — Vol. 46 (1). — P. 70–71.
47. Vanheel H., Vicario M., Boesmans W. et al. Activation of eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: an ultrastructural evaluation // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8 (1). — P. 5383.
48. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia // *Gut.* — 2014. — Vol. 63 (2). — P. 262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
49. Vara E.J., Brokstad K.A., Hausken T., Lied G.A. Altered levels of cytokines in patients with irritable bowel syndrome are not correlated with fatigue // *Int. J. Gen. Med.* — 2018. — Vol. 6 (11). — P. 285–291.
50. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors // *Dig. Dis. Sci.* — 2019. — Vol. 64 (2). — P. 480–486.
51. Wang X., Li X., Ge W. et al. Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia // *Ann. Diagn. Pathol.* — 2015. — Vol. 19 (2). — P. 50–56.
52. Zhang L., Song J., Hou X. Mast Cells and irritable bowel syndrome: from the bench to the bedside // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. Vol. 22 (2). — P. 181–192.

Л. В. Журавлёва, Ю. А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

Этиопатогенетические аспекты формирования функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: акцент на изменения кишечной проницаемости

Синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) относятся к числу наиболее распространенных патологий органов пищеварения. Проанализированы данные литературы о нарушении кишечной проницаемости как этиопатогенетического фактора развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Слизистая оболочка кишечника представляет собой барьер, который выполняет много функций, в первую очередь — защитную, а именно предотвращает переход внутрипросветных субстанций во внутреннюю среду организма. В последнее время накапливается все больше научных доказательств того, что нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника является важным фактором развития и прогрессирования функциональных заболеваний ЖКТ, в частности СРК и ФД. При этих патологиях отмечено ослабление барьерной функции слизистой оболочки кишечника вследствие изменений содержания белков плотных контактов клеток, что повышает проницаемость, стимулирует переход патогенных факторов из просвета кишечника в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника и вызывает активацию иммунокомпетентных клеток. В патогенезе СРК ведущую роль отводят активации тучных клеток в слизистой оболочке как тонкой, так и толстой кишки, а при ФД — тучным клеткам и эозинофилам слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Тучные клетки, которые относятся к иммунной системе, в ответ на активацию вырабатывают воспалительные цитокины, действие которых направлено на изменение чувствительности нервных окончаний, расположенных в слизистой оболочке, что вызывает феномен висцеральной гиперчувствительности и изменение тонуса и моторной функции ЖКТ.

Коррекция изменений кишечной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ — потенциально одно из направлений в лечении СРК и ФД. Необходимо провести исследования эффективности препаратов, влияющих на функционирование кишечной стенки, относительно нормализации кишечной проницаемости при заболеваниях ЖКТ.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, кишечная проницаемость, цитокины, трансмембранные белки.

L. V. Zhuravlyova, Yu. O. Shekhovtsova

Kharkiv National Medical University

Etiopathogenetic aspects of formation of functional diseases of the gastrointestinal tract: an emphasis on changes of intestinal permeability

Irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD) are known to be among the most common digestive pathologies. In present paper, the literature data have been analyzed related to the study of intestinal permeability disorders as an etiopathogenetic factor in the development of functional gastrointestinal diseases. The intestinal mucosa is a barrier, performing many functions, and above all a protective function, which is to prevent the transition of intrinsic substances into the internal environment of the body. Recently, more and more scientific evidence has been accumulating that impaired permeability of the intestinal mucosa is an important factor in the development and progression of functional diseases of the gastrointestinal tract, in particular, IBS and FD. In these pathologies, the weakening of the barrier function of the intestinal mucosa is observed, which is the result of changes in the number of proteins of tight cell contacts, which affects the change in permeability, thus stimulating the transition of pathogenic factors from the intestinal lumen into the intestinal mucosa and causing activation of immunocompetent cells. In the pathogenesis of IBS the main place is given to the activation of mast cells in the mucosa of both small and large intestine, and in FD — to mast cells and eosinophils of the duodenal mucosa. Mast cells, which are cells of the immune system, in response to activation, produce certain inflammatory cytokines, the action of which is aimed at changing the sensitivity of nerve endings in the mucosa, causing the phenomenon of visceral hypersensitivity and changes in the tone and motor function of the gastrointestinal tract.

Correction of the changes in intestinal permeability of the gastrointestinal mucosa at this stage of development of medical science is potentially one of the pathogenetic areas in the treatment of IBS and FD. Необходимо провести исследования эффективности препаратов, влияющих на функционирование кишечной стенки, относительно нормализации кишечной проницаемости при заболеваниях ЖКТ. Further researches are needed to study the efficacy of medications affecting the functions of intestinal wall, in regards intestinal permeability at gastrointestinal diseases.

Key words: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, intestinal permeability, cytokines, transmembrane proteins.

Контактна інформація

**Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф.,
зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
<http://orcid.org/0000-0002-0961-1401> - E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com**

Стаття надійшла до редакції 15 березня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – № 2. – С. 79–86. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-2-79>.
- /// Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Etiopathogenetic aspects of formation of functional diseases of the gastrointestinal tract: an emphasis on changes of intestinal permeability [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2021;2:79-86. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-2-79>.