

УДК 616.34-008.8-06:616.36

Д.Р. АКБЕРОВА

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Роль кишечной проницаемости при хронических паренхиматозных заболеваниях печени

Акберова Дилара Рашатовна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-927-411-57-11, e-mail: dile4ek@mail.ru

Известна тесная взаимосвязь между печенью и кишечником. Несмотря на огромное количество микроорганизмов, колонизирующих кишечник, у здоровых людей транслокация микробов и их метаболитов предотвращается эпителиальным барьером кишки и детоксикационной функцией печени (клетками Купфера). Однако при нарушении барьерной функции кишечника и повышении кишечной проницаемости повышенное количество кишечных бактериальных продуктов, таких как липополисахариды, деметилированные белки CpG и др., попадают в портальный и системный кровоток, индуцируя в печени воспалительный процесс, преимущественно через механизм так называемых Toll-like рецепторов (TLRs). Известно, что TLRs экспрессируются в печени на клетках Купфера, эндотелиальных, дендритных клетках, эпителии желчных протоков, звездчатых клетках и гепатоцитах. Активация TLRs приводит к развитию острого и хронического повреждения печени. Повышение кишечной проницаемости, запускающее целый каскад механизмов поражения печени, является одним из важных патогенетических звеньев развития хронических паренхиматозных заболеваний печени. В то же время изменение кишечной проницаемости играет немаловажную роль в прогрессировании хронических паренхиматозных заболеваний печени до стадии цирроза и развития его осложнений.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, кишечная проницаемость.

D.R. AKBEROVA

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

The role of intestinal permeability in chronic parenchymal liver disease

Акберова D.R. — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with a course of Endocrinology, tel. +7-927-411-57-11, e-mail: dile4ek@mail.ru

The liver has a unique vascular system within the gastrointestinal tract, as the majority of the liver's blood supply comes from the intestine through the portal vein. When the intestinal barrier function is disrupted, an increase in intestinal permeability leads to the translocation of intestine-derived bacterial products such as lipopolysaccharide (LPS) and unmethylated CpG to the liver via the portal vein. These gut-derived bacterial products stimulate innate immune receptors, namely Toll-like receptors (TLRs), in the liver. TLRs are expressed on Kupffer cells, endothelial cells, dendritic cells, biliary epithelial cells, hepatic stellate cells, and hepatocytes. TLRs activate these cells to contribute to acute and chronic liver diseases. At different stages of chronic parenchymal disease of the intestine, especially in the stage of cirrhosis of the liver, increased intestinal permeability, which may aggravate the course of complications such as spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, bleeding from varicose veins of the esophagus. Assessment of the severity of the condition, correction of treatment, prevention of complications can be diagnosed by a change in intestinal permeability.

Key words: chronic liver disease, intestinal permeability.

Известна тесная взаимосвязь между печенью и кишечником: кровоснабжение печени происходит за счет системы воротной вены и содержимое кишечника, всасывающееся в портальный кровоток, активирует функцию печени. Печень в свою очередь влияет на функцию кишечника через секрецию желчи в просвет кишечника [1]. Благодаря анатомическому расположению и уникальной системе кровоснабжения печень крайне чувствительна к воздействию бактериальных продуктов, поступающих к ней из просвета кишки по воротной вене [2]. Несмотря на огромное количество

микроорганизмов, колонизирующих кишечник, у здоровых людей транслокация микробов и их метаболитов предотвращается эпителиальным барьером кишки и детоксикационной функцией печени (клетками Купфера) [3]. Однако при нарушении барьерной функции кишечника и повышении кишечной проницаемости, избыточное количество кишечных бактериальных продуктов, таких как липополисахариды, деметилированные белки CpG и др., попадают в портальный и системный кровоток, индуцируя в печени воспалительный процесс, преимущественно через механизм так называ-

ваемых Toll-like рецепторов (TLRs) [3, 4]. Известно, что TLRs экспрессируются в печени на клетках Купфера, эндотелиальных, дендритных клетках, эпителии желчных протоков, звездчатых клетках и гепатоцитах [3]. Активация TLRs приводит к развитию остро и хронического повреждения печени [5].

Повышение кишечной проницаемости, которое лежит у истоков вышеуказанных механизмов поражения печени, может быть вызвано несколькими факторами:

- нарушением нормальной функции эпителия кишечника — воспалением, атрофией, апоптозом, отеком и др.;
- изменением просветного содержимого кишечника;
- особенностями состава кишечной микробиоты — развитием синдрома избыточного бактериального роста и др. состояний;
- выработкой печенью воспалительных цитокинов [1-3].

Эпителий кишечника играет роль первичного барьера в разграничении кишечной микрофлоры и иммунной системы хозяина. Эпителиальные клетки выполняют функцию поддержания целостности барьера за счет ряда механизмов, включая микроворсинки, наличия плотных межклеточных контактов, производства антимикробных пептидов и др. Однако эффективная барьерная функция кишечника может быть нарушена под воздействием некоторых факторов. Так, например, при алкогольной болезни печени алкоголь и его метаболиты (ацетальдегид и др.) посредством индукции оксида азота нарушают цитоскелет микротрубочек в кишечных эпителиоцитах, ингибируют экспрессию белков плотных межклеточных контактов, снижают межклеточное электрическое сопротивление, что в конечном итоге приводит к повышению кишечной проницаемости и увеличению бактериальной транслокации [3, 5].

Развитие заболеваний печени ассоциируется с качественным и количественным (избыточный бактериальный рост) дисбиотическим изменениям кишечной микробиоты. Изменения состава микрофлоры приводят к развитию воспаления кишечной стенки, нарушению проницаемости слизистой оболочки и транслокации продуктов метаболизма микроорганизма. В одном из недавних исследований было показано, что изменения кишечной микрофлоры являются критически важным пусковым толчком в развитии неалкогольной болезни печени, как и многих других составляющих метаболического синдрома [6]. Однако вклад изменений кишечной микробиоты в развитие заболеваний печени выходит далеко за пределы просто бактериальной транслокации с развитием повреждения печени — факторы макроорганизма играют одинаково важную роль в патогенезе заболеваний печени. Например, при неалкогольной жировой болезни печени само ожирение ассоциируется с изменением кишечного метагенома, при употреблении алкоголя еще без поражения печени активируются тучные клетки кишечной стенки, что приводит к запуску так называемого gut-leaky syndrome [7].

Говоря о других факторах, приводящих к повышению проницаемости кишечной стенки, известно, что ряд воспалительных цитокинов, продуцируемых печенью, снижают плотность межклеточных контактов эпителиоцитов кишечника и повышают кишечную проницаемость [8]. Таким образом, по-

вышение кишечной проницаемости, запускающее целый каскад механизмов поражения печени, является одним из важных патогенетических звеньев развития хронических заболеваний печени.

В то же время изменение кишечной проницаемости играет немаловажную роль в прогрессировании хронических заболеваний печени до терминальной стадии цирроза и развития его осложнений [9]. Такие осложнения, как печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит непосредственно вызываются и/или усугубляются повышением кишечной проницаемости и бактериальной транслокацией. Диагностика изменений кишечной проницаемости у таких пациентов дает возможность оценить тяжесть состояния, скорректировать терапию, тем самым проводить профилактику осложнений или снизить их тяжесть [1, 9].

Печеночная энцефалопатия — это осложнение цирроза печени, характеризующееся обратимыми когнитивными нарушениями, которые вызваны не органическим повреждением головного мозга, а токсическими веществами, производимыми микробиотой кишечника. Аммиак считается главным фактором, вызывающим печеночную энцефалопатию. Другие факторы, такие как меркаптаны, индол, фенолы, короткие и среднецепочечные жирные кислоты, бензодиазепин, также могут способствовать развитию печеночной энцефалопатии: большинство этих факторов являются производными от микрофлоры кишечника [10].

Спонтанный бактериальный перитонит — спонтанное инфицирование асцитической жидкости у пациентов с терминальным поражением печени. Развитие спонтанного бактериального перитонита всегда инициируется при попадании микроорганизмов в асцитическую жидкость. Бактерии проникают в брюшную полость двумя путями — транслокационным и гематогенным. В настоящее время большее значение придается пассажу микроорганизмов из кишечника, хотя патогенез возникновения спонтанного бактериального перитонита до конца не ясен. В патогенезе спонтанного бактериального перитонита существенную роль играет синдром избыточного бактериального роста, часто встречающийся у больных циррозом печени [11].

Повышение кишечной проницаемости служит важным патогенетическим звеном развития хронических паренхиматозных заболеваний печени. С другой стороны, повышенная проницаемость кишечной стенки играет определенную роль как в прогрессировании хронических паренхиматозных заболеваний печени до терминальной стадии цирроза, так и в развитии его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // *Dig Liver Dis.* — 2011 Jun. — Vol. 43(6). — P. 431-8. doi: 10.1016/j.dld.2010.10.015. Epub 2010 Dec 16.
2. Ekihiro Seki and Bernd Schnabl. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // *J Physiol.* — 2012 Feb 1. — Vol. 590(Pt 3). — P. 447-458. Published online 2011 Nov 28. doi: 10.1113/jphysiol.2011.219691.
3. Seo Y.S., Shab V.H. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension // *Clin. Mol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 18(4). — P. 337-346.
4. Miele L., Marrone G., Lauritano C. et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target // *Curr Pharm Des.* — 2013. — Vol. 19(29). — P. 5314-5324.
5. Gyongyi Szabo, Shashi Bala, Jan Petrasek et al. Gut-Liver Axis and Sensing Microbes // *Dig Dis.* — 2011 Apr. — Vol. 28(6). — P. 737-744.
6. Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C., Hao L., Mehal W.Z., Strowig T. et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // *Nature.* — 2012. — Vol. 482. — P. 179-185.



7. Schnabl B., Brenner D.A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases // *Gastroenterology*. — 2014 May. — Vol. 146(6). — P. 1513-24. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020. Epub 2014 Jan 15.

8. Yajima S., Morisaki H., Serita R. et al. Tumor necrosis factor- α mediates hyperglycemia augmented gut barrier dysfunction in endotoxemia // *Crit Care Med*. — 2009. — Vol. 37. — P. 1024-1030.

9. Isabel Gómez-Hurtado, José Such, Yolanda Sanz, and Rubén Francés. Gut microbiota-related complications in cirrhosis // *World J*

Gastroenterol. — 2014 Nov 14. — Vol. 20(42). — P. 15624-15631. Published online 2014 Nov 14. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15624.

10. Masami Minemura and Yukihiro Shimizu. Gut microbiota and liver diseases // *World J Gastroenterol*. — 2015 Feb 14. — Vol. 21(6). — P. 1691-1702. Published online 2015 Feb 14. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1691.

11. Garcia-Tsao G., Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. — 2004 Apr. — Vol. 18(2). — P. 353-72.