

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



Профилактика и лечение желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта»

Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание

Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека

№ 2/2017

ISSN 2587-6821

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП¹⁻³



**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ
НАЖБП⁴**




Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: П N 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-сп-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal* (2012) 33, 1190–1200.
2. Ballestri et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 1724–1745.
3. N Chalasani, G Szabo. *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside*. 2016, Springer International Publishing, 372 p.
4. Gudemmann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105–117.

*Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальных исследованиях).

**Gudemmann K.J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63(3): 643–659.

 Представительство
АО «Санofi-авентис груп»
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. SARU.PCH.17.04.0557

Реклама

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Балязин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, Самара

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Гиляревский С.Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Емельянов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Кульчавеня Е.В., д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ», главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза», Новосибирск

Лукушкина Е.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская ГМА» Минздрава России, Нижний Новгород

Ненашева Н.М., д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Овчинников А.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Терещенко С.Н., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Фазылов В.Х., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань

Шемеровский К.А., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

Редакционный совет

Бабенко А.Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Баткаев Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО «РУДН», Москва

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань

Верткин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Восканян С.Э., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Гаврилова С.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва

Гамидов С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

Каратеев А.Е., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

Кунельская Н.Л., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России

Недогода С.В., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России, Волгоград

Руднов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

Спирин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ Минздрава России, Ярославль

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Юренева С.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

Журнал «РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщения о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статья из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывать еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 2, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23-41

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинский редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 225891

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-53569

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция

ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов

без письменного разрешения редакции

не допускается

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.11.2017

Содержание:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Магниево-цинковый статус у пациентов
с хроническими гепатитами В и С*

Е.Ю. Плотникова, М.С. Карягина, М.А. Шамрай,
С.Ф. Зинчук, Е.Н. Баранова, С.А. Максимов

60

*Антациды при желчном рефлюксе. In vitro исследование
связывания желчных кислот ионами магния
и кальция (реферат)*

65

ОБЗОРЫ

*Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное
заболевание: диагностика и лечение в общей практике*

Е.И. Вовк

68

*Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике
и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей
«первого контакта»*

А.Н. Казюлин, А.Ю. Гончаренко, И.Е. Калягин

80

Физиологические эффекты желчных кислот

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас

87

*Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями
человека и трансплантация микробиоты как способ
восстановления ее нормального состава*

А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова,
А.В. Тяхт, А.В. Перфильев, О.М. Драпкина, Д.А. Сычев,
И.Р. Фатхутдинов, С.В. Мусиенко, Д.А. Никогосов,
И.О. Жегулина, Л.Г. Бавыкина, А.В. Каршиева,
К.С. Селезнева, Д.Г. Алексеев, Ю.Е. Потешкин

92

*Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма,
старения и перспективы применения имеющихся данных
в реальной клинической практике*

А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова,
А.В. Тяхт, А.В. Перфильев, О.М. Драпкина, Д.А. Сычев,
И.Р. Фатхутдинов, С.В. Мусиенко, Д.А. Никогосов,
И.О. Жегулина, Л.Г. Бавыкина, А.В. Каршиева,
К.С. Селезнева, Д.Г. Алексеев, Ю.Е. Потешкин

98

СОБЫТИЕ

*Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное
развитие пробиотической концепции»*

106

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Синдром холестаза в практике врача-интерниста

О.В. Цыганкова, Т.А. Соколова, Л.Д. Латынцева,
С.М. Воевода

110

Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Профессор Е.Ю. Плотникова¹, М.С. Карягина², М.А. Шамрай², к.м.н. С.Ф. Зинчук¹, к.м.н. Е.Н. Баранова¹, к.м.н. С.А. Максимов³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский ГМУ» Минздрава России

²ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово

³ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

РЕЗЮМЕ

Вирусный гепатит – это заболевание, которое по широте и интенсивности распространения занимает второе место в мире после гриппа и острых респираторных инфекций. Изучение особенностей нарушения звеньев минерального обмена при вирусных гепатитах позволяет детализировать общую картину этого заболевания, а значит, и оптимизировать подходы к его лечению. В статье представлена роль магния и цинка в организме человека в норме и при хронических вирусных гепатитах. Описана проблема их дефицита в организме при хронических вирусных гепатитах С и В.

Цели исследования: оценить уровень тканевых магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами В и С, сравнить полученные результаты с уровнем тканевых магния и цинка у здоровых людей в группе контроля.

Материал и методы: исследован магниево-цинковый статус в тканях у 119 человек с хроническими гепатитами В и С методом масс-спектрометрии. Контрольную группу составили 30 здоровых человек. Референсные значения магния в ногтях у мужчин – 45–105 мкг/г, у женщин – 90–300 мкг/г. Референсные значения цинка в ногтях у мужчин – 180–240 мкг/г, у женщин – 216–276 мкг/г. Так как референсные значения тканевого магния и цинка различались у мужчин и женщин, пациентов разделили в каждой группе по полу.

Результаты: выявлено, что хронические гепатиты В и С сопровождаются магниевой и цинковой тканевой недостаточностью. Показатели тканевого уровня магния и цинка у этих пациентов коррелировали с некоторыми биохимическими печеночными маркерами, а также с результатами оценки моторики билиарного тракта.

Выводы: полученные данные обосновывают необходимость включения в комплексное обследование пациентов, страдающих заболеваниями печени, исследование уровня тканевых магния и цинка, а применение в схемах комплексной терапии магниевых- и цинксодержащих препаратов способствует оптимизации лечения.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, хронический гепатит В, хронический гепатит С, магний, цинк, дефицит магния, дефицит цинка.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Карягина М.С., Шамрай М.А. и др. Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 60–64.

ABSTRACT

The magnesium-zinc status at patients with chronic hepatitis B and C

Plotnikova E.Yu.¹, Karyagina M.S.², Shamray M.A.², Zinchuk S.F.¹, Baranova E.N.¹, Maximov S.A.⁴

¹Kemerovo State Medical University

²Regional clinical hospital of emergency medical service named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo

³Scientific research institute of Complex problems of cardiovascular diseases, Kemerovo

Viral hepatitis takes the second place in the world after the flu and acute respiratory infections in terms of the prevalence and incidence rate. The study of the peculiarities of the violation of the links of the mineral metabolism in viral hepatitis makes it possible to detail the general picture of this disease, and, therefore, to optimize the approaches to its treatment. The article presents the role of magnesium and zinc in the human body in normal and chronic viral hepatitis. The problem of their deficiency in the body with chronic viral hepatitis C and B is described.

Aim: to assess the level of tissue magnesium and zinc in patients with chronic hepatitis B and C. Compare the results with the level of tissue magnesium and zinc in healthy people in the control group.

Patients and methods: magnesium-zinc status in tissues in 119 people with chronic hepatitis B and C was studied by mass spectrometry. The control group consisted of 30 healthy people. The reference magnesium values in nails in men are 45-105 µg / g, in women 90-300 µg / g. The reference values of zinc in the nails in men are 180-240 µg / g, in women 216-276 µg / g. Since the reference values of tissue magnesium and zinc differed in men and women, in each group the patients were divided by gender.

Results: it was revealed that chronic hepatitis B and C were accompanied by tissue magnesium and zinc deficiency. The tissue levels of magnesium and zinc in these patients correlated with some biochemical hepatic markers, as well as with the results of the assessment of the motor function of the biliary tract.

Conclusions: the obtained data justify the need to include a study of the level of tissue magnesium and zinc into a complex examination of patients suffering from liver diseases, and the use of complex therapies of magnesium and zinc-containing drugs in the treatment schemes helps to optimize the treatment.

Key words: chronic viral hepatitis, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, magnesium, zinc, magnesium deficiency, zinc deficiency.

For citation: Plotnikova E.Yu., Karyagina M.S., Shamray M.A. et al. The magnesium-zinc status at patients with chronic hepatitis B and C // RМJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 60–64.

Введение

Вирусный гепатит – это заболевание, которое по широте и интенсивности распространения занимает второе место в мире после гриппа и острых респираторных инфекций. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн заболевших вирусными гепатитами, а инфицированных вирусными гепатитами – более 1 млрд человек. Поэтому любая аналитическая работа по исследованию взаимосвязи нарушений обменных процессов организма со степенью выраженности патологических процессов у больных гепатитом всегда приветствуется специалистами различного профиля, т. к. это, несомненно, имеет широкое теоретическое и прикладное значение. Изучение особенностей нарушения звеньев минерального обмена при вирусных гепатитах позволяет детализировать общую картину этого заболевания, а значит, и оптимизировать подходы к его лечению.

Нормальный уровень магния в организме человека признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Среди катионов, присутствующих в организме человека, магний (Mg^{2+}) по концентрации занимает четвертое место, а внутри клетки – второе после калия среди других катионов (калий, натрий, кальций). В настоящее время установлено наличие более 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать Mg^{2+} как кофактор множества ферментов, участвующих более чем в 300 внутриклеточных биохимических реакциях. Mg^{2+} – естественный физиологический антагонист кальция (Ca^{2+}); универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, ингибируя разобщение окисления и фосфорилирование; регулирует гликолиз, накопление лактата; способствует фиксации калия (K^+) в клетках, поляризации клеточных мембран. Магний необходим для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов, которые обеспечивают энергетику и функции различных органов, что определяет его ведущую роль в системном функционировании и позволяет рассматривать его как важнейший регулирующий фактор жизнедеятельности организма человека [1].

Дефицит магния

При дефиците магния происходит дестабилизация транспортных – некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) (увеличивается число дисфункциональных молекул РНК), что сопровождается снижением и замедлением скорости синтеза белковых структур клеток с относительным преобладанием процессов апоптоза (один из механизмов старения). «Дефицит магния» – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния в различных органах и системах, множество симптомов которого свидетельствуют о мультиорганных нарушениях функционального состояния целостного организма в различных возрастных группах населения. В числе основных клинических состояний, патогенетически связанных с дефицитом магния, выделяют: метаболический синдром (МС), синдром хронической усталости, заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дилатационная кардиомиопатия), синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ), синдром удлиненного интервала QT, «синдром реперфузии», пролапс митрального клапана); бронхиальная астма,

осложнения беременности и родов. Усугубление дефицита магния ассоциируется с рецидивами и ухудшением протекания этих заболеваний с развитием осложнений [2].

Гепатит и дефицит магния

Развитие цитолиза гепатоцитов при гепатитах связано с нарушением внутриклеточных метаболических процессов. В свою очередь, воспалительные, дистрофические и атрофические изменения со стороны гепатоцитов неизбежно сопровождаются нарушением депонирования магния в клетках и высвобождением его во внеклеточное пространство. В литературных источниках описывается незначительное выделение ионизированного магния с мочой при вирусных гепатитах, имеются отдельные данные об увеличении его ренальной экскреции в период клинического выздоровления. В результате цитолиза содержание натрия и кальция во внутриклеточном пространстве повышается, в то время как калия и магния – снижается. Это удлиняет сроки регенерации клеток вследствие дестабилизации клеточных мембран и ведет к развитию осложнений основного заболевания. Магниевая недостаточность при вирусных гепатитах связана не только с нарушениями интермедиарного обмена веществ, но и с изменением процессов синтеза витаминных коферментов, в которых принимают участие ионы магния [3, 4].

Примерно 85% случаев вирусных гепатитов протекают на фоне дефицита магния. Поэтому необходимо контролировать магниевый баланс при этом заболевании [5]. Суточная потребность в магнии повышается не только в период болезни, но и в период выздоровления минимум на 1/3. Поскольку эта повышенная потребность редко удовлетворяется за счет пищи, то содержание магния в организме снижается, и отмечается, как правило, состояние умеренной гипомагниемии [6].

Гепатит и дефицит цинка

Цинк является важным микроэлементом в организме человека. Примерно 2 г этого металла распределено по всему телу здорового взрослого, обнаружено во многих органах и тканях. Установлено, что этот элемент стимулирует активность приблизительно 300 металлоферментов, имеет решающее значение для синтеза и распада нуклеиновых кислот и белкового обмена, азотистого обмена, а также участвует в антиоксидантной защите [7]. Начиная с середины XX в. активно велись работы по изучению микроэлементного состава организма человека при хронических болезнях печени. Еще в 1950 г. Vikbladh отметил, что содержание цинка в крови было низким при различных заболеваниях печени [8], и предположил, что в сыворотке крови содержится альбумин, свободно связанный с цинком, и глобулин, прочно связанный с цинком, и что при хронических заболеваниях печени более низкое содержание сывороточного цинка, возможно, объяснялось снижением уровня альбумина. При дальнейших исследованиях установлено, что истинный недостаток цинка не может быть точно выявлен только на основании снижения концентрации в сыворотке связанного с альбумином цинка, т. к. гипоальбуминемия является признаком печеночно-клеточной недостаточности, которая характерна для больших циррозов печени [9].

Среди механизмов, способствующих дефициту цинка у больных с хроническими заболеваниями печени, следует отметить недостаточный прием пищи, снижение кишечной

абсорбции и печеночно-кишечной экстракции цинка у больных с циррозом печени, наличие портосистемных шунтов, измененный метаболизм белка и аминокислот, а также потери в виде повышенной экскреции цинка с мочой, причем уровень цинкурии коррелировал с тяжестью цирроза печени, но не с количеством потребления алкоголя и приемом мочегонных препаратов [10].

Дефицит цинка нарастал в зависимости от стадии хронического гепатита, прогрессировал при компенсированном циррозе, усугублялся при декомпенсированном циррозе, гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Сывороточная и тканевая (в печени, по данным аутопсий пациентов с циррозом печени) концентрация цинка снижалась при хронических заболеваниях печени, и «цинковое истощение» было предложено считать возможной причиной фиброза печени [11]. При острой фульминантной печеночной недостаточности [12], циррозе печени, ГЦК, а также при алкогольных и вирусных гепатитах [13] подтверждено снижение всасывания цинка; назначение препаратов цинка улучшало течение заболеваний печени.

Роль цинка в патогенезе гепатита С

После идентификации нового вируса в 1989 г., названного вирусом гепатита С, который оказался основной причиной заболевания среди пациентов с хроническим гепатитом, и разработки тест-систем его обнаружения продолжалось изучение уровня содержания цинка у данной группы больных [14]. Интерес к изучению уровня цинка вновь возрос в последние 10 лет, по мере накопления сведений о роли цинка в репликации вируса гепатита С (HCV), о влиянии назначения препаратов цинка на исход противовирусной терапии, особенно у пациентов с 1 генотипом, о процессах формирования фиброза и цирроза печени и новых аспектах антифибротической терапии у пациентов с хронической болезнью печени любой этиологии. В 2012 г. был опубликован подробный обзор, посвященный этой теме [15].

Данные по изучению связи между генотипом HCV, вирусной нагрузкой и уровнем цинка в сыворотке крови несколько разноречивы. По данным K. Wang-Sheng et al. (2005) [16], имелись отрицательные корреляционные связи средней силы между количеством HCV-РНК и уровнем цинка в эритроцитах. M. Moriyama et al. определили, что концентрация цинка в сыворотке крови не была связана с генотипами HCV или количеством HCV-РНК, и, таким образом существование HCV не влияло на его концентрацию. Стало известно, что концентрация цинка в сыворотке крови у нелеченных пациентов с бессимптомным течением HCV была значительно ниже, чем у здоровых людей [17]. При исследовании механизмов репликации HCV установлено, что неструктурные 2, 3 протеиназы, а также неструктурный белок 5А являются цинксодержащими белками. Высказано предположение, что добавление препаратов цинка может улучшить вирусологический ответ при лечении 1 генотипа ВГС [18].

Установлена роль цинка в процессах фиброобразования печени. S. Loguercio et al. (1997) сделали вывод, что уровень цинка в крови тесно связан с фиброзом печени в случаях хронических болезней печени, а лекарственная терапия, направленная на увеличение концентрации сывороточного цинка, может ингибировать ход фиброза печени [19]. Многие исследования, в т. ч. упомянутые выше, показывали, что патологические состояния печени тесно связа-

ны с уровнем цинка в крови. Himoto et al. [20] выявили обратную корреляцию между стадиями фиброза печени и уровнем цинка в сыворотке при хроническом гепатите С (HCV), а также взаимосвязь дефицита цинка с резистентностью к инсулину у этих больных. Также данные авторы установили, что дефицит цинка в сыворотке крови у пациентов с циррозом печени был обусловлен снижением поглощения цинка, повышением его потери с мочой и гипоальбуминемией. Пероральное введение цинка в виде карнозина цинка сопровождалось снижением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови у пациентов с хроническим гепатитом С, прослеживалась тенденция к уменьшению уровня коллагена IV типа в сыворотке после лечения в течение 4 нед. Влияния на показатели периферической крови, другие функциональные пробы, уровень вирусной нагрузки выявлено не было. Кроме того, S. Matsuoka et al. [21] сообщили, что добавление препаратов цинка улучшало исход хронического гепатита С и цирроза печени.

Существует ряд причин, почему препараты цинка могут быть полезны в лечении гепатита С:

- антиоксидантная функция;
- регулирование дисбаланса между Th1 и Th2 клетками;
- усиление противовирусного эффекта интерферона;
- ингибирующее влияние на репликацию вируса гепатита С;
- гепатопротекторный эффект металлотионеина [22, 23].

Несколько исследований оценили роль цинка в качестве дополнительной терапии в лечении HCV. Первоначальные исследования показали, что применение цинка в комбинации с интерфероном было более эффективным, чем применение интерферона. Тем не менее в последующих исследованиях, когда начали использовать комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина, добавление цинка к терапии не подтвердило своей эффективности [21].

Цели исследования: оценить уровень тканевых магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами В и С; сравнить полученные результаты между собой и с уровнем тканевых магния и цинка у здоровых людей в группе контроля.

Материал и методы

С 2008 по 2013 г. на базе Кузбасского гепатологического центра под наблюдением находились 119 человек с хроническими гепатитами В и С. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее Всемирной медицинской организации, Токио, 2004), с правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ГБОУ ВПО «КемГМА» МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствуют требованиям национального законодательства. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследованиях.

Помимо общеклинических методов исследования у всех пациентов определяли уровень магния и цинка, вычисляли уровень тканевого магния и цинка в ногтях мето-

дом масс-спектрометрии. Референсные значения магния в ногтях у мужчин составили 45–105 мкг/г, у женщин – 90–300 мкг/г, референсные значения цинка в ногтях у мужчин – 180–240 мкг/г, у женщин – 216–276 мкг/г. Так как референсные значения тканевого магния и цинка различались у мужчин и женщин, мы разделили пациентов в каждой группе по полу: в группе HCV – 42 мужчины и 21 женщина; в группе с хроническим гепатитом В (HBV) – 32 и 24 соответственно, в группе контроля – 13 и 17 соответственно.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась при помощи стандартной программы офиса Excel в системе Windows' XP, с использованием автоматизированной системы Statistica. Различия между параметрами сравнения считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для решения задач использованы методы рангового корреляционного анализа по Спирмену, линейного регрессионного анализа. Достоверность различий абсолютных и относительных показателей оценивалась с использованием критериев Манна – Уитни, Крускалла – Уоллеса, «Т» и «Z» Стьюдента. При оценке различий качественных показателей использовался хи-квадрат Пирсона.

Таблица 1. Показатели уровня тканевого магния и цинка у пациентов с ХВГ В и С

Пол	HCV		HBV		Группа контроля		p
	M±SD	n	M±SD	n	M±SD	n	
<i>Магний ногтей, мкг/г</i>							
Мужчины	62,9±18,8*	42	57,7±13,8*	32	88,8±14,7	13	0,00001
Женщины	70,8±16,0*	21	**	24	131,4±23,3	17	0,00001
<i>Цинк ногтей, мкг/г</i>							
Мужчины	181,4±22,0*	42	186,2±16,3*	32	215,2±19,5	13	0,00001
Женщины	209,0±21,4*	21	211,5±26,7*	24	244,5±21	17	0,00001

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;
** - $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС.

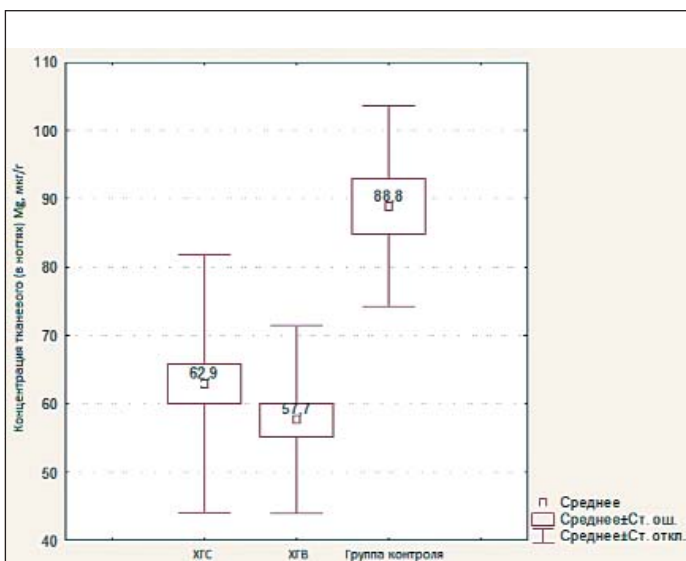


Рис. 1. Уровень тканевого магния у мужчин с ХВГ и в контрольной группе

Примечание (здесь и дальше в рисунках): ХГС – хронический гепатит С, ХГВ – хронический гепатит В.

Результаты и обсуждение

Показатели уровня тканевого магния и цинка у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) отражены в таблице 1.

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что уровень тканевого магния у мужчин и женщин в обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) ниже уровня магния в ногтях у пациентов группы контроля, причем у женщин в группе HCV дефицит магния статистически значимо ($p=0,00001$) более выражен, чем в группе HBV.

Уровень тканевого магния (в ногтях, мкг/г) у мужчин и женщин с хроническими гепатитами В и С, а также здоровых лиц представлен на рисунках 1, 2.

Таким образом, в группе HCV тканевый дефицит магния подтвержден у 28 человек (44,4%), в группе HBV – у 16 человек (28,6%). Показатели дефицита магния статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с повышением уровня билирубина в сыворотке крови, удлинением времени открытия сфинктера Одди (СО) и увеличением объема и удлинением времени порции А при дуоденальном зондировании у пациентов обеих групп.

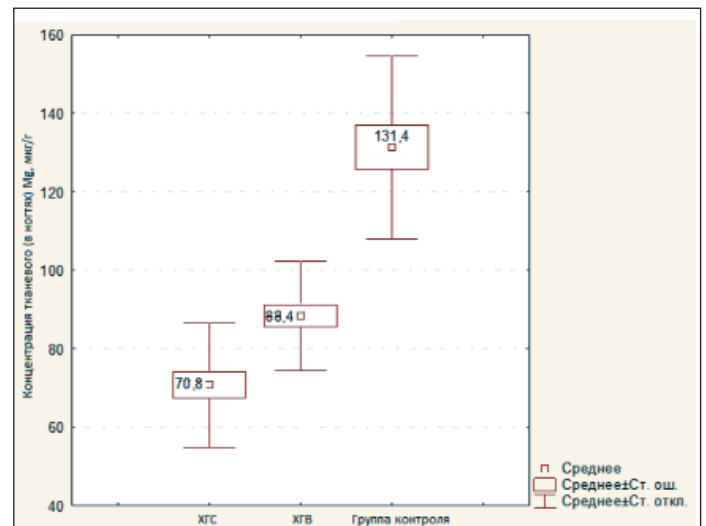


Рис. 2. Уровень тканевого магния у женщин с ХВГ и в контрольной группе

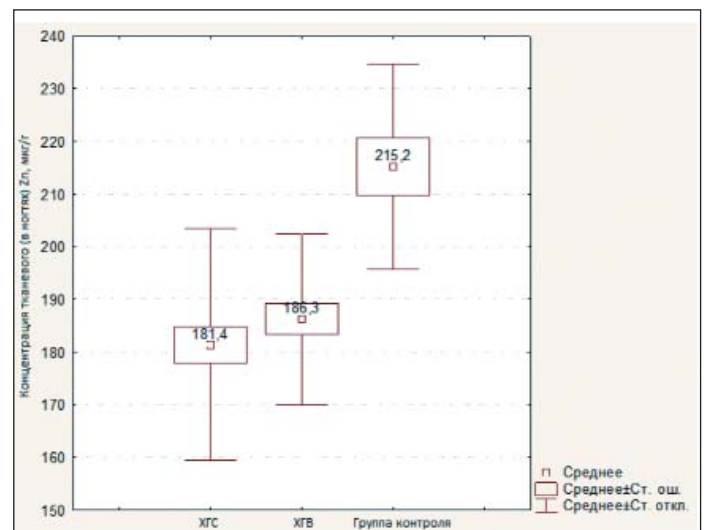


Рис. 3. Уровень тканевого цинка у мужчин с ХВГ и в контрольной группе

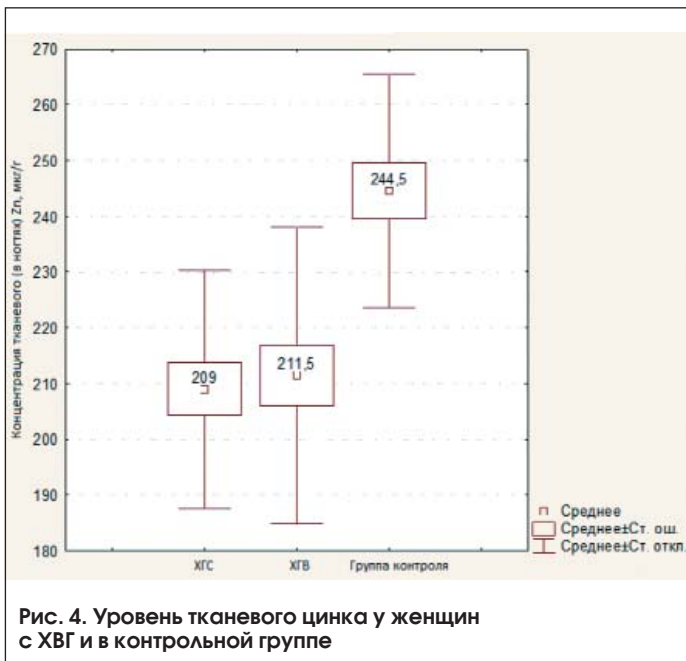


Рис. 4. Уровень тканевого цинка у женщин с ХВБ и в контрольной группе

Концентрация тканевого цинка (в ногтях, мкг/г) у мужчин и женщин группы контроля, больных HBV и HCV представлена на рисунках 3 и 4.

Анализируя данные таблицы 1 и рисунков 3, 4, мы видим, что уровень тканевого цинка у мужчин и женщин в обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) ниже уровня тканевого цинка группы контроля.

Уровень тканевого цинка в группе HBV слабо отрицательно коррелировал с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = -0,34, p < 0,05$), АСТ ($r = -0,30, p < 0,05$) и объемом порции А дуоденального зондирования ($r = -0,28, p < 0,05$). Данная корреляция подтверждает, что чем выше активность воспалительного процесса в клетках печени (степень цитолиза), тем сильнее дефицит цинка в организме. В группе HCV корреляционных связей с биохимическими показателями и показателями дуоденального зондирования выявлено не было.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что хронические заболевания печени, в частности хронические гепатиты В и С, сопровождаются магниевой и цинковой тканевой недостаточностью. Полученные нами данные обосновывают необходимость включения в комплексное обследование пациентов, страдающих заболеваниями печени, исследования уровня тканевых магния и цинка, а применение в схемах комплексной терапии магний- и цинксодержащих препаратов способствует оптимизации лечения.

Литература

- Хабаров А.А., Новиков Д.А. Магний. Биологическая роль и применение в медицине. Курск: КГМУ, 2005. 152 с. [Habarov A.A., Novikov D.A. Magnij. Biologicheskaya rol i primeneniye v medicine. Kursk: KGMU, 2005. 152 s. (in Russian)].
- Громова О.А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. 272 с. [Gromova O.A., Kudrin A.V. Nejrohimiya makro- i mikroelementov. Novye podhody k farmakoterapii. M.: Alev-V, 2001. 272 s. (in Russian)].
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика, 2008. 43 с. [Gorodeckij V.V., Talibov O.B. Preparaty magniya v medicinskoj praktike. Malaya ehnciklopediya magniya. M.: Medpraktika, 2008. 43 s. (in Russian)].
- Rocchi E., Borella P., Borghi A. et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis // European Journal of Clinical Investigation. 1994. Vol. 24(3). P. 149–155.
- Ильина Е.Н., Роворун В.М., Иваников И.О. Некоторые аспекты лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С // Терапевт. арх. 2003. Т. 75(4). С. 84–86 [Il'ina E.N., Rovorun V.M., Ivanikov I.O. Nekotorye aspekty laboratornoj diagnostiki virusnyh gepatitov V i S // Terapevt. arh. 2003. T. 75(4). S. 84–86 (in Russian)].
- Пузанов В.А. Изменение магниевого статуса человека в норме и при гепатитах и возможные пути его коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. 2003. 65 с. [Puzanov V.A. Izmeneniye magnievogo statusa cheloveka v norme i pri gepatitah i vozmozhnye puti ego korrekcii: Dis. ... kand. med. nauk. 2003. 65 s. (in Russian)].
- Fredricks R.E., Tanaka K.R., Valentine W.N. Zinc in human blood cells: normal values and abnormalities associated with liver disease // J. Clin. Invest. 1960. Vol. 39. P. 1651–1656.
- Vikbladh I. Studies on zinc in blood II // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1950. Vol. 3(2). № 2. P. 143–148.
- Kisters K., Spieker C., Nguyen S. Q. et al. Zinc concentrations in human liver tissue and in blood plasma in cirrhosis of the liver due to alcoholism // Trace Elements and Electrocites. 1994. Vol. 11(3). P. 101–103.
- Rocchi E., Borella P., Borghi A. et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. // European Journal of Clinical Investigation. 1994. Vol. 24(3). P. 149–155.
- Bode J.C., Hanisch P., Henning H. et al. Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis // Hepatology. 1988. Vol. 8. P. 1605–1609.
- Nandi S.S., Chawla Y.K., Nath R. et al. Serum and urinary zinc in fulminant hepatic failure. // J. Gastroenterol. Hepatol. 1989. Vol. 4. P. 209–213.
- Ebara M., Fukuda H., Hatano R. et al. Metal contents in the liver of patients with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Reference to hepatocellular carcinoma // Oncology. 2003. Vol. 65. P. 323–330.
- Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // Science. 1989. Vol. 244. P. 359–362.
- Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease? // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18(25). P. 3196–3200.
- Wang-Sheng K., Chih-Hung G., Maw-Sheng Y. et al. Blood micronutrient, oxidative stress, and viral load in patients with chronic hepatitis C // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11(30). P. 4697–4700.
- Moriyama M., Matsumura H., Fukushima A. et al. Clinical significance of evaluation of serum zinc concentrations in C-viral chronic liver disease // Dig. Dis. Sci. 2006. Vol. 51. P. 1967–1977.
- Schregel V., Jacobi S., Penin F. et al. Hepatitis C virus NS2 is a protease stimulated by cofactor domains in NS3 // Proc Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 5342–5347.
- Loguercio C., De Girolamo V., Federico A. et al. Trace elements and chronic liver diseases // J Trace Elem Med Biol. 1997. Vol. 11. P. 158–161.
- Himoto T., Hosomi N., Nakai S. et al. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // Scand. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42(9). P. 1078–1087.
- Matsuoka S., Matsumura H., Nakamura H. et al. Zinc supplementation improves the outcome of chronic hepatitis C and liver cirrhosis // J Clin. Biochem. Nutr. 2009. Vol. 45. P. 292–303.
- Prasad A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts // Journal of Infectious Disease. 2000. Vol. 182(3). P. 62–68.
- Дегоева Б.А. Нарушения элементного статуса и его коррекция у больных с хроническими заболеваниями печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 118 с. [Degoeva B.A. Narusheniya ehlementnogo statusa i ego korrekciya u bol'nyh s hronicheskimi zabolevaniyami pecheni: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. 118 s. (in Russian)].

Антациды при желчном рефлюксе. *In vitro* исследование связывания желчных кислот ионами магния и кальция

(реферат статьи Haensel W., Herzog T. Antacida bei Gallensaehrenreflux // Deutsche Apotheker Zeitung. Stuttgart. 1998. Vol. 138 (27). P. 50–53)

РЕЗЮМЕ

В последнее время предметом дискуссии является способность антацидов к связыванию кислот вообще и желчных кислот в частности. Желчные кислоты, попадающие в желудок вследствие дуоденогастрального рефлюкса, могут играть важную роль в возникновении гастрита и язвы желудка. Предметом исследования стала способность ионов магния и кальция связывать эти токсичные желчные кислоты.

Цель исследования: оценить способность ионов магния и кальция, входящих в состав антацидного препарата Ренни, связывать мембранотоксичные соединения желчных кислот, способствуя нейтрализации одного из главных факторов возникновения желудочных заболеваний.

Материал и методы: изучены три желчные кислоты: таурохолевая, дезоксихолевая и тауролитохолевая. Исследование проводилось *in vitro* при различных показателях кислотности среды и разных концентрациях ионов кальция и магния, а также с добавлением к раствору 1% протеина и без такового. Определение свободных желчных кислот в растворе проводилось с помощью энзиматической тест-системы (Merckotest® Gallensäuren, №14352 и 14353, Merck).

Результаты: установлена высокая способность ионов кальция к связыванию желчных кислот, при этом связывание существенно увеличивается при повышении липофильности кислоты. Более низкие значения pH увеличивают связывающую способность ионов кальция, а при pH=6,0 связывающая способность снижается. Повышенное значение pH, однако, не является физиологической нормой и имеет, таким образом, скорее теоретическую значимость. Ионы кальция, как и ионы магния, обладают наиболее высокой, практически 100%-ной связывающей способностью, в отношении самой токсичной из желчных кислот – тауролитохолевой. Восстановление введенных желчных кислот без добавки протеиновой смеси (1%) является достаточно слабым. Возможно, это связано с тем, что они являются поверхностно-активными веществами.

Заключение: представленное в статье исследование показывает в новом свете роль уже привычного и широко используемого препарата Ренни, содержащего ионы кальция и магния. Способность ионов кальция и магния связывать желчные кислоты зависит от уровня pH и их концентрации.

Ключевые слова: антациды, Ренни, желчные кислоты, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, ионы кальция, ионы магния, дуоденогастральный рефлюкс.

Для цитирования: Антациды при желчном рефлюксе. *In vitro* исследование связывания желчных кислот ионами магния и кальция (реферат) // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 65–67.

ABSTRACT

Antacids in bile reflux. *In vitro* study of bile acid binding by magnesium and calcium ions (abstract of the article by Haensel W., Herzog T. Antacida bei Gallensaehrenreflux // Deutsche Apotheker Zeitung., Stuttgart, 1998. Vol. 138 (27). P. 50–53)

Recently, the subject of discussion has been not only the general ability of antacids to bind acids, but also the ability of antacids to bind bile acids that enter the stomach due to duodenogastric reflux. Bile acids appear to play an important role in the development of gastritis and gastric ulcers. The subject of this study is the ability of magnesium and calcium ions to bind toxic bile acids.

Aim: the aim of this study was to assess the ability of magnesium and calcium ions, which are part of the antiacide drug Renny, to bind membranotoxic compounds of bile acids, which may contribute to elimination of one of the major causes of stomach diseases.

Material and Methods: three bile acids – taurocholic, desoxycholic and tauroolithocholic – were included into the study. The *in vitro* study was conducted at different pH and different magnesium and calcium ion concentrations, also with the addition to the solution 1% protein and without. Evaluation of free bile acids in the solution was carried out using the enzymatic test system (Merckotest® Gallensäuren, №14352 u 14353, Merck).

Results: the study determined the high binding ability of calcium ions, the binding rate growing significantly with higher lipophilicity of bile acids. Lower pH values increase the binding ability of calcium ions, at pH=6,0 the binding ability decreases. The increased pH, however, is not a physiological norm and thus has a rather theoretical value. Calcium ions, like magnesium ions, have the highest, almost 100% binding ability, for the most toxic of bile acids – tauroolithocholic acid. Reduction of injected bile acids without the addition of a protein mixture (1%) is rather weak. Perhaps this is due to the fact that they are surface-active substances.

Conclusion: the study presented in the article shows in a new light the role of the already familiar and widely used Renny drug containing calcium and magnesium ions. The ability of calcium and magnesium ions to bind bile acids depends on their concentration and pH level.

Key words: antacids, Renny, bile acids, gastric ulcer, duodenum ulcer, calcium ions, magnesium ions, duodenogastric reflux.

For citation: Antacids in the bile reflux. *In vitro* study of bile acid binding by magnesium and calcium ions (summary) // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 65–67.

Введение

Антациды – популярные препараты: их часто самостоятельно «назначают» себе пациенты и не менее часто выписывают врачи. Наиболее распространенным показанием является диспепсия, для которой характерны жалобы на изжогу, чувство тяжести или распирания в желудке и даже боли в эпигастральной области.

В последнее время предметом дискуссии стали не только способность антацидов к связыванию кислот, но и другие, не менее важные критерии действенности препаратов. К ним относится, например, способность антацидов связывать желчные кислоты, попадающие в желудок вследствие дуоденогастрального рефлюкса, – именно эти кислоты играют решающую роль в образовании пептических язв.

Требования к современным антацидным препаратам

Антациды, как правило, являются неорганическими простыми соединениями с высокой способностью к связыванию кислот. Согласно классическим представлениям, их действие основывается на нейтрализации избыточной соляной кислоты в желудочном соке. И даже сегодня общепринятым фактом считается, что повышенная концентрация соляной кислоты способствует появлению у пациентов жалоб на диспепсию, например, изжогу.

Лишь недавно к антацидам стали предъявлять и другие требования: способность к связыванию желчных кислот и лизолецитина, а также защита слизистой оболочки желудка.

Желчные кислоты

Желчные кислоты играют важную роль в возникновении гастрита и язвы желудка (рис. 1). Заброс желчных кислот в желудок связан с обратным оттоком содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что в известной степени является физиологической нормой. У некоторых пациентов, однако, отмечено повышение оттока из двенадцатиперстной кишки, что связано с нарушением моторики кишечника.

Желчные кислоты различаются между собой степенью липофильности и, как следствие, способностью оказывать вредное воздействие на ткани организма. Растворимость некоторых желчных кислот резко падает при понижении pH, они связываются с белками и, возможно, с другими веществами, при этом образовавшиеся соединения способны повреждать клеточные мембраны – уже доказано, что они являются поверхностно-активными веществами и оказывают гемолитическое действие. Выявлено, что наиболее токсичными являются наименее поляризованные желчные кислоты.

Цель исследования

Целью данного исследования было найти ответ на вопрос, способны ли (и в какой степени) ионы магния и кальция связывать мембранотоксичные соединения желчных кислот, способствуя нейтрализации одного из факторов поражения слизистой желудка. В исследование были включены три желчные кислоты: таурохолевая, дезоксихолевая и тауролитохолевая. Все исследования проводились при четырех различных значениях pH.

Также в ходе исследования необходимо было установить, как изменяется связывание желчных кислот с ионами кальция и магния при попадании в желудок пищевой кашицы. Роль пищевой кашицы выполняло обычное, доступное в продаже, протеиновое питание.

Материал и методы

Исследовалось связывание таурохолевой, дезоксихолевой и тауролитохолевой кислот (рис. 2), каждой в виде натриевой соли в концентрациях 930, 482, 396 ммоль/л, при четырех различных значениях pH (1,5; 2,5; 4,0; 6,0), с ионами кальция в концентрациях 2,29, 5,73 и 11,5 г/л и магния в концентрациях 486 и 971 мг/л. Данные концентрации соответствуют количеству ионов кальция, содержащемуся в 1, 2½ и 5 таблетках готового лекарственного препарата (Ренни), растворенного в 120 мл содержимого желудка. Эти исследования проводились как с добавлением 1% протеина, так и без него. Уровень pH замерялся с помощью микроэлектродов. Смешивание субстанций не регулировалось, однако время от времени проверялось методом случайных проб. Во избежание побочных эффектов буферные вещества не применялись.

Свободные (несвязанные) желчные кислоты были определены с помощью ферментативной тест-системы (Merckotest® Gallensäuren, №14352 и 14353, Merck) согласно прилагаемой рабочей инструкции по фотометрическому определению (спектрофотометр Hitachi U-1100). Методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и капиллярного электрофореза (CE) оказались в данном случае неподходящими.

Результаты и обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что ионы кальция способны связывать желчные кислоты (табл. 1).

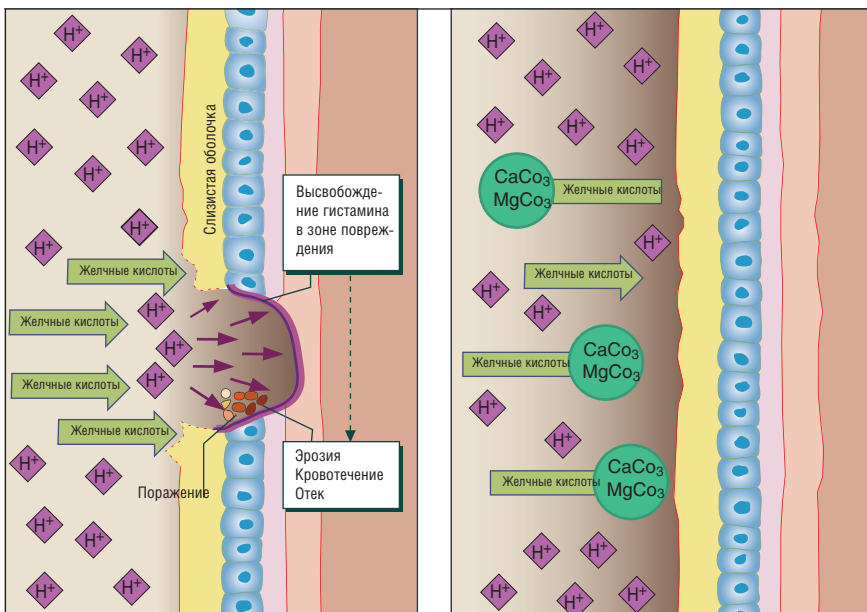


Рис. 1. Патогенез гастрита и язвы желудка при желчном рефлюксе.

Агрессивные желчные кислоты могут вызвать повреждение слизистой желудка. Карбонат кальция и карбонат магния даже в условиях повышенной кислотности способны связывать большие количества липофильных кислот, которые в свободном состоянии токсичны для клеток организма

Было показано, что более низкие значения pH увеличивают связывающую способность (процессы восстановления замедлены), а при pH=6,0 связывающая способность снижается. Повышенное значение pH, однако, не является физиологической нормой и имеет, таким образом, скорее теоретическую значимость.

Оказалось, что связывание желчных кислот с ионами магния крайне незначительно, за одним исключением: после введения в раствор ионов магния (pH=4,0) тауролитохолаты более не обнаруживаются. Поразительно, что то же самое действительно и для практически любых концентраций ионов кальция. Этот обнаруженный в ходе исследования факт пока не имеет непосредственного объяснения. Возможной причиной могут являться поверхностно-активные свойства желчных кислот.

Без добавления протеиновой смеси восстановление введенных желчных кислот является достаточно слабым. Возможно, это зависит от поверхностно-активного характера этого класса веществ. Например, желчные кислоты могут адсорбироваться стеклянными или пластиковыми поверхностями стенок сосуда. Для тестирования этой гипотезы мы прибегли к проверенной фотометрической методике, в основе которой лежит катализируемая энзимами реакция дегидратации 3-α-гидрокси-желчных кислот. Было показано, что добавление 1% протеина стабилизирует процессы восстановления в системе.

Связывание желчных кислот с ионами кальция и магния существенно увеличивается при повышении липофильности кислоты (таурохолаты < дезоксихолаты < тауроли-

уролитохолаты) и, соответственно, при повышении ее токсичности. Тауролитохолат показывает в целом наибольшую способность к связыванию, но как дезоксихолат, так и таурохолат хорошо связываются при низких показателях pH и высоких концентрациях ионов кальция.

Трудно сделать какие-либо выводы относительно причин такого разнообразия результатов, поскольку, в общем, мало что известно относительно механизма связывания желчных кислот с чужеродными веществами.

В данном исследовании также установлен тот факт, что ионы кальция обладают исключительно высокой способностью связывать такие липофильные и токсичные для слизистой желудка желчные кислоты, как тауролитохолевая кислота, причем делают они это и в сильноокислой среде. Свободные желчные кислоты обнаруживаются затем лишь в незначительных количествах.

Заключение

Несколько введенные в виде карбоната кальция ионы кальция способны оказывать дальнейшее воздействие на кислотность желудочного сока или на слизистую оболочку, может быть установлено лишь в ходе исследований *in vivo*. В настоящий момент можно утверждать, что статус карбоната кальция как надежного антацидного средства, применяемого в современной терапии при диспептических расстройствах, только укрепился.

Результаты данного исследования представляют антацидный препарат Ренни, содержащий карбонат кальция и магния, в совершенно новом свете.

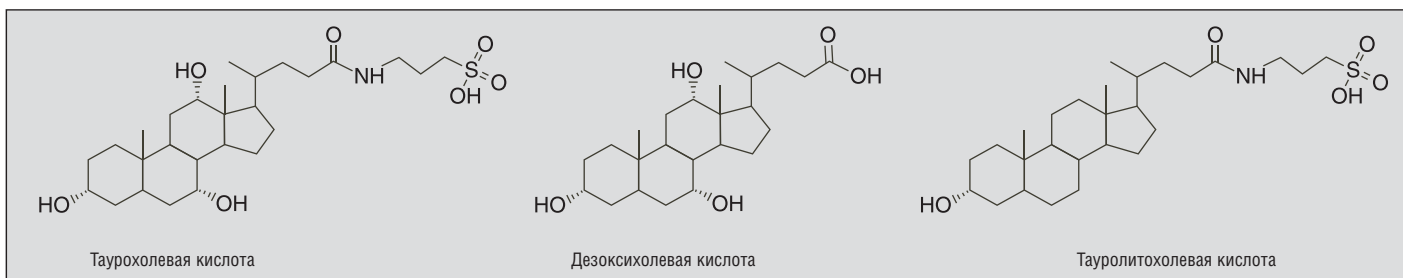


Рис. 2. Химические формулы исследуемых желчных кислот

Таблица 1. Степени восстановления трех желчных кислот в среде с различным уровнем кислотности после добавления ионов кальция (1 = 2,29 г/л; 2 = 5,73 г/л; 3 = 11,5 г/л) или ионов магния (1 = 486 мг/л; 2 = 971 мг/л) при отсутствии или наличии протеина (1%)

Ион	Протеин	Таурохолат (%)				Дезокисхолат (%)				Тауролиохолат (%)			
		pH=1,5	pH=2,5	pH=4,0	pH=6,0	pH=1,5	pH=2,5	pH=4,0	pH=6,0	pH=1,5	pH=2,5	pH=4,0	pH=6,0
-	-	33	55	44	48	14	26	48	37	98	104	101	102
Ca(1)	-	21	50	44	48	9	8	32	32	0	11	0	0
Ca(2)	-	9	27	43	49	10	2	23	19	0	3	0	2
Ca(3)	-	0	5	37	35	0	5	3	18	0	0	0	1
Mg(1)	-	46	53	48	44	20	15	37	32	0	1	6	2
Mg(2)	-	40	53	46	44	17	11	32	24	0	1	0	1
-	+	21	67	95	95	60	55	34	90	106	115	8	151
Ca(1)	+	22	57	47	59	34	39	34	23	115	60	1	44
Ca(2)	+	5	22	17	57	5	4	10	8	0	5	0	25
Ca(3)	+	0	5	26	41	0	0	6	19	0	4	0	5
Mg(1)	+	22	64	87	87	67	49	38	85	124	110	0	142
Mg(2)	+	29	62	84	74	62	49	36	76	137	104	0	129

Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике

К.М.Н. Е.И. Вовк

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является междисциплинарной проблемой гастроэнтерологии, терапии и эндокринологии. НАЖБП – этиологически неоднородное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброгенезом. Между тем сумма знаний терапевтов и эндокринологов об этом заболевании как предикторе сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа, а также ассоциированной смертности совершенно недостаточна для ранней диагностики и организации комплексного лечения НАЖБП. Целью настоящей публикации является обсуждение проблемы НАЖБП в рамках деятельности врача общей практики и терапевта поликлиники. В статье освещены доказанные механизмы развития заболевания и его прогрессирования в зависимости от фенотипических факторов. Даны современные рекомендации по персонализированной модификации питания, образа жизни и патогенетической терапии с целью нормализации обмена липидов. Терапевту впервые предложены возможные алгоритмы взаимодействия с пациентом для достижения комплаентности в отношении модификации образа жизни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеногепатит, средиземноморская диета, полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды.

Для цитирования: Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 68–79.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice

Vovk E.I.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an interdisciplinary problem of gastroenterology, therapy and endocrinology. NAFLD is an etiologically heterogeneous disease characterized by excessive accumulation of neutral fat - triglycerides and free fatty acids both inside the hepatocytes and extracellularly with progressive aseptic inflammation and subsequent fibrogenesis. Meanwhile, knowledge of therapists and endocrinologists about this disease as a predictor of cardiovascular pathology and type 2 diabetes, as well as associated mortality, is completely insufficient for early diagnosis and organization of comprehensive treatment of non-alcoholic fatty liver disease. The purpose of this publication is to discuss the problem of non-alcoholic fatty liver disease in the framework of the GP and therapist of the polyclinic. The article highlights the proven mechanisms of the development of the disease and its progression, depending on the phenotypic factors. Modern recommendations on personalized modification of nutrition, lifestyle and pathogenetic therapy for the normalization of lipid metabolism are given. For the first time the therapist is proposed the possible algorithms of interaction with the patient to achieve compliance with the modification of lifestyle.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steno-hepatitis, Mediterranean diet, polyunsaturated fatty acids, essential phospholipids.

For citation: Vovk E.I. Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 68–79.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала самым распространенным хроническим заболеванием в индустриальных странах мира [1]. Согласно последним эпидемиологическим данным, в западных странах НАЖБП встречается у 20–30% взрослого населения, а в Азии – в пределах 5–18% [2].

Распространенность НАЖБП в мире:

- Встречается у 20–33% взрослых и 10% детей, живущих в городах [3].
- Выявляется у 31–35% населения на Ближнем Востоке и в Южной Америке и у 19% взрослого населения в США [4].
- В России в 2007–2008 гг. выявлена у 26% пациентов амбулаторной практики (DIREG 1). В 2013–2014 гг., по

данным исследования DIREG 2, распространенность у амбулаторных пациентов увеличилась до 37% [5].

• В России НАЖБП – самое распространенное (71,6%) из диффузных заболеваний печени [6].

НАЖБП – этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброгенезом (табл. 1) [7–10].

При продолжительном воздействии этиологических факторов НАЖБП проходит последовательно развивающиеся клинко-морфологические формы:

- стеатоз печени (Международная классификация болезней (МКБ) – К 76.0) – избыточное (более 5% от веса паренхимы) накопление триглицеридов в паренхиме печени. Согласно современным данным, выделяют изолированный стеатоз и стеатоз с начальным воспалением, при котором имеет место баллонная дистрофия гепатоцитов, но еще нет характерной для гепатита клеточной инфильтрации;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (К 73.0) – стеатоз с развитием хронического диффузного воспаления и некрозом, воспалительной инфильтрацией паренхимы и началом формирования фиброза;
- фиброз I–IV стадий / цирроз печени (К 74.6) – фиброз печени на фоне стеатоза и хронического некротического воспаления в паренхиме [8, 11–14].

Эпидемиология НАЖБП

В зависимости от этиологии и возраста НАСГ встречается у 5–8% взрослого населения или у 12–40% пациентов с НАЖБП. В США частота встречаемости НАЖБП у людей среднего возраста достигает 46%, из них НАСГ диагностируют у 30% пациентов, чаще – у испаноговорящего населения. У 15–20% пациентов с НАСГ развивается фиброз печени различной тяжести, который существенно увеличивает риск гепатоцеллюлярного рака печени, – до 15% всех случаев рака печени выявляют у пациентов с НАЖБП [6–8] (рис. 1).

Таблица 1. Этиология НАЖБП (7–10)

Крупнокapелльная жировая инфильтрация	Мелкокapелльная жировая инфильтрация
Сахарный диабет 2-го типа* Ожирение* Белково-энергетическая недостаточность Полное парентеральное питание* Еюноилеоанастомоз Лекарственные средства*: – эстрогены, – амиодарон, – ретинол, – глюкокортикоиды, – метотрексат, – нестероидные противовоспалительные препараты, – аспирин, – верапамил, – парацетамол, – тетрацилин, – антагонисты кальция	Вирусный гепатит С Синдром Рейе Острая жировая дистрофия беременных Ямайская рвотная болезнь, квашиоркор Лекарственные средства*: – вальпроевая кислота, – тетрацилин

* Могут вызвать неалкогольный стеатогепатит

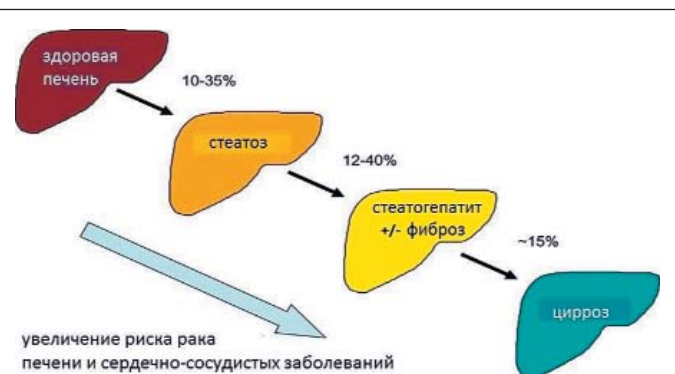


Рис. 1. Соотношение клинко-морфологических форм НАЖБП (модифицировано по L.S. Bhatia et al., 2012 (7))

Эволюция научных знаний в течение последних 30 лет привела к пониманию того, что наиболее распространенным и социально значимым заболеванием является НАЖБП, ассоциированная с ожирением. Частота встречаемости НАЖБП при ожирении достигает 75–95% [15]. Однако фоновым заболеванием для НАЖБП становится только метаболически неблагоприятное ожирение с висцеральным отложением жира и развитием инсулинорезистентности. Клиническим отражением такого ожирения служит метаболический синдром (МС) с кардиометаболическими последствиями и практически неизбежным развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа при дальнейшем увеличении массы жировой ткани. Частота встречаемости НАЖБП при СД 2-го типа колеблется в пределах 50–75%, а у пациентов с диабетом и ИМТ > 30 – 70–90% [3, 15]. При морбидном ожирении НАСГ диагностируют у 18–26%, фиброз печени – у 20–37%, а цирроз – у 10% больных [4, 8, 11–15]. Среди пациентов с СД 2-го типа доля имеющих НАСГ составляет 56–69%, а фиброз печени формируется у 37–50% [3]. Доля НАСГ среди всех форм НАЖБП с каждым годом увеличивается [4]. По данным российских исследований, в 2007–2008 гг. (DIREG 1) в амбулаторной практике около 80% случаев НАЖБП составлял стеатоз, 17% – НАСГ, 3% – стеатоз/фиброз/цирроз. В 2013–2014 гг. (DIREG 2) одновременно с ростом общей распространенности НАЖБП частота стеатогепатита среди всех форм НАЖБП увеличилась до 24% (рис. 2) [5].

Характерно, что стеатоз печени и НАСГ на фоне ожирения и СД 2-го типа чаще выявляются у относительно молодых пациентов и с увеличением возраста частота встречаемости НАЖБП снижается (рис. 3) [16].

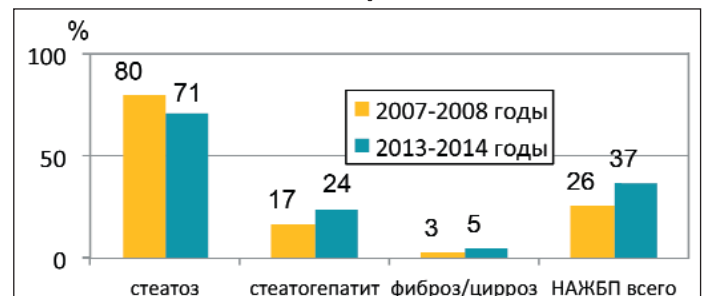


Рис. 2. Динамика частоты встречаемости и структура морфологических форм НАЖБП в России среди амбулаторных пациентов (5)

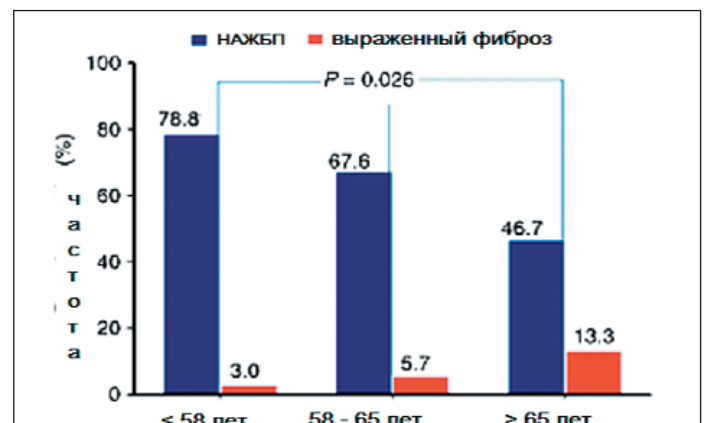


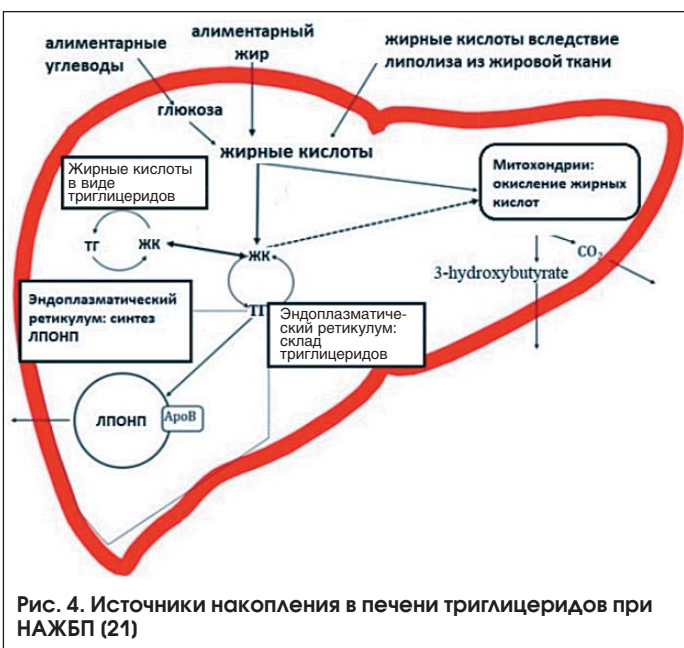
Рис. 3. Частота встречаемости НАЖБП в зависимости от возраста (16)

Ранее считалось, что НАЖБП в целом чаще развивается у мужчин [17]. К настоящему времени установлено, что НАЖБП формируется у мужчин в относительно раннем возрасте. Однако понимание демографических предикторов НАЖБП радикально изменилось, поскольку в абсолютном исчислении большинство пациентов с НАЖБП – женщины в менопаузе или более молодые женщины с синдромом поликистозных яичников или дисфункцией яичников другой этиологии. Так или иначе, дефицит эстрогенов и его метаболические последствия гендерно сближают пациентов с НАЖБП и в амбулаторной практике формируют целевую группу пациентов из женщин менопаузального возраста [18].

Среди других предикторов НАЖБП выделяют семейную предрасположенность к гипертонии, ожирению и нарушению липидного обмена. Установлено, что с высоким риском НАЖБП и риском гепатоцеллюлярного рака ассоциированы мутации генов PNPLA3-I148M и NCAN rs2228603 [19]. Однако доля наследственных случаев НАЖБП, по данным генетических исследований последних двух десятилетий, составляет около 10%, что закономерно требует внимания исследователей к фенотипическим механизмам развития заболевания, в частности к взаимодействию генома с окружающей средой, к расовым различиям, факторам, влияющим на развитие хронического воспаления [19].

Патогенез НАЖБП

В формировании НАСГ выделяют несколько основных патогенетических механизмов – так называемых ударов или толчков. При ожирении в роли «первого толчка» выступает первичное накопление свободных жирных кислот и триглицеридов в гепатоците. Печень становится местом накопления триглицеридов, которые синтезируются из алиментарных жирных кислот или углеводов – глюкозы и фруктозы [20]. При инсулинорезистентности и СД источником поступления в печень жирных кислот служит липолиз триглицеридов из жировой клетчатки [21]. При отсутствии ожирения в случае пищевой перегрузки готовыми или вновь синтезированными из углеводов жирными кислотами нейтральный жир накапливается в подкожной бу-



рой жировой клетчатке как запасной энергоноситель (рис. 4) [21]. Эктопическое отложение жира (в печени, поджелудочной железе, миокарде и скелетных мышцах) происходит после перегрузки жировой ткани циркулирующими в крови триглицеридами. Иначе говоря, печень становится дополнительным местом складирования триглицеридов и, как бурая жировая ткань, – становится резервуаром энергетических субстратов – в гепатоцитах развивается микровезикулярный стеатоз [22].

Само по себе избыточное накопление триглицеридов (как в жировой ткани, так и эктопическое) всегда сопровождается повреждением какой-то части гипертрофированных клеток (адипоцитов или гепатоцитов) – к ним мигрируют активированные макрофаги, которые в результате фагоцитоза выделяют цитокины и первично активируют иммунные реакции замедленного типа – развивается хроническое системное воспаление (рис. 5) [23]. Относительно выделяемых жировой тканью перилипинов особое значение для патогенеза НАЖБП имеют снижение секреции адипонектина и увеличение секреции лептина, что приводит к потере контроля над чувством насыщения.

Перегруженная жиром ткань становится инсулинорезистентной, поскольку стремится ограничить дальнейший синтез триглицеридов – в гепатоцитах развивается микровезикулярный стеатоз, и жир начинает накапливаться внеклеточно. Инсулинорезистентность – это снижение реакции на инсулин чувствительных к инсулину тканей при его достаточной концентрации. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани – синтезирует провоспалительные и прогипергликемические перилипины, что углубляет инсулинорезистентность (рис. 6). Сегодня известно, что инсулинорезистентность имеет полигенный характер. В ее развитии участвуют мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтазы, гормон-чувствительной липазы, β₃-адренорецепторов, фактора некроза опухоли α, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани). Остается неясным вопрос: какие механизмы у каждого конкретного пациента на тканевом и системном уровне настраивают тот предел ожирения, при превышении которого развиваются инсулинорезистент-

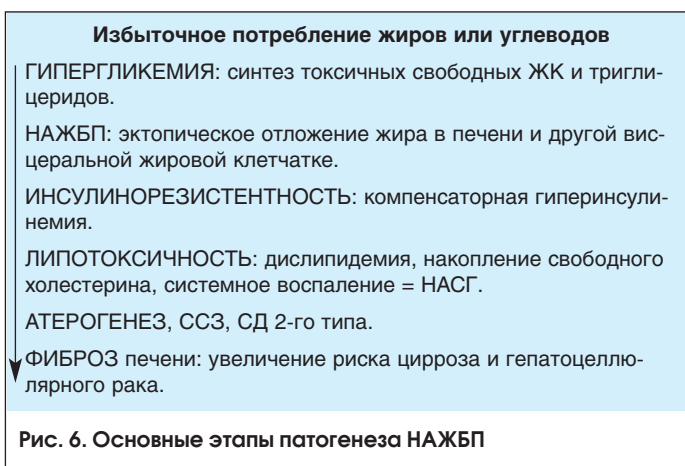


ность и, как следствие, гиперинсулинемия с дальнейшим набором веса и перспективой СД 2-го типа. Фактически достаточно много людей остаются «метаболически здоровыми» даже при тяжелом ожирении [24]. Инсулинорезистентность приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии и одновременно переводит обмен веществ с окисления глюкозы на β -окисление жира. Не только в мышечной ткани, но и в печени и мозге свободные жирные кислоты конкурируют с глюкозой как основным энергетическим субстратом – этот путь получения энергии всегда сопряжен с развитием феномена липотоксичности.

Липотоксичность – второй «толчок» в патогенезе НАЖБП и главная причина развития НАСГ. Развивается как следствие оксидативного стресса гепатоцитов при активации в них липолиза и напряженном синтезе жирных кислот, которые происходят в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Кроме того, липотоксичность приводит к появлению в гепатоцитах большого количества свободных перекисей, которые активно повреждают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) фосфолипидов клеточных мембран: цитоплазматической мембраны клетки и, главное, мембран, из которых состоят сами митохондрии и эндоплазматический ретикулум [25–27].

Разрушение ПНЖК фосфолипидов нарушает структуру, метаболическую активность и сигнальную функцию клеточных мембран. Перекиси также опасны для ДНК и РНК гепатоцитов. Липотоксичность запускает апоптоз гепатоцитов, приводит к НАСГ: в паренхиме печени на фоне жировой инфильтрации развиваются первичное хроническое воспаление и фиброз, формируется воспалительный статус плазмы [28]. Таким образом, НАСГ обладает внутренним потенциалом к прогрессированию и приводит к развитию более или менее выраженного фиброза печени у каждого пациента, находится в фокусе научных исследований [12, 13]. Однако в общей медицинской практике НАСГ рассматривается как мультисистемное заболевание в связи с его ролью в атерогенезе и формировании кардиометаболического континуума [29]. Действительно, в глобальном масштабе социально значимым при НАСГ является увеличение риска развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек, а также рака печени и толстой кишки [30]. НАСГ в 6–10 раз увеличивает риск смерти от цирроза и рака печени, в 5 раз – от ССЗ, независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [3, 7].

G. Marchesini et al. в относительно ранней работе показали, что у пациентов без диабета и с гистологически верифицированной формой НАЖБП МС на 35% чаще встре-



чается при НАСГ, чем при простом стеатозе печени (рис. 7). Авторы показали, что тяжесть НАСГ вне зависимости от пола, возраста и степени ожирения тесно коррелирует со степенью фиброза печени (OR 3,5; 95% CI 1,1–11,2; P=0,032) и тяжестью МС, которую маркирует инсулинорезистентность (OR 3,2; 95% CI 1,2–8,9; P=0,026) [31].

Механизм такого кардиометаболического влияния заключается в том, что прямо или опосредованно НАСГ приводит к накоплению в организме проатерогенного, токсичного для клеточных мембран и вызывающего ускоренный апоптоз клеток свободного холестерина (ХС) (рис. 8) [32].

При ожирении первичное нарушение утилизации циркулирующего в организме ХС развивается вследствие уменьшения экспрессии скавенджер-рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на наружной цитоплазматической мембране гепатоцитов, что стимулирует синтез ХС *de novo*, для чего используются уже накопленные и целенаправленно накапливаются дополнительные триглицериды, жирные кислоты и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) [33]. Таким образом, НАСГ является причиной формирования главного предиктора атерогенеза – дислипидемии: повышения титров и размера ЛПОНП, хиломикрон, циркулирующих ЛПНП, титров циркулирующих триглицеридов и ремнантных частиц, снижения титров липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 2-го типа. При этом активность синтеза ХС в гепатоците и титры ЛПНП при НАСГ выше, чем при стеатозе печени, и коррелируют со степенью инсулино-

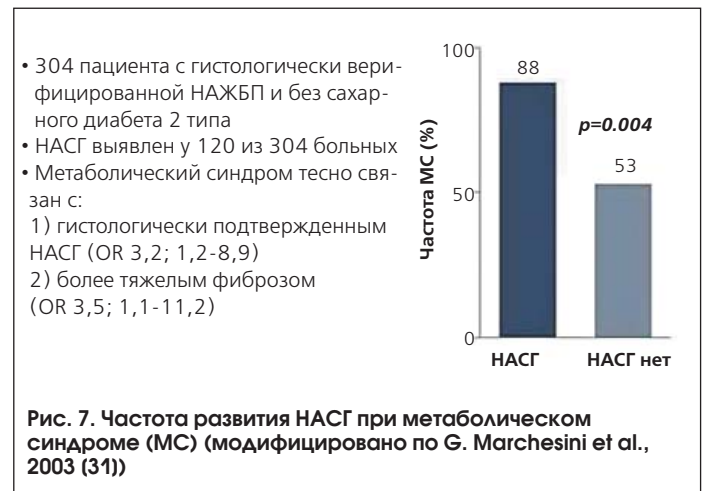
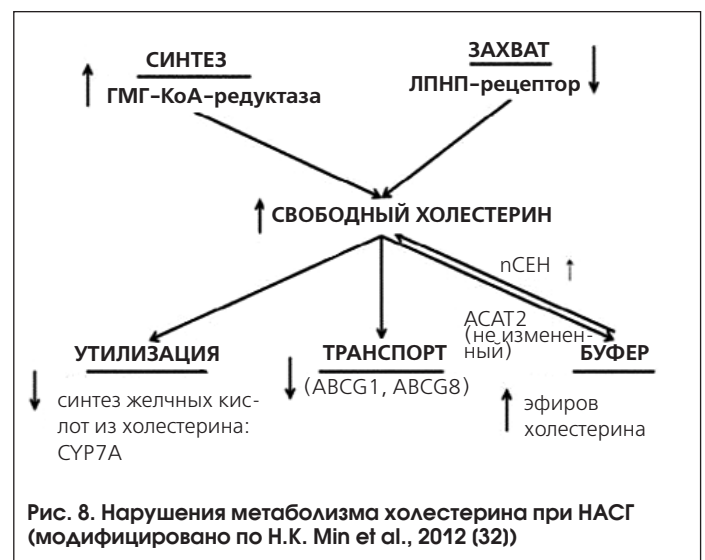


Рис. 7. Частота развития НАСГ при метаболическом синдроме (МС) (модифицировано по G. Marchesini et al., 2003 (31))

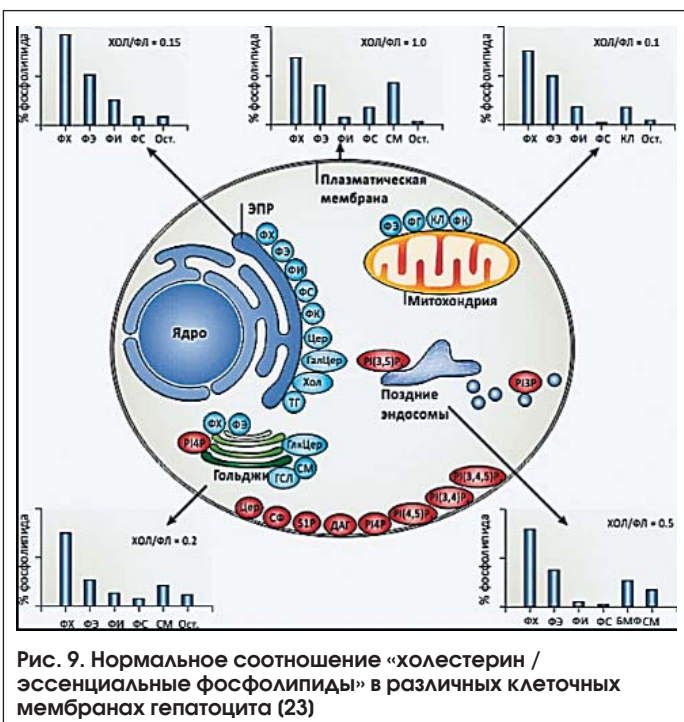


зистентности/гиперинсулинемии и титрами аланинаминотрансферазы (АЛТ) [32, 34].

Вследствие нарушения работоспособности клеточных мембран и прямого подавления синтеза желчных кислот при НАСГ в гепатоците нарушаются основные пути утилизации избытков ХС – синтез из ХС желчных кислот и активный транспорт ХС в желчь [35]. Оба процесса тесно связаны с метаболической активностью клеточных мембран гепатоцита: мембран органелл и наружной мембраны – ее базолатеральной части, отвечающей за активный транспорт избытка ХС в желчь и синусоидальной – отвечающей за захват гепатоцитом ХС ЛПНП. Нарушение вязкости, текучести и метаболической активности клеточных мембран является универсальным патогенетическим механизмом, который на молекулярном уровне ложится в основу формирования тканевых и системных осложнений НАСГ: апоптоза гепатоцитов и активности воспаления в печени и организме в целом, дислипидемии, билиарной недостаточности, нарушения метаболического ресурса печени. Одна из причин дисфункции клеточных мембран гепатоцита – оксидативный стресс, вторая – избыток в гепатоците свободного ХС.

Свободный ХС легко проникает в клеточные мембраны и уменьшает относительное содержание эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) – основных метаболически активных компонентов мембраны, обеспечивающих ее вязкость и текучесть. Имбибирование свободным ХС особенно негативно влияет на метаболическую активность митохондрий, эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, в мембранах которых соотношение ХС/ЭФЛ (в частности – фосфатидилхолина) не должно превышать 0,2 (рис. 9) [23].

Кроме того, существует гипотеза, что избыток свободного ХС способен увеличивать образование в цитоплазматической мембране различных клеток дополнительных сигнальных зон – липидных рафтов. Известно, что липидные рафты участвуют в образовании сигнального пути иммуноглобулина E, рецептора эпидермального фактора роста, T- и B-клеточных антигеновых рецепторов, инсулино-

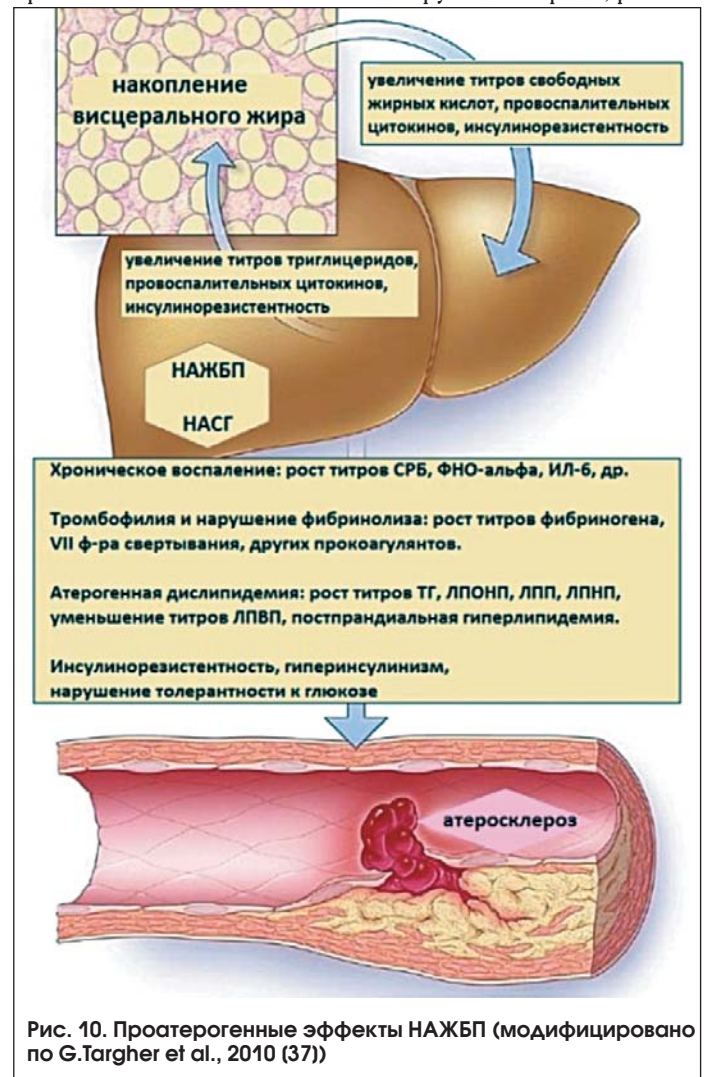


вого рецептора, а также сигнального пути с участием toll-like-рецепторов, опосредующих секрецию ядерного фактора транскрипции К β и запуск апоптоза и хронического воспаления [36]. Таким образом, НАСГ приводит к кардинальному нарушению метаболизма ХС и накоплению в печени его прекурсоров, а также формирует второй важнейший предиктор атерогенеза – системное воспаление (рис. 10) [37].

С клинической точки зрения развитие НАСГ сопровождается мультисистемными проявлениями раннего атеросклероза и ССЗ [37, 38]. В метаанализе 27 перекрестных исследований вне зависимости от классических предикторов ССЗ и МС установлена связь между НАСГ и маркерами субклинического течения атеросклероза:

- увеличение толщины комплекса интима – медиа сонных артерий – 16 исследований;
- повышенная кальцификация коронарных артерий – 7 исследований;
- нарушение вазодилатации (эндотелиальная дисфункция) – 7 исследований;
- уменьшение эластичности артерий – 6 исследований [39].

У пациентов с НАСГ вследствие нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов и инсулинорезистентности увеличивается толщина эпикардального жира, развиваются ранние изменения субстратного метаболизма миокарда, приводящие к диастолической дисфункции сердца, ранней



гипертрофии миокарда левого желудочка, жировой дистрофии и очаговому фиброзу миокарда с увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [1, 40]. При верифицированных ССЗ у пациентов с НАСГ раньше образуются атеросклеротические бляшки в коронарных и каротидных артериях, увеличивается прокоагулянтная активность плазмы, чаще развиваются безболевого ишемия миокарда, фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца [37, 38, 41–43]. В ходе 10-летнего наблюдения у пациентов с НАСГ и СД 2-го типа риск фибрилляции предсердий был в 5 раз выше, чем у пациентов без НАЖБП, независимо от наличия МС и других факторов риска ССЗ [44]. В российском эпидемиологическом исследовании у 76% амбулаторных пациентов с НАЖБП имела место атерогенная дислипидемия, у 70% – артериальная гипертензия [5, 6]. В клинических исследованиях накапливаются доказательства прямой связи НАСГ и раннего развития хронической болезни почек, базирующейся на нарушении секреции фетуина-А и адипонектина [45]. **При гистологически верифицированной НАЖБП (метаанализ 20 перекрестных и 13 долгосрочных исследований, n=63 902) хроническая болезнь почек встречается почти в 2 раза чаще (OR 1,79; 95% CI 1,65–1,95).** НАСГ связан с еще более высокой частотой хронической болезни почек (OR 2,12, 95% CI 1,42–3,17), чем простой стеатоз [46].

Клиническая картина и диагностика НАЖБП

Таким образом, в общей практике НАЖБП как ранний предиктор высокого риска сердечно-сосудистой патологии и СД должна выявляться целенаправленно. Однако ранняя диагностика НАЖБП осложнена отсутствием специфических симптомов, особенно на ранних стадиях болезни. Простой стеатоз печени может протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании пациента по другому поводу. Симптомы НАСГ зависят от активности процесса. Часть пациентов предъявляют жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи. В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию цирроза печени, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия.

Согласно международному консенсусу и клиническим практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, European Association for the Study of the Liver) 2016 г., активный скрининг НАЖБП прежде всего необходим при ожирении – основном факторе риска развития и прогрессирования НАЖБП и инсулинорезистентности (уровень доказательности А1) [47].

Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано пациентам, имеющим:

- ожирение;
- СД 2-го типа;
- МС;
- дислипидемию;
- гипотиреоз;
- синдром мальабсорбции;
- увеличение титра АЛТ.

1. Физикальное исследование. При объективном осмотре выявляются признаки ожирения печени: умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция

тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут быть обнаружены «печеночные знаки», спленомегалия, портальная гипертензия.

2. Лабораторные исследования: титры триглицеридов, ХС, ЛПВП, ЛПНП; аполипопротеин В, АЛТ, аспартатамино-трансфераза (АСТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), альбумин, коагулограмма.

Отклонения липидного профиля при НАЖБП характерны для МС: повышение содержания триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение уровня ХС ЛПВП ($< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин). Увеличение титров АЛТ и АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) при НАЖБП обычно не превышает 4–5-кратного уровня. При НАСГ преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени. Уровень ГГТ повышен у большинства пациентов, как правило, не более чем в 2 раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в 2 раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза).

3. Глюкоза крови натощак трехкратно – при устойчивой гипергликемии натощак необходимо определить иммунореактивный инсулин в плазме натощак (ИРИ). Значение ИРИ больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное определение повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.

4. Тест на инсулинорезистентность (НОМА >2). Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulino Resistance). $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение $\text{НОМА-IR} > 2,27$ указывает на инсулинорезистентность. Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста резко снижается у пациентов с СД.

5. Определение ферритина, церулоплазмينا, маркеров вирусного гепатита с целью дифференциального диагноза.

НАСГ необходимо дифференцировать:

- с алкогольной болезнью печени;
- токсическим гепатитом / ятрогенным липидозом;
- гемохроматозом;
- болезнью Вильсона – Коновалова;
- вирусным гепатитом;
- аутоиммунным гепатитом.

Методы инструментальной диагностики НАЖБП

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени определяются:

- диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание ЭХО-сигнала.

При компьютерной томографии печени основными признаками НАЖБП служат:

- снижение лучевой плотности печени на 3–5 HU, которая в норме составляет 50–75 HU;
- более низкая лучевая плотность печени в сравнении с селезенкой;
- более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с печеночной тканью.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира. У пациентов с СД 2-го типа в качестве метода скрининга НАСГ рекомендуются МРТ с определением степени жировой инфильтрации посредством расчета протонной плотности жира и определение степени фиброза печени посредством МРТ-эластографии (рис. 11) [16].

Эластография печени проводится на аппарате «ФиброСкан» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К преимуществам метода относятся: неинвазивность; воспроизводимость; больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени; быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин); немедленный ответ; оценка эффективности терапии; возможность обследования детей. Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях: избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м²); выраженного стеатоза печени; значительной активности АЛТ и АСТ вы-

ше верхней границы нормы в 3 раза и более. Критерии успешного результата исследования: интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности; не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования; не менее 60% успешных измерений.

В рамках общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» проведено обследование на аппарате «ФиброСкан» 55 участников акции – жителей г. Москвы и Московской области. Средний возраст участников проекта составил 35±17 лет. Распределение по полу: 22 мужчины и 33 женщины. Распределение по ИМТ: 18–25 кг/м² – 34 человека, 25–30 кг/м² – 17 человек, более 30 кг/м² – 4 человека. По данным эластографии печени: F0 (отсутствие фиброза печени) выявлено у 31 (56,3%) человека, F1 (минимальный фиброз) – у 12 (21,9%) человек, F2 (умеренный фиброз) – у 8 (14,5%) человек, F3 (выраженный фиброз) – у 3 (5,5%) человек, F4 (цирроз печени) – у 1 (1,8%) человека. По данным проведенного комплексного обследования: 31 (56,3%) человек оказался абсолютно здоровым, однако у 24 (43,7%) выявлена различная патология со стороны печени: маркеры HBV-инфекции выявлены у 5 (9,1%), маркеры HCV-инфекции – у 4-х (7,3%) человек. По данным УЗИ органов брюшной полости жировая инфильтрация печени выявлена у 15 (27,3%) человек. Таким образом, у 1/3 участников проекта выявленные при эластографии фиброзные изменения ткани печени рассматривались как результат НАЖБП [6].

Пункционная биопсия с морфологическим исследованием – современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. В 2005 г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов для оценки НАЖБП предложена *Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)*, которая является модификацией использовавшихся ранее шкал E. Brunt и Matteoni 1999 г. и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8). По шкале NAS оценивают следующие признаки:

1) степень активности NAS (0–8 баллов). Стеатоз (0–3): <5%, 5–33%, 33–66%, >66%; внутридольковое воспаление: 0, <2, 2–4, >4; баллонная дистрофия (0–2): нет, минимальная, умеренная, выраженная;

2) стадия фиброза (0–4): 1 а, б: зона 3-го ацинуса; 1 с: портальный фиброз; 2: зона 3-го ацинуса+; портальный/перипортальный фиброз; 3: фиброзные септы; 4: цирроз печени.

Показания для пункционной биопсии печени при НАЖБП [48]:

- мотивированный пациент;
- СД 2-го типа;
- андронное ожирение;
- тромбоцитопения 140 тыс. и менее;
- инсулинорезистентность (НОМА > 2);
- любые косвенные признаки цирроза печени.

Для верификации НАЖБП разработаны лабораторные методы, которые позволяют неинвазивно оценить степень некрОВОспалительной активности и стеатоза, стадию фиброза печени, – Фибромакс[®], Фибротест[®], включают 5 не

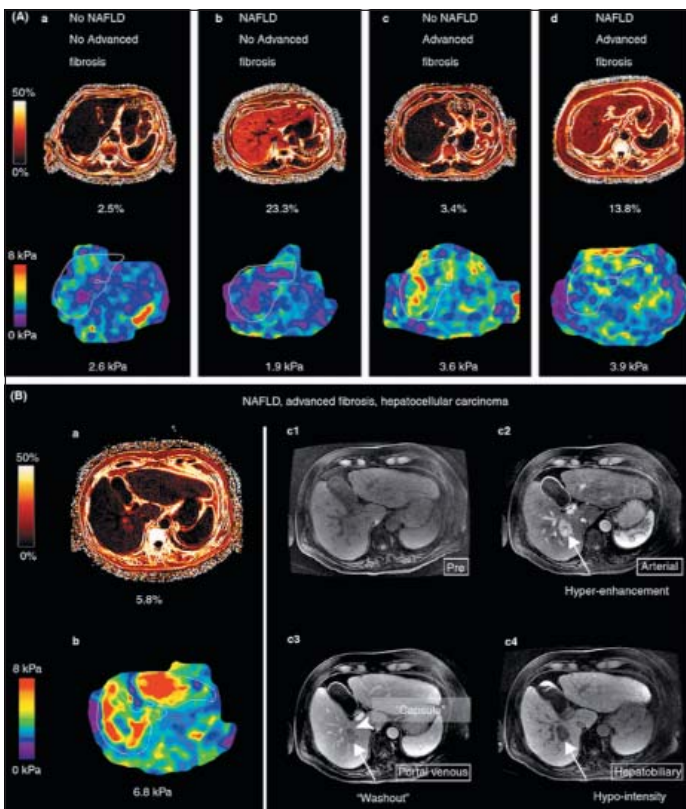


Рис. 11. МРТ-эластограмма у пациента с СД 2-го типа (16)

коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. С его помощью можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

В Европейских клинических практических рекомендациях по ведению НАЖБП (2016) было впервые подчеркнуто, что УЗИ и КТ не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ. Однако УЗИ имеет преимущества при скрининговой диагностике стеатоза печени, особенно у пациентов без клинических и лабораторных симптомов. Консенсус европейских специалистов признает:

- лабораторный и ультразвуковой скрининг НАЖБП у пациентов с ожирением, СД и другими факторами риска должен стать рутинным (уровень доказательности АII);
- при выявлении стеатоза печени независимо от титров печеночных проб необходимо диагностировать МС (уровень доказательности AI);
- у пациентов с СД 2-го типа необходимо мониторировать титры печеночных проб для выявления НАСГ (уровень доказательности АII);
- при стойком повышении титров печеночных проб (АЛТ) необходимо диагностировать НАЖБП как основную причину бессимптомного повышения уровня ферментов (уровень доказательности AI) [47].

Необходимо понимать, что верификация диагноза НАЖБП в медицинской практике подразумевает отсутствие у пациента значимого злоупотребления алкоголем, поскольку хроническая алкогольная интоксикация – залог негативного прогноза и отсутствия терапевтической перспективы при любой из форм хронического заболевания печени. Гепатотоксичным считается прием более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин. Однако это не означает, что этиологические факторы ожирения печени – НАЖБП и алкогольная болезнь не могут существовать одновременно, потенцируя развитие друг друга. Установлено, что при сочетании алкогольной болезни печени и НАЖБП риск смерти от цирроза печени возрастает экспоненциально (в 9,53 раза) по сравнению с не пьющими или людьми с нормальным весом [49]. С другой стороны, ожирение фатально увеличивает риск цирроза печени у злоупотребляющих алкоголем женщин, по-

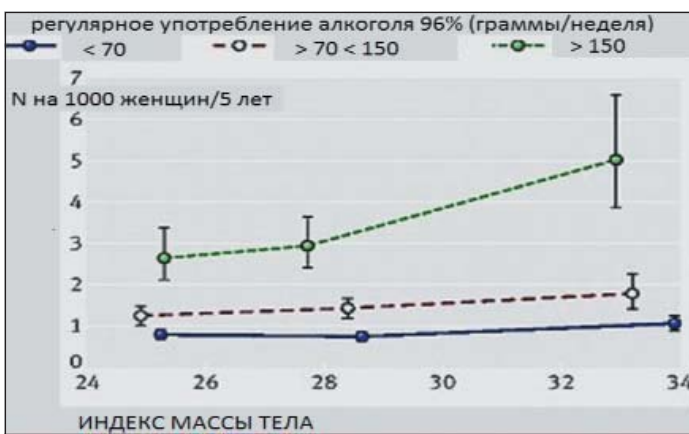


Рис. 12. Риск развития цирроза печени у женщин в течение 5 лет с сочетанной алкогольно-метаболической этиологией жировой инфильтрации печени (модифицировано по В. Liu et al., 2010 [50])

скольку активно потенцирует воспалительный каскад и ассоциированный с ним фиброгенез. Установлено, что морбидное ожирение на 17% увеличивает частоту встречаемости неалкогольного и на 42% – частоту алкогольного цирроза печени (рис. 12) [50].

Таким образом, выяснение степени употребления алкоголя у пациента с вероятным НАЖБП имеет принципиальное значение для оценки этиологии и, следовательно, прогноза заболевания. В общей практике существует целый ряд технологий для уточнения алкогольного анамнеза (тесты AUDIT, CAGE и др.). Как следует из представленного ниже клинического примера, игнорирование этого важнейшего морбидного фактора может приводить к драматическим последствиям для жизни пациента (рис. 13).

К сожалению, специфичных морфологических признаков НАЖБП и НАСГ, как и клинических симптомов, не существует. При доступности гистологической диагностики диагноз НАЖБП считается сомнительным в случае выявления в биоптате печени мелкокапельного стеатоза, преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, признаков поражения желчных протоков, вено-окклюзионной болезни. Характерными находками, позволяющими заподозрить алкогольную этиологию стеатоза и гепатита, являются:

- неоднородность стеатоза ткани;
- тельца Меллори (гиалин);
- признаки холестаза;
- перивенулярный склероз;
- алкогольная гидропическая дистрофия.

Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП, как и ее ранняя диагностика, является прерогативой врача общей практики, поскольку нацелено на модификацию образа жизни и преимущественно применение нелекарственных методов воздействия. Согласно международному консенсусу, в настоящее время лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ, эффективность которой подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), не существует.

Ключом к лечению НАЖБП/НАСГ являются раннее выявление болезни и модификация нездорового образа жизни пациентов (уровень доказательности AI):

В-ва Н.А., 63 г., ИБ №3; секция ..05.16 г.

Заключительный клинический диагноз:
 Основное заболевание: 1. ИБС. Мерцательная аритмия, пароксизмальная форма.
 2. Прогрессирующая дисциркуляторная энцефалопатия.
 Фоновое заболевание: Сахарный диабет, впервые выявленный, средней тяжести.
 Артериальная гипертензия, 2 стадии. Атеросклероз церебральных сосудов, аорты.
 Осложнения: отек головного мозга.
 Сопутствующие заболевания: микроцитарная анемия, 2 ст.

Рис. 13. Летальный случай пациентки с острым отравлением алкоголем

- снижение веса само по себе или в сочетании с увеличением физической активности уменьшает жировую инфильтрацию печени при НАЖБП (уровень доказательности AI);
- коррекция диеты предполагает уменьшение калорийности рациона, исключение жареного и продуктов с фруктозой (уровень доказательности BI);
- состав макронутриентов рациона должен соответствовать таковому средиземноморской диеты (уровень доказательности BI) [47, 51].

На первый взгляд выполнение указанных выше рекомендаций кажется простым и очевидным, однако на практике встречается значительные трудности. Прежде всего вследствие отсутствия конкретных знаний и единой стратегии нутрицевтической терапии, во-вторых, в связи с низкой комплаентностью больных в отношении изменения пищевого поведения. Между тем у пациентов с НАЖБП выявлены специфические паттерны пищевого поведения (переедание / большие порции, повышенное потребление калорий, недостаточное потребление пищи на завтрак, большое количество пищи вечером, редкие приемы пищи, большое количество легких углеводов, сатурированных и трансжиров, ХС, недостаточное потребление ω -3 жиров, витаминов E и D и пробиотиков), которые на фоне «западного городского образа жизни и питания» неуклонно ведут к набору веса и требуют направленной коррекции в любом возрасте [52–54].

Согласно современным научным данным, основная цель коррекции пищевого поведения при НАЖБП – снижение массы тела на 5–10% до ИМТ < 25 кг/м². Для достижения целевого уровня ИМТ калорийность рациона пациентов с НАЖБП не должна превышать 1700–2000 ккал/сут [55]. Рацион пациента с НАЖБП должен содержать не более 40–45% углеводов калорийности от суточной калорийности и не включать легкоусвояемых простых углеводов (продуктов с высоким гликемическим индексом) – прежде всего содержащих глюкозу и фруктозу [56, 57]. Рацион должен содержать сложные углеводы и не менее 50 г/сут растительной клетчатки (по сухому веществу) [56–58]. Позитивное действие неперевариваемой растительной клетчатки включает множество аспектов, важнейшими из которых для НАЖБП являются: 1) стимуляция гастроинтестинального транзита химуса и вследствие этого – замедление липолиза алиментарного жира и уменьшение всасывания желчных кислот (ЖК), ХС и углеводов; 2) желчегонное действие и активация энтерогепатической циркуляции ЖК (оборот ЖК между печенью и кишечником до 30 раз в сутки) [59, 60]. Установлено, что активная циркуляция эндогенных основных ЖК (дезоксихолевой и хенохоловой) вызывает физиологическую блокаду ядерных FXR-рецепторов в гепатоците, аналогично той, что наступает в постпрандиальном периоде и маркирует поступление в печень большого количества алиментарных жиров (рис. 14). Этот базовый эндокринный механизм активирует основной обмен, липолиз и окисление ЖК, препятствует накоплению в печени триглицеридов, уменьшает инсулинорезистентность [61].

Однако важнейшей целью нутрицевтической коррекции является коррекция жирового рациона – не только как его наиболее калорийной части, но и как прямого стимулятора эктопического отложения жира и причины провоспалительной деформации внутренней среды организма. Согласно международному консенсусу, доля «жирных калорий» в рационе для лечения НАЖБП не должна превы-

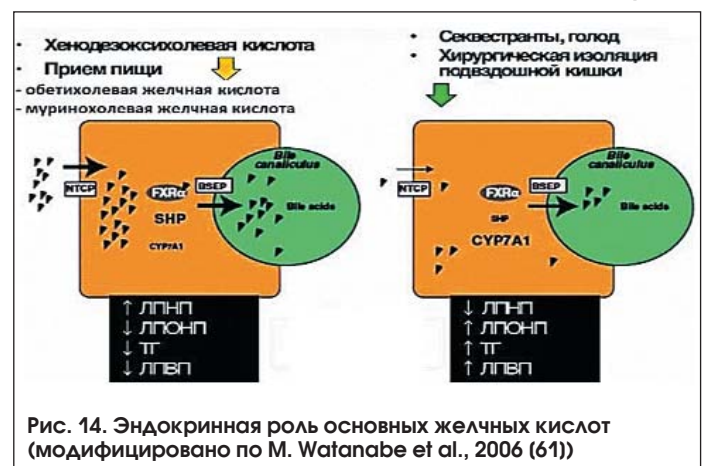
шать 30–35% от суммарной калорийности, а доля калорий, полученных из насыщенных жиров, должна быть менее 7% от общей калорийности рациона. Поступление ХС с пищей не должно превышать 200 мг/дл при обязательном исключении трансжиров. Основным источником «жирных калорий» должны быть 8–10 г/сут жиров с ПНЖК [53–56].

В качестве модели для построения лечебного пищевого рациона при НАЖБП Международный консенсус клинических практических рекомендаций предлагает средиземноморскую диету (уровень доказательности BI) [47, 51]. Средиземноморская диета как понятие была введена в медицинскую практику после 1960 г., когда Ансель и Маргарет Кейс опубликовали результаты эпидемиологического исследования Seven Countries' Study, согласно которым в 7 странах Средиземноморского бассейна заболеваемость ССЗ и раком оказалась значительно ниже, чем в США, Северной Европе и Японии [62].

Отличительными признаками средиземноморской диеты являются:

- высокое потребление свежих фруктов, овощей, картофеля, бобов, орехов, кунжута, льняного семени и других семян;
- хлеб, макаронные изделия и другие продукты на основе зерновых культур;
- оливковое масло для готовки и заправок, а также другие источники жиров, которые не содержат насыщенных жирных кислот; обеспечивающих 25–35% суммарной калорийности;
- умеренное потребление кисломолочных продуктов из цельного молока и йогуртов;
- умеренное употребление рыбы и морепродуктов, изредка – мяса;
- умеренное потребление красного вина, обычно во время приема пищи;
- выбор свежих сезонных продуктов [63].

Начиная с 1970-х гг. во множестве теоретических и экспериментальных исследований было показано, что средиземноморская диета является оптимальным рационом для сохранения здоровья, снижения риска ССЗ и ожирения, хронических, дегенеративных заболеваний, уменьшения массы тела [64–66]. В новейших исследованиях на фоне средиземноморской диеты уменьшались жировая инфильтрация печени и лабораторные проявления НАСГ (уменьшение АСТ/АЛТ) [67–69]. В ряде работ, по данным авторов, приверженность средиземноморской диете приводила к увеличению чувствительности к инсулину у больных с инсулинорези-



стенностью даже без достижения существенного уменьшения массы тела [70–72].

Эффективность средиземноморской диеты и близких к ней рационов питания («северный рацион»: рыба + капуста + ржаной хлеб + овсяная каша + яблоки + корнеплоды или «восточный рацион»: рыба + морепродукты + продукты из сои и других бобовых + столовая зелень) обусловлена высоким содержанием в ней антиоксидантов и незаменимых (эссенциальных) для человека ПНЖК [73]. В указанных продуктах ω -3 ПНЖК могут содержаться в свободной форме (α -линоленовая кислота в семенах, орехах, водорослях, растительных маслах – кроме оливкового; эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты – в жирной морской рыбе) или в форме ЭФЛ (бобовые, соя, яичный желток, цельное молоко). Для поддержания «здоровья» клеточных мембран организма и успешной борьбы с оксидативным стрессом пищевой рацион современного горожанина должен содержать не менее 2 г взаимозаменяемых ω -3 α -линоленовой/эйкозапентаеновой и 6–8 г ω -6 линолевой/арахидоновой ПНЖК из любых пищевых источников или из биологически активных добавок и лекарственных препаратов [74]. Доказано, что при перманентном поступлении с пищей ПНЖК насыщают фосфолипиды клеточных мембран, чем и обусловлено их кардиопротективное, антиагрегантное и противовоспалительное действие – как системное, так и в печени (табл. 2, 3) [75–77].

Однако важнейший механизм лечебного действия ПНЖК, особенно ω -3 α -линоленовой и эйкозапентаеновой жирных кислот при НАЖБП, обусловлен их антиатерогенным влиянием на липидный обмен: способностью активировать окисление триглицеридов и уменьшать жировую инфильтрацию печени, минимизировать последствия липотоксичности и уменьшать инсулинорезистентность во всех тканях-мишенях, а также препятствовать избыточному синтезу ХС и его обратному всасыванию в кишечнике [22, 23, 78, 79].

Согласно консенсусу практических рекомендаций по лечению НАЖБП, употребление не менее 2–4 г/сут ω -3

жирных кислот рекомендовано и как фармакологическая стратегия первого выбора для пациентов с высокими титрами триглицеридов в плазме, в т. ч. одновременно с назначением статинов (уровень доказательности В1) [47, 51]. Среди препаратов, содержащих ПНЖК, в нашей стране хорошо известны поливитаминные биологически активные добавки (БАДы) и препараты, содержащие комбинацию эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, и препараты ЭФЛ (Эссенциале форте Н).

В одной капсуле Эссенциале форте Н содержится 76% ЭФЛ: 50% – дилинолеил-фосфатидилхолина и до 11% ω 3-линолеил-фосфатидилхолина, которые обладают 90% биодоступностью и служат источником биоидентичных эссенциальных ω 3, 6-ПНЖК растительного происхождения, получаемых из соевых бобов [80]. К настоящему времени накоплена солидная доказательная база данных РКИ, которые показывают эффективность терапии ЭФЛ в отношении нормализации высокоатерогенной дислипидемии, улучшения



Рис. 15. Перспективные методы таргетной терапии НАСГ (модифицировано по N. Mazzella et al., 2014 (87))

Таблица 2. Различия в содержании мембранных фосфолипидов в тромбоцитах, обусловленные этническим фактором (модифицировано по Rodriguez – Leyva D. et al., 2010 (76))

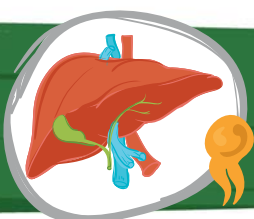
Процентное содержание	Европейцы и американцы	Японцы	Эскимосы
Арахидоновая (20:4 ω -6) = ω -6 : линолевая ЖК	26	21	8,3
Эйкозапентаеновая (20:5 ω -3) = ω 3,6 : α -линоленовая ПНЖК	0,5	1,6	8,0
ω -6 : ω -3	50	12	1
Смертность от ССЗ (% от всех смертей)	45	12	7

Таблица 3. Интегральное влияние ω -3 ПНЖК на липидный обмен и его нарушения (22, 23, 78)

Эффекты ω -3 ПНЖК при НАЖБП
↓ стресса эндоплазматического ретикулума
↓ оксидативного стресса и дисфункции митохондрий
↑ образования пероксисом – PPAR α и γ
↑ окисления жирных кислот
↑ активности глюкагон-подобного пептида 1-го типа
↓ апоптоз гепатоцитов
↓ образование цитокинов: TNF- α , IL-6
↓ стеатоза печени

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н

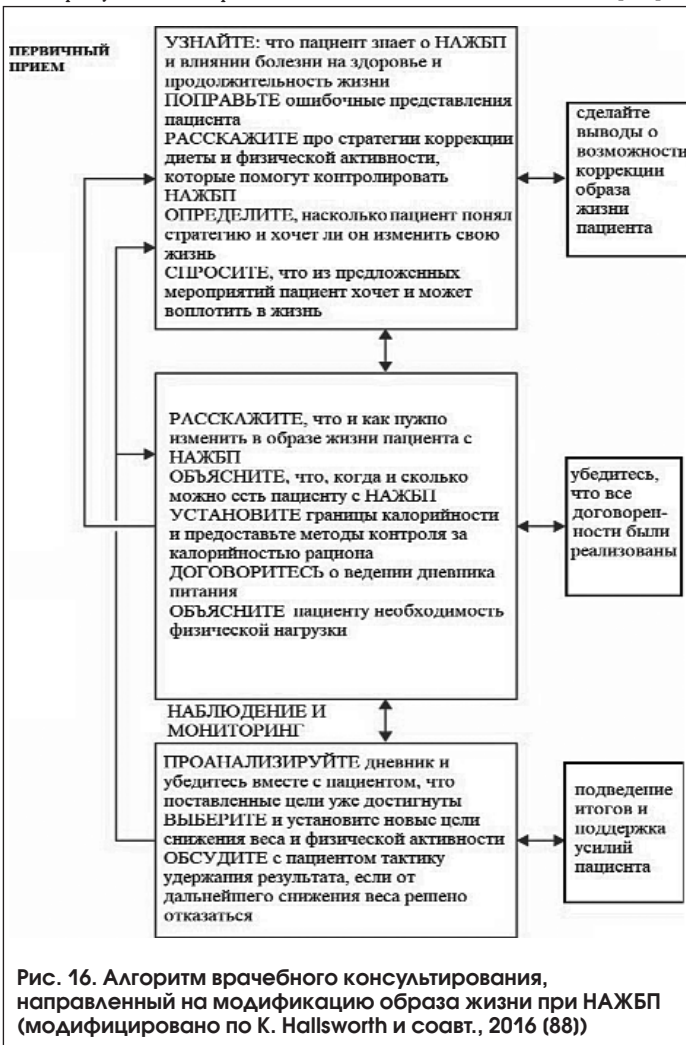
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ НАЖБП¹



1. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clinical and Experimental Gastroenterology 2016;9 105–117. Информация для специалистов здравоохранения.

лабораторной и ультразвуковой картины печени, уменьшения инсулинорезистентности, минимизации системного и тканевого воспаления и уменьшения активности фиброгенеза в печени, в т. ч. при сочетанной алкогольно-метаболической этиологии жировой инфильтрации [80–86].

Другую лекарственную терапию указанные рекомендации настойчиво советуют назначать только пациентам с верифицированным НАСГ и значимым уровнем фиброза печени (>F2), с СД, МС и стойким повышением АЛТ (уровень доказательности В). Такой осторожный подход рекомендован для терапии пиоглитазоном (высокая частота побочных эффектов: увеличение веса, остеопороз, сердечная недостаточность) и высокими дозами витамина Е (увеличивают риск канцерогенеза и тромботических осложнений), притом что оба метода лечения приводят к улучшению гистологической структуры у пациентов с НАСГ (уровень доказательности В). В рекомендациях 2016 г. было вновь подчеркнуто, что терапия метформином (А) и урсодезоксихолевой кислотой (В) не оказывает значимого влияния на гистологию печени при НАЖБП и не рекомендована как метод специфической терапии НАСГ у взрослых. Среди перспективных препаратов для специфической терапии НАСГ можно выделить обетихоловую кислоту и арахидиламидохолановую кислоту (закончены клинические исследования III фазы) и эзетимиб (рис. 15). К сожалению, ни один из указанных препаратов не является оптимальным, поскольку не показал хорошей эффективности при удовлетворительной безопасности лечения [87].



Заключение

Ранняя диагностика НАЖБП и выявление НАСГ врачами общей практики – это важнейшие задачи первичного звена здравоохранения и, по-видимому, единственная возможность предотвратить возможность медицины набирающей обороты эпидемии метаболического ожирения и СД 2-го типа. Однако для модификации образа жизни пациентов с НАЖБП недостаточно только знаний о патологии и верификации диагноза. Для достижения этой терапевтической цели врачу общей практики помимо профессиональной и гуманистической мотивации необходимы стратегия действий и технические возможности для ее реализации. В частности, сформировать у пациента с НАЖБП первичную мотивацию для изменения образа жизни может модель врачебного консультирования за 20 мин (рис. 16), предложенная К. Hallsworth et al. [88].

Литература

- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. 47–64.
- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World // Clin Liver Dis. 2016. Vol. 20. P. 205–214.
- www.the-nash-education-program.com.
- Koenig A.B., Younossi Z.M., Koenig A.B. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. 2015. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // RZhGGK. 2015. № 6. S. 31–41 (in Russian)].
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. Методические рекомендации для врачей. Российское общество по изучению печени. М., 2015. 29 с. [Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni / pod red. akad. RAN, prof. V.T. Ivashkina. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Rossijskoe obshhestvo po izucheniju pecheni. M., 2015. 29 s. (in Russian)].
- Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // European Heart Journal. 2012. Vol. 33. P. 1190–1200. doi:10.1093/eurheartj/ehr453.
- Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012. Vol. 55. P. 2005–2023.
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ. руководство; пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар-Медицина., 1999. 864 с. [Sherlok Sh., Duli Dzh. Zabolevaniya pecheni i zhelchnyh putej: prakt. rukovodstvo; per. s angl. / pod red. Z.G. Aprosinoj, N.A. Muhina. M.: Gjeotar-Medicina., 1999. 864 s. (in Russian)].
- Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obesity Reviews. 2010. Vol. 11(6). P. 430–445.
- McPherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. № 5. P. 1148–1155.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G.F. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // Ann Med. 2011. Vol. 43. P. 617–649.
- Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review // World Journal of Hepatology. 2017. Vol. 9(16). P. 715–732. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715.
- Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // Semin Liver Dis. 2008. Vol. 28(4). P. 339–350.
- Doycheva I., Cui J., Nguyen P. et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2016. Vol. 43 (1). P. 83–95.
- Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups // Dig Liver Dis. 2015. Vol. 47(12). P. 997–1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
- Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk // Adv Ther. 2017. Vol. 34(6). P. 1291–1326. doi: 10.1007/s12325-017-0556-1.
- Sookoian S., Pirola C.J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease // Clinical and Molecular Hepatology. 2017. Vol. 23(1). P. 1–12. doi:10.3350/cmh.2016.0109.
- Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH // International Journal of Molecular Sciences. 2016. Vol. 17(9). P. 1575. doi:10.3390/ijms17091575.

21. Green C.J., Hodson L. The Influence of Dietary Fat on Liver Fat Accumulation // *Nutrients*. 2014. Vol. 6(11). P. 5018–5033. doi:10.3390/nu6115018.
22. Ferramosa A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20(7). P. 1746–1755. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1746.
23. Wang W. et al. -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer // *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014. Vol. 1. P. 13–20. doi:10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002.
24. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease // *Proc Nutr Soc*. 2013. Vol. 72(4). P. 412–419. doi:10.1017/S0029665113001249.
25. Rutkowski J.M., Stern J.H., Scherer P.E. The cell biology of fat expansion // *J Cell Biol*. 2015. Vol. 208(5). P. 501–512. doi:10.1083/jcb.201409063.
26. Schaffer J.E. Lipotoxicity: Many Roads to Cell Dysfunction and Cell Death: Introduction to a Thematic Review Series // *Journal of Lipid Research*. 2016. Vol. 57(8). P. 1327–1328. doi:10.1194/jlr.E069880.
27. Byrne C.D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management // *Diabet Med*. 2012. Vol. 29(9). P. 1098–1107. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03732.x
28. Tsochatzis E.A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy // *Mediators Inflamm*. 2009. 2009: 831670. doi:10.1155/2009/831670.
29. Lonardo A., Sookoian S., Chonchol M. et al. Cardiovascular and systemic risk in non-alcoholic fatty liver disease – atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD // *Curr Pharm Des*. 2013. Vol. 19(29). P. 5177–5192.
30. Wende A.R., Symons J.D., Abel E.D. Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascular System // *Current hypertension reports*. 2012. Vol. 14(6). P. 517–531. doi:10.1007/s11906-012-0307.
31. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology*. 2003. Vol. 37(4). P. 917–923.
32. Min H.K. et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Cell Metab*. 2012. Vol. 15(5). P. 665–674.
33. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // *Nobel lecture*. 9 December. 1985.
34. Fuchs M., Seneshaw M., Patel A. et al. Tu1030 Formation and Maturation of High Density Lipoproteins (HDL) is Impaired in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. Issue 5. P. S–1015.
35. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Prog Lipid Res*. 2013. Vol. 52(1). P. 175–191. doi:10.1016/j.plipres.2012.11.002. Epub 2012 Dec 1.
36. Веснина Л. Э. Липидные рафты: роль в регуляции функционального состояния клеточных мембран // Актуальные проблемы современной медицины. 2013. Т. 13 (2). С. 5–10 [Vesnina L. Je. Lipidnye rafty: rol' v reguljacii funkcional'nogo sostojanija kletochnyh membran // Aktual'nye problemy sovremennoj mediciny. 2013. T. 13 (2). S. 5–10 (in Russian)].
37. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363. P. 1341–1350. doi:10.1056/NEJMra0912063.
38. Oni E.T. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 230. P. 258–267.
39. Драпкина О.М., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия // *Российские медицинские вести*. 2007. Т. 12. № 3. С. 67–75 [Drapkina O.M., Chaparkina S.O. Vzaïmosvjaz' metaboličeskogo sindroma, asepticeskogo vzpalenija i disfunkcii jendotelija // Rossijskie medicinskie vesti. 2007. T. 12. № 3. С. 67–75 (in Russian)].
40. Fracanzani A.L., Pisano G., Consonni D. et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11(9). e0162473. doi:10.1371/journal.pone.0162473.
41. Sookoian S. et al. Cardiovascular phenotype of nonalcoholic fatty liver disease: Hanging the paradigm about the role of distant toxic fat accumulation on vascular disease // *Hepatology*. 2012. Vol. 56(3). P. 1185–1186.
42. 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. Vol. 8(2). e57183. doi:10.1371/journal.pone.0057183.
43. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20(7). P. 1724–1745. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1724.
44. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. Vol. 24. P. 663–669.
45. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010. Vol. 21(3). P. 406–412. doi:10.1681/ASN.2009080820.
46. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. // *PLoS Medicine*. 2014. Vol. 11(7):e1001680. doi:10.1371/journal.pmed.1001680.
47. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2016. Vol. 64(6). P. 1388–1402.
48. Chalasani N. Who should be screened for NASH? // *Ann N Y Acad Sci*. 2013. Vol. 1281. P.106–122.
49. Hart C., Morrison D., Batty G. et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies // *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. 1240.
50. Liu B. et al. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study // *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. 912.
51. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. June, 2012. www.who.org.
52. Yasutake K., Kohjima M., Kotoh K. et al. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20(7). P. 1756–1767. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1756.
53. Ferolla S.M., Silva L.C., Ferrari M. de L.A. et al. Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *World Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 7(24). P. 2522–2534. doi:10.4254/wjh.v7.i24.2522.
54. Zelber-Sagi S., Ratzin V., Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011. Vol. 17(29). P. 3377–3389. doi:10.3748/wjg.v17.i29.3377.
55. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) // *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010. Vol. 51(1). P. 121–129. doi:10.1002/hep.23276.
56. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Dig Liver Dis*. 2010. Vol. 42(4). P. 272–282.
57. Castro-Quezada I., Sanchez-Villegas A., Estruch R. et al. A High Dietary Glycemic Index Increases Total Mortality in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9(9):e107968. doi:10.1371/journal.pone.0107968.
58. Zelber-Sagi S., Godos J., Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016. Vol. 9(3). P. 392–407. doi:10.1177/1756283X16638830.
59. Jesch E.D., Carr T.P. Food Ingredients That Inhibit Cholesterol Absorption // *Preventive Nutrition and Food Science*. 2017. Vol. 22(2). P. 67–80. doi:10.3746/pnf.2017.22.2.67.
60. Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // *Physiol Rev*. 2009. Vol. 89(1). P. 147–191. doi:10.1152/physrev.00010.2008.
61. Watanabe M., Houten S.M., Matak C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation // *Nature*. 2006. Vol. 26. P. 439(7075):484–489.
62. Willett W.C., Sacks F., Trichopoulos A. et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. // *Am J Clin Nutr*. 1995. Vol. 61(6 Suppl). P. 1402S–1406S.
63. WHO/FAO (2003) Diet nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva, Switzerland. Available at www.who.int.
64. Hu F.B., Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease // *JAMA*. 2002. Vol. 27. P. 288(20):2569–2578.
65. Estruch R., Ros E., Salas-Salvad J. et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368(14). P.1279–1290.
66. Gunge V.B., Andersen I., Kyr C. et al. Adherence to a healthy Nordic food index and risk of myocardial infarction in middle-aged Danes: the diet, cancer and health cohort study // *Eur J Clin Nutr*. 2017. Vol. 71(5). P. 652–658. doi:10.1038/ejcn.2017.1. Epub 2017 Mar 1.
67. Sofi F., Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: New therapeutic option around the corner? // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20(23). P. 7339–7346. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7339.
68. Eckard C., Cole R., Lockwood J. et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2013. Vol. 6(4). P. 249–259. doi:10.1177/1756283X13484078.
69. Tzima N., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. et al. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study // *Nutr Metab (Lond)*. 2009. Vol. 6. P. 30.
70. Martinez-Gonzalez M.A., de la Fuente-Arrillaga C., Nunez-Cordoba J.M. et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study // *BMJ*. 2008. Vol. 14. P. 336(7657):1348–1351.
71. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2013. Vol. 59(1). P. 138–143. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.012. Epub 2013 Feb 26.
72. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J. et al. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 344. P. 1343–1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801.
73. Nadtochiy S.M., Redman E.K. Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids and polyphenols // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2011. Vol. 27(7–8). P. 733–744. doi:10.1016/j.nut.2010.12.006.
74. Simopoulos A.P. Human requirement for -3 polyunsaturated fatty acids // *Poult Sci*. 2000. Vol. 79(7). P. 961–970.
75. Weber P.C., Leaf A. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. Atherosclerosis risk factor modification by omega 3 fatty acids // *W Rev Nutr Diet*. 1991. Vol. 66. P. 218–232.
76. Rodriguez-Leyva D. et al. The cardiovascular effects of flaxseed and its omega-3 fatty acid, alpha-linolenic acid // *Can J Cardiol*. 2010. Vol. 26(9). P. 489–496.
77. Leyva D.R., Zahradka P., Ramjiawan B. et al. The effect of dietary flaxseed on improving symptoms of cardiovascular disease in patients with peripheral artery disease: rationale and design of the FLAX-PAD randomized controlled trial // *Contemp Clin Trials*. 2011. Vol. 32. P. 724–730.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта»

Профессор А.Н. Казюлин, к.м.н. А.Ю. Гончаренко, к.м.н. И.Е. Калягин

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдают желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Клинические проявления заболевания сохраняются и после холецистэктомии, причем частота развития постхолецистэктомического синдрома достигает 40–50%. В настоящее время существует только одно лекарственное средство с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК), назначение которой является альтернативой холецистэктомии. УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного эффекта на состояние гепатобилиарной системы. Опубликовано значительное количество работ, подтверждающих эффективность и безопасность применения данной кислоты при более чем 45 нозологиях. Соответственно, ее применение для первичной и вторичной профилактики ЖКБ имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отечественный препарат Урдокса, производящийся в соответствии со стандартами GMP, характеризуется доказанной биоэквивалентностью референтному препарату и сопоставимой клинической эффективностью. Эффективность данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ЖКБ и других заболеваний органов пищеварения доказана в клинических исследованиях, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, что позволяет рекомендовать данный препарат для назначения больным врачами «первого контакта».

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гепатобилиарная система, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса, врач «первого контакта», камни желчного пузыря.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта» // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 80–87.

ABSTRACT

Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the first contact physicians

Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Epidemiological data indicate that 10% of the world's population suffer from cholelithiasis (CL). Clinical manifestations of the disease persist even after cholecystectomy, the incidence rate of postcholecystectomy syndrome reaches 40–50%. Currently, ursodeoxycholic acid (UDCA) is the only drug with a proven effect on the various links of biliary lithogenesis, which can be used as an alternative to cholecystectomy. UDCA is a drug of pleiotropic action, which is expressed in its multifactorial effect on the condition of the hepatobiliary system. A significant number of works were published, confirming the effectiveness and safety of the use of this acid in more than 45 nosologies. Therefore, its use for primary and secondary prevention of CL has not only medical, but also social significance. Urdoksa, produced in accordance with the standards of GMP, is characterized by a proven bioequivalence to the reference preparation and comparable clinical effectiveness. The effectiveness of this drug as a means of preventing and treating CL and other diseases of the digestive system has been proved in clinical studies conducted in authoritative medical centers. Urdoksa is included in the Vital and Essential Drugs List, which makes it possible to recommend this drug for prescribing by first-contact physicians.

Key words: cholelithiasis, hepatobiliary system, ursodeoxycholic acid, Urdoksa, first contact physician, gall stones.

For citation: Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the first contact physicians // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 80–87.

Актуальность вопроса

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной: нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием желчных камней в желчном пузыре (ЖП) и/или желчных протоках [1]. ЖКБ является одним из наиболее распространенных заболеваний человечества. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдают ЖКБ и за каждое десятилетие число больных увеличивается примерно в 2 раза [2–5]. В то же время в развитых странах число больных ЖКБ составляет 10–40% от взрослого населения. В России число больных

ЖКБ составляет 5–20% [2, 6]. Холецистэктомия, к сожалению, и по сей день остается «золотым стандартом» лечения ЖКБ [3, 7, 8]. В России выполняется до 100 тыс. холецистэктомий в год, а в США – около 500 тыс. [7, 9]. При этом, несмотря на появление малотравматичного лапароскопического метода, клинические проявления заболевания сохраняются и после удаления ЖП [7, 8], т. к. удаление ЖП не ведет к излечению и не влияет на причину холелитиаза. Частота развития постхолецистэктомического синдрома после оперативного вмешательства достигает 40–50% [1, 3, 7, 8]. Приблизительно у 8% больных конкременты образуются в самой печени и желчных протоках [8]. Соответственно, проблема ЖКБ в настоящее время является од-

ной из актуальных в гастроэнтерологии и требует решения целого ряда задач, среди которых можно выделить две наиболее главные. Первая – необходима переориентация диагностики на выявление заболевания на ранних, «предкаменных» стадиях ЖКБ. Вторая – разработка методов консервативного лечения, направленных на изменение литогенных свойств желчи и предотвращение прогрессирования заболевания и перехода его на стадию формирования желчных камней [10]. Решение этих задач имеет не только существенное медицинское, фармакоэкономическое, но и социальное значение.

Показаниями для литолитической терапии являются [8]:

1. Клинические: отсутствие желчных колик или редкие приступы; отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков; при несогласии больного на холецистэктомию с целью стабилизации процесса камнеобразования.

2. Ультразвуковые: размеры одиночного конкремента не более 1 см; гомогенная, низкоэхогенная структура камня; округлая или овальная форма конкремента; поверхность конкремента, близкая к ровной, или в виде «тутовой ягоды»; слабая акустическая тень позади конкремента; диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента; медленное падение конкремента при перемене положения тела; множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее 1/4 объема ЖП натощак; фракция выброса ЖП не менее 30–50%.

Противопоказаниями к литолитической терапии являются: пигментные камни; холестериновые камни с высоким содержанием солей кальция (по данным компьютерной томографии (КТ) коэффициент ослабления по шкале Хаунсфилда (КОХ) >70 Ед.); камни более 10 мм в диаметре; камни, заполняющие более 1/4 объема ЖП; сниженная фракция выброса ЖП (менее 30%); конкременты с полигональной поверхностью; частые желчные колики в анамнезе (следует считать относительным противопоказанием, т. к. у части больных на фоне литолитической терапии частота желчных колик уменьшается, или они исчезают вовсе); выраженное ожирение.

Механизм действия урсодезоксихолевой кислоты

В настоящее время существует только одно лекарственное средство с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [11, 12], соответственно, ее использование для растворения холестериновых камней в настоящее время является альтернативой холецистэктомии [13, 14].

Упоминания об использовании высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения в Китае уходят вглубь веков. Считается, что изучение влияния желчных кислот (ЖК) на органы пищеварения началось в 1902 г., когда немецкий исследователь О. Nammarsten выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи УДХК в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. T. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с ЖКБ [11, 15–17].

Известно, что желчь человека содержит соли хенодезоксихолевой, холевого и деоксихолевой кислот. Также она со-

держит УДХК, но в норме ее содержание не превышает 5% от общего пула ЖК. УДХК – третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими ЖК, что исключает образование токсичных для печени мицелл. На фоне лечения доля этой гидрофильной ЖК возрастает до 60%, а доля более токсичных гидрофобных ЖК, соответственно, падает, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [11, 15, 16, 18].

При приеме внутрь она всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке – посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. В тонкой кишке конъюгаты всасываются в терминальном отделе и вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной ЖК в сыровотке крови и составляет около 48% общего количества ЖК в крови, что и приводит к дозозависимому увеличению ее доли в пуле ЖК. Около 50–70% УДХК выводится с желчью [11, 19, 20].

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, т. к. не действует на их мембраны (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет ЖК, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами ЖК в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных ЖК через кишечник [20].

В мире опубликовано значительное количество работ, отражающих результаты клинических испытаний УДХК, которые подтверждают эффективность и безопасность применения данной кислоты при более чем 45 нозологиях [12, 17, 21]. Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного действия на состояние гепатобилиарной системы [11, 13, 15, 16, 18–20, 22, 23, 25, 26].

Эффекты урсодезоксихолевой кислоты

Литолитический эффект

Литолитические свойства УДХК обусловлены уменьшением содержания холестерина в желчи со снижением ее литогенности при отсутствии влияния на общую концентрацию ЖК в желчи; стимуляцией выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляцией структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; увеличением дисперсии холестерина благодаря более высокой гидрофильности УДХК с формированием жидкокристаллической фазы; уменьшением кишечной абсорбции холестерина; снижением синтеза холестерина в печени, за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы; увеличением постпрандиальной сократимости желчного пузыря. В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение холестерином желчи на 40–60%. Таким образом, УДХК снижает вязкость желчи и

улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения холестериновых камней.

Противовоспалительный эффект

В экспериментах показано, что УДХК умеренно подавляет экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления. С этим связаны не только эффективность при заболеваниях печени, но и нормализующее влияние препарата на сократительную активность ЖП при ЖКБ и билиарном сладже (БС), и, возможно, дискинезии ЖП, т. к. сократительная активность ЖП нарушается под влиянием литогенной желчи, вызывающей патологическую активацию циклооксигеназы-2 мышечного слоя и слизистой оболочки, что влечет снижение реакции на холецистокинин [27]. Показано, что УДХК улучшает показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке ЖП у пациентов с ЖКБ [28].

Нормализующее действие на функциональное состояние гепатоцитов

Положительное влияние УДХК на функциональное состояние гепатоцитов сказывается на составе желчи. УДХК конкурентно подавляет всасывание в тонкой кишке гидрофобных ЖК, обладающих потенциальным цитотоксическим действием. Вытеснение цитотоксических ЖК предохраняет от развития митохондриальной дисфункции, сопровождающейся избыточной выработкой реактивных форм кислорода, от реакций повреждения гепатоцитов, воспаления, аномальной пролиферации желчных протоков; УДХК активирует клеточные антиапоптотические механизмы. На уровне посттрансляционных механизмов (активация киназ MAPK, ERK) УДХК стимулирует синтез и встраивание в каналикулярную мембрану гепатоцитов ключевых транспортеров компонентов желчи – экспортной помпы желчных солей (BSEP), экспортной помпы конъюгатов (MDR2). На фоне приема УДХК повышаются уровень протеинкиназы C, кальций-зависимая секреция хлоридов и бикарбонатов холангиоцитами. Благодаря такому действию на переносчики проявляется умеренное холеретическое действие препарата.

Антиапоптотический эффект

УДХК снижает концентрацию ионизированного Ca^{2+} в клетках, приводит к активации рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома C с блокадой активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирует повреждение клеток, вызываемое токсичными ЖК / алкоголем / вирусами; препятствует увеличению экспрессии фактора некроза опухоли α ; регулирует проницаемость митохондриальной мембраны; ингибирует перекисное окисление липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменяет метаболизм простагландинов и ЖК; приводит к прямому связыванию УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокации указанного комплекса в ядро клетки; УДХК взаимодействует с другими факторами транскрипции, а также непосредственно связывается с ДНК.

Антифибротический эффект

Антифибротический эффект заключается в уменьшении высвобождения митохондриального цитохрома C, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; ингибировании пролиферативной активности фибробластов, стимулированных фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшении функциональной активности звездчатых кле-

ток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; непосредственном угнетении перисинусоидального коллагенообразования.

Антихолестатический эффект

Антихолестатический эффект УДХК проявляется с разрешением внутريدолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза. В процессе этого происходят: транскрипционная регуляция каналикулярных транспортных белков; стимуляция везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков-переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных ЖК; модуляция апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; стимуляция холе-гепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллярные сплетения); индукция холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи рецепторами в подвздошной кишке; модуляция структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; подавление секреции токсических ЖК в желчь за счет конкурентного захвата.

Холеретический эффект

Холеретический эффект заключается в вытеснении пула токсичных гидрофобных ЖК за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных ЖК; индукции бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных ЖК в кишечник; стимуляции различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию ЖК с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей ЖК в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул).

Цитопротективный эффект

Цитопротективный эффект УДХК связан с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, с повышением устойчивости к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки ЖК путем активации Ca-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными ЖК (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой), что предупреждает их повреждающее действие на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке; предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма ЖК и многих ксенобиотиков; посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки, обуславливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

Гипохолестеринемический эффект

Гипохолестеринемический эффект обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике; уменьшением синтеза холестерина в печени; снижением экскреции холестерина в желчь; снижением токсичности и уменьшением частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции СYP3A4; умеренным подавляющим действием на синтез холестерина в печени (тормоза ГМК-КоА-редуктазу).

Иммуномодулирующий эффект

Иммуномодулирующий эффект связан с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления: снижение пула токсичных ЖК, которые при холестазах индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными иммуноглобулинами – Ig (в первую очередь IgM) клеток печени, что уменьшает продукцию аутоантител; оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продукции провоспалительных цитокинов; коррекция естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; УДХК имеет структурное сходство со стероидными гормонами и модулирует активацию ядерного рецептора стероидов.

Антиоксидантный эффект

Антиоксидантный эффект УДХК выражается в защите клеток печени от повреждения токсичными ЖК; повышении уровня глутатиона в плазме; кроме того, УДХК способна связывать свободные радикалы, уменьшать патологическую активацию перекисного окисления липидов; активировать репарацию биологических мембран за счет непосредственного встраивания в них. Вышеописанные механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например, сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним из производных УДХК, т. е. можно предположить, что именно данным фактом и обуславливается дополнительный кардиопротекторный эффект препарата.

Дифференцированное действие на регенерацию гепатоцитов

УДХК способствует стимуляции митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции печени у экспериментальных животных; торможению пролиферации клеток гепатомы человека.

Антитоксический эффект в отношении печени и центральной нервной системы

УДХК вызывает торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизацию транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических ЖК; оказывает нейропротективное действие; приводит к индукции СYP3A4 в печени; проникновению через гематоэнцефалический барьер и непосредственному ингибированию синтеза оксида азота клетками микроглии.



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическое лечение*)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (*муковисцидоз*)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Противоопухолевый эффект

Противоопухолевый эффект заключается в блокировании «диких» типов Ras и подавлении на раковых клетках циклооксигеназы-2.

Эффект нормализации обменных процессов

Значительная часть эффектов УДХК опосредована взаимодействием с ядерными фарнезоидными рецепторами X (farnesoid X receptor, FXR) клеток тонкой кишки и печени. FXR представляют собой своеобразный «биологический сенсор» ЖК, их активность влияет на обмен липидов и глюкозы. В то же время, как показали исследования на животных, часть эффектов, связанных с изменением экспрессии генов, не имеет отношения к влиянию на FXR [29]. Другой тип рецепторов, с которыми взаимодействуют ЖК и, в частности, УДХК, – это G-белок, сцепленный рецептор TGR5. TGR5 локализуется на клетках нейронов межмышечного сплетения кишечника, L-клетках кишечника, печени (холангиоцитах, эндотелии синусоидов, клетках Купфера) и спинного мозга. При помощи L-клеток УДХК стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и нормализует секрецию инсулина [30, 31].

Необходимость и пути поиска путей первичной и вторичной профилактики ЖКБ

Препараты УДХК используют на протяжении многих лет в терапии патологии билиарной системы, причем они эффективны в первичной профилактике ЖКБ на стадии дисфункциональных нарушений билиарного тракта, в качестве средства вторичной профилактики холелитаза у больных с БС, являющимся «предкаменной» стадией ЖКБ, и в качестве средства литолитической терапии. При этом во всех случаях использование данных средств предполагает длительный прием, поэтому назначение их и мониторинг эффективности и безопасности применения в большинстве случаев являются прерогативой врачей «первого контакта» (участковый терапевт, врач общей практики, гастроэнтеролог в поликлинике, консультативно-диагностическом центре).

Отмечена высокая эффективность препаратов УДХК при растворении холестериновых конкрементов, составляющих 80–90% всех желчных камней. Скорость растворения камней составляет примерно 1 мм в месяц, хотя самый важный фактор, влияющий на скорость растворения, – начальный диаметр желчного камня [27, 32–34]. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес. наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 мес. [35]. Имеются данные о практически полном исчезновении мелких камней (менее 5 мм) при лечении УДХК после 6 мес. (на 90% примерно в 90% случаев) [14]. Однако необходимо помнить, что лечение ЖКБ препаратами УДХК рекомендуется только пациентам с функционирующим ЖП, и литолитический эффект отмечается у пациентов с плотностью камней до 100 НУ, кроме того, литолитическая урсотерапия неэффективна у больных с выраженным воспалительным процессом в ЖП [35, 36]. Часто рекомендуется доза УДХК 10–15 мг/кг/сут [37], хотя большее число авторов считает, что оптимальной дозой является 8–10 мг/кг/сут [23, 27, 37, 38]. Для профилактики функциональных билиарных расстройств рекомендуется прием препарата УДХК в дозе 4–15 мг на 1 кг массы тела однократно вечером [39]. После прекращения приема УДХК конкременты образуются вновь: в 12,5% случаев – в течение первого года, в

30–50% случаев – в течение 5 лет и в 50–70% случаев – в последующие 11–12 лет [14, 34, 33] после успешного лечения, особенно у пациентов с множественными желчными камнями, что определяет необходимость длительного противорецидивного использования препаратов УДХК [23]. После полного растворения конкрементов прием УДХК следует продолжить еще в течение 3 мес. с целью растворения микроскопических камней, которые не могут быть обнаружены при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Отсутствие или минимальное изменение диаметра желчного камня в пределах от 6 до 12 мес. назначения УДХК является плохим прогностическим признаком в отношении литолитической терапии [33]. Вероятность уменьшения размера больших (более 20 мм диаметром) или множественных камней очень мала (менее 40–50% после 1 года лечения) [14]. При проведении терапии с использованием препаратов УДХК с периодичностью 1 раз в 3 мес. проводят УЗИ и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, печеночные ферменты) [10].

Клинические исследования эффективности УДХК

Имеются данные, что назначение препарата УДХК положительно влияет на клиническую картину ЖКБ, уменьшая выраженность болевого и диспепсического синдромов, улучшает состояние моторно-эвакуаторной функции ЖП и секреторной функции печени, анаэробной составляющей микробного пейзажа толстой кишки [8]. 18-летнее наблюдение за 527 больными с ЖКБ, получавшими или не получавшими препараты УДХК, продемонстрировало статистически достоверное уменьшение риска болевого абдоминального синдрома у больных с симптоматикой ЖКБ, получавших УДХК, по сравнению с контрольной группой (62% против 92% за 10 лет; $p < 0,01$; относительный риск (ОР) 0,19; доверительный интервал (ДИ) 95% 0,10–0,34) и у бессимптомных пациентов (6% против 12% за 10 лет; $p = 0,037$; ОР 0,19; ДИ 95% 0,04–0,91). Риск проведения холецистэктомии также был ниже у больных, принимавших УДХК (26% против 88% за 10 лет, $p < 0,001$; ОР 0,08; ДИ 95% 0,03–0,22). Это не зависело от эффективности литолитической терапии, что позволило авторам рекомендовать назначение УДХК пациентам, имеющим значительный хирургический риск, т. к. длительная урсотерапия явно связана со снижением риска болевого абдоминального синдрома и атаки острого холецистита [36]. Этот эффект объясняется тем, что УДХК восстанавливает функцию мышечного аппарата ЖП и снижает уровень биохимических маркеров окислительного стресса и воспаления [27].

Одно из основных направлений вторичной профилактики камнеобразования – это устранение БС и улучшение функционального состояния билиарной системы с использованием препаратов УДХК. В клиническом исследовании наблюдались больные, перенесшие атаку острого панкреатита, ассоциированную с наличием микроконкрементов и БС. Назначение УДХК в течение 3–6 мес. способствовало нормализации состояния желчи и профилактике ЖКБ и атаки панкреатита в течение последующих 44 мес. [33].

В ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России наблюдались 20 пациентов с наличием БС, верифицированного УЗИ, до и после лечения 500 мг/сут препаратом УДХК в течение 4 нед. На фоне лечения отмечено уменьшение частоты болевого абдоминального синдрома с 95% до 35%

($p < 0,01$), горечи во рту – с 90% до 15% ($p < 0,001$), тошноты – с 60% до 5% ($p < 0,05$), запора – с 85% до 15% ($p < 0,001$), вздутия живота – с 70% до 30% ($p < 0,05$). Полная элиминация БС отмечена у 70%, у остальных пациентов зарегистрирована положительная динамика с 1,7 до 0,4 балла [17]. В дальнейшем сотрудниками данного центра и ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО наблюдались 150 больных с верифицированными БС и холелитиазом, получавших УДХК в дозе 15 мг/кг на 1 прием. Длительность лечения составила 8–14 мес. при условии, что если по результатам УЗИ размеры конкрементов не уменьшались, то лечение прекращалось. К окончанию 10 мес. лечения отмечено статистически достоверное уменьшение объема исходной желчи с $35,4 \pm 2,6$ до $26,3 \pm 2,4$ мл; объема остаточной желчи – с $15,5 \pm 1,4$ до $8,2 \pm 1,7$ мл; статистически достоверное увеличение объема выделенной желчи – с $17,5 \pm 1,8$ до $21,6 \pm 3,2$ мл; процента выделенной желчи – с $59,4 \pm 2,3$ до $67,2 \pm 2,5$; коэффициента тонуса – с $1,32 \pm 0,7$ до $1,94 \pm 0,8$. Улучшение функционального состояния билиарного тракта коррелировало со статистически достоверным снижением уровня АСТ, АЛТ, ГГТП, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности. Частота выявления БС в когорте больных снизилась с 37,5 до 15,4%, конкрементов от 3 до 5 мм – с 34,5 до 5,1%, от 5 до 10 мм – с 15,4 до 2,2%, 10 мм – с 12,5 до 4,4%. Соответственно, полный литолиз выявлялся у 65,9%, частичный – у 29,4%, отсутствие эффекта зарегистрировано у 4 (4,7%) пациентов с размером конкрементов 10 мм [40].

По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, эффективность урсотерапии при дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес. при БС в виде мелких гиперэхогенных частиц составила 60%, а в виде эхогенной желчи с наличием различной плотности сгустков – 85,7%, в виде замазкообразной желчи – 87,5% [41]. Согласно другим данным, применение УДХК в дозе 15 мг/кг/сут приводит к устранению БС у 85% больных в течение 6 мес., причем в ряде случаев требуются продолжение курса лечения до 12 мес. и увеличение дозы до 20 мг/кг/сут. При успешной эрадикации БС авторы рекомендуют проведение поддерживающей терапии по 250–500 мг/сут в течение двух 3-месячных циклов продолжительностью до нескольких лет [42].

Метаанализ исследований, выполненных в 1966–1992 гг., включавший 819 пациентов, продемонстрировал, что УДХК успешно растворяет рентгеногегативные камни в 37% случаев, а эффективность литолиза зависит от размера камня [43]. В УНМЦ Управления делами Президента РФ под наблюдением находились 60 пациентов, из которых у 30 был БС, у 20 – множественные камни (3–5 мм), у 6 – множественные камни (6–10 мм) и у 4 – единичные камни (6–10 мм). Пациенты получали препарат УДХК в дозе 10 мг/кг/сут при наличии конкрементов и 5–7 мг/кг/сут – при БС. В результате лечения у 50 больных отмечено полное растворение камней и осадка, у 6 – уменьшение размеров камней, у 2 – динамика отсутствовала и у 2 – отмечено увеличение конкрементов. 6 больным, у которых отмечено уменьшение размеров камней, урсотерапия была продолжена в тех же или больших дозах при нормальной переносимости, средний срок растворения составил 1 год 3 мес. [11].

Общеизвестно, что после резекции желудка с включением из пассажа двенадцатиперстной кишки имеется высокий риск развития конкрементов вследствие

гипомоторной дискинезии ЖП, сопровождающейся застоем и нарушением физико-химических свойств желчи. Опубликованы данные наблюдения за 22 больными, у которых после данного оперативного вмешательства развилась ЖКБ с наличием БС или небольших конкрементов. Назначение препарата УДХК в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 мес. привело к полной элиминации конкрементов и БС у всех больных [44].

Отмечается высокий риск развития ЖКБ у больных, страдающих ожирением, после операции с целью быстрого снижения веса (с наложением желудочного обходного анастомоза). В исследовании, включавшем 233 больных, перенесших подобную операцию, в группе плацебо у 32% пациентов отмечено образование желчных конкрементов. В то же время у пациентов, получавших препарат УДХК, камни формировались значительно реже – в 13%, 2% и 6% случаев в группах, получавших 300 мг, 600 мг и 1200 мг УДХК в день соответственно [45]. Также УДХК в дозе 600 мг/сут статистически достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многодневных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением. В 2007 г. Немецким обществом по изучению расстройств пищевого поведения и нарушений метаболизма и Немецким обществом хирургии желудочно-кишечного тракта на основании метаанализа 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включивших 897 пациентов, были приняты Рекомендации S-3 по диагностике и лечению ЖКБ, в которых было зафиксировано, что УДХК в дозе 500 мг/сут и более в течение 3–6 мес. статистически достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется. Отмечено, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение.

В 2017 г. опубликованы данные метаанализа 8 исследований, спланированных с позиций доказательной медицины, включившего результаты наблюдения за 1335 пациентами с ожирением после проведения бариатрической операции на желудке. Отмечена значительно меньшая частота развития конкрементов в ЖП в группах, в которых назначалась УДХК, по сравнению с контрольными группами: ОР через 6 мес. после операции – 0,11 (ДИ 95% 0,04, 0,26), через 12 мес. после операции – 0,18 (ДИ 95% 0,12, 0,29) [46]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени, опубликованными в 2016 г., сопутствующая терапия препаратами УДХК может назначаться пациентам, находящимся на длительной терапии соматостатином или его аналогами, для профилактики формирования холестериновых желчных камней [47]. При постхолецистэктомическом синдроме применение УДХК ликвидирует дефицит ЖК и билиарную недостаточность, снижает литогенность желчи. В качестве профилактического средства рекомендован постоянный прием препаратов УДХК однократно от 250 до 500–750 мг/сут, в качестве альтернативной схемы предлагаются назначения препарата месячными курсами каждый 2-й или 3-й мес., а также проведение 2-х курсов в год по 50 дней по 250 мг вечером [48].

Эффективность и безопасность УДХК подтверждены множеством клинических исследований и многолетним опытом применения, в т. ч. в акушерской и педиатриче-

ской практике. Безопасность УДХК оценена в экспериментах на животных. В исследованиях не выявлено токсичности, канцерогенности и тератогенности [49].

Препараты УДХК

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием «урсодезоксихолевая кислота» были представлены двумя европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК Урсо (Токуо Tanabe Co., Япония), появившийся в РФ позже дженериков и ушедший с рынка РФ в 2002 г. В настоящее время Урсо присутствует только на фармрынках Японии и Канады, на российском рынке представлены лишь дженерические варианты УДХК.

Нужно отметить, что не все препараты УДХК соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам, и не демонстрируют в клинической практике сопоставимый терапевтический эффект [16, 48, 50–52]. Причем существенным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства препаратов, поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в странах, которые, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются основными поставщиками контрафактной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящего к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [53].

Соответственно, появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке делает необходимой оценку их клинико-фармакологических характеристик. В нашей стране (как и в большинстве других стран мира) регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с брендом или с наиболее известным в данной стране дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же международное непатентованное название, у производителей новых дженериков отсутствует [5]. Несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [23, 54]. Поэтому вполне оправданными являются пострегистрационные исследования, посвященные изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Естественно, такие работы не позволяют дать клинические рекомендации класса А или В [5], но имеют существенное значение для практических врачей, ориентируя их в правильном выборе препарата с позиций терапевтической эффективности.

С учетом вышеизложенного внимание клиницистов должен привлечь отечественный препарат УДХК Урдокса производства АО ФП «Оболенское» (Россия), обладающий характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора для первичной и вторичной профилактики ЖКБ, проведения литолитической терапии. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам GMP на российском производстве, что позволяет предложить потребителям препарат высокого качества по привлекательной цене, особенно значимой при курсовом приеме. Благодаря доступной це-

не препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках международного непатентованного названия УДХК [5, 16, 48]. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет.

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК [5, 55]. Так, при изучении биоэквивалентности препарата у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса (АО ФП «Оболенское», Россия) после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг УДХК. В качестве препарата сравнения использовали препарат производства компании «Д-р Фальк Фарма ГмбХ» (Германия) в той же дозе. Концентрацию УДХК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из препаратов производства АО ФП «Оболенское» (Россия) и компании «Д-р Фальк Фарма ГмбХ» (Германия) практически одинаковы, что позволило сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм [5].

Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов Урдокса, Урсофальк и Урсосан является не только одинаковое количество активного вещества в 1 капсуле препарата, но и наличие идентичных инфракрасных спектров полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов УДХК [22].

Восьмилетний опыт использования препарата Урдокса продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность и безопасность его применения у пациентов с различной патологией гепатобилиарной системы, подтвержденные исследованиями, проведенными в авторитетных медицинских центрах [56, 57–65].

Опубликованы результаты открытого рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования, проведенного кафедрой терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Городская больница № 26» и Всероссийским центром экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. В исследование было включено 40 больных (20 – в одном центре и 20 – в другом) с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием БС, которые получали 500 мг препарата Урдокса в сутки в течение 4 нед. Проведенная терапия существенно и достоверно редуцировала выраженность практически всех компонентов болевого синдрома. Существенно уменьшилось число пациентов с болями в правом подреберье и эпигастриальной области. У подавляющего числа пациентов после лечения отсутствовала пальпаторная болезненность как в правом подреберье, так и в эпигастриальной области. Назначение препарата привело к выраженной и достоверной позитивной динамике всех компонентов диспептического синдрома. Примерно у 80% больных отмечено полное исчезновение горечи во рту и тяжести в эпигастрии. У всех пациентов, за исключением 2 человек, исчезла отрыжка. Более резистентным к терапии был метеоризм. Отмечено статистически достоверное снижение уровней общего билирубина, АСТ и АЛТ, объема ЖП [4, 5].

В исследовании, проведенном в Омском государственном медицинском университете, включившем 58 женщин в возрасте 30–54 лет с БС, получавших препарат Урдокса в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес., отмечено исчезновение БС у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток, из которых у 4 было сочетание замазкообразной желчи с микролитами, исчезновение БС было отмечено спустя 2 мес. дополнительной терапии в дозе 15 мг/кг [48, 66, 67]. Авторы отметили близость полученного эффекта в отношении БС с данными о результативности применения препарата Урсосан для лечения пациенток с БС, полученными ранее там же [53, 66, 68–71], что позволило сделать заключение о терапевтической эквивалентности этих препаратов УДХК в лечении БС [48].

На кафедре гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ наблюдались 20 пациентов с БС, сохранявшимся более 3 мес. В 2 случаях он сочетался с хроническим бескаменным холециститом, в 4 – с хроническим панкреатитом и в 3 – со стеатогепатитом. Препарат Урдокса назначался в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 мес. Через 1 мес. полная элиминация БС зарегистрирована у 13 больных, у 3 человек количество взвеси уменьшилось более чем на 50%. У 5 человек с БС второго типа урсотерапия была продолжена, после 2 мес. БС был ликвидирован еще у 2 пациентов, у 3 он сохранялся, причем у 1 пациентки отмечено формирование мелких конкрементов. Соответственно, эффективность препарата при БС составляла 80%, авторы отметили необходимость более длительной урсотерапии при втором типе БС [12].

Заключение

УДХК представляет собой лекарственное средство плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. Она является единственным лекарственным средством с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза, соответственно, использование УДХК для растворения холестериновых камней в настоящее время является альтернативой холецистэктомии. Ее применение для первичной и вторичной профилактики ЖКБ имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отечественный препарат Урдокса, производящийся в соответствии со стандартами GMP, характеризуется доказанной биоэквивалентностью референтному препарату и сопоставимой клинической эффективностью. Клиническая эффективность препарата в качестве средства профилактики и лечения ЖКБ и других заболеваний органов пищеварения доказана в большом числе клинических исследований, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, что позволяет рекомендовать данный препарат для назначения больным врачами «первого контакта».

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Физиологические эффекты желчных кислот

Профессор В.Б. Гриневич, д.м.н. Е.И. Сас

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Интерес к изучению физиологических свойств желчных кислот (ЖК) принципиально возрос после того, как ЖК были идентифицированы естественными лигандами фарнезоидного X-рецептора / ядерного рецептора ЖК (FXR/BAR или NR1H4). Метаболизм ЖК предопределяет его тесную связь с обменом холестерина. Однако изучение эффектов воздействия на фарнезоидный X-рецептор позволило установить механизмы влияния ЖК не только на enteroгепатическую циркуляцию и функциональную активность гепатоцитов, но и на углеводный и липидный обмен. Открытие ядерных и мембранных рецепторов ЖК позволило по-новому оценить физиологическую целесообразность enteroгепатической циркуляции как одного из механизмов регуляции метаболизма на поступление пищи или голод. Устанавливаются механизмы патогенетического воздействия на гепатобилиарную систему в условиях сахарного диабета, ожирения, дислипидемии. Зачастую это влияние, как и собственно воздействие на синтез первичных ЖК, носит интегративный характер, а иногда и двойственный, что требует регулярного анализа новых данных с целью их последующей интеграции в клиническую практику.

Ключевые слова: желчные кислоты, enteroгепатическая циркуляция, холестерин, фарнезоидный X-рецептор.

Для цитирования: Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 87–91.

ABSTRACT

Physiological effects of bile acids

Grinevich V.B., Sas E.I.

Military Medical Academy named after S.M.Kirov, St. Petersburg

Interest to studying the physiological properties of bile acids has increased after identification of the bile acids by the natural ligands of the farnesoid X receptor / nuclear bile acid receptor (FXR / BAR or NR1H4). Bile acids metabolism is closely connected with the cholesterol exchange. However, the study of effects on the farnesoid X receptor made it possible to establish mechanisms of the influence of bile acids not only on enterohepatic circulation and the functional activity of hepatocytes, but also on carbohydrate and lipid metabolism. The discovery of nuclear and membrane receptors of bile acids allowed a new

assessment of the physiological feasibility of enterohepatic circulation as one of the mechanisms of metabolic regulation during meal or hunger. Mechanisms of pathogenetic influence on the hepatobiliary system are established in conditions of diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia. Often this influence, as well as the actual effect on the synthesis of primary bile acids, is integrative, and sometimes also dual, which requires regular analysis of new data for the purpose of their subsequent integration into clinical practice.

Key words: bile acids, enterohepatic circulation, cholesterol, farnesoid X receptor.

For citation: Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 87–91.

Введение

Желчные кислоты (ЖК) представляют собой амфипатические молекулы со стероидным скелетом, которые синтезируются из холестерина исключительно в паренхиматозных клетках (гепатоцитах) печени [1].

Печень человека синтезирует около 200–600 мг ЖК в день и выделяет такое же количество в фекалиях. Чистый дневной оборот ЖК составляет около 5% от общего количества ЖК (около 3–6 г) [2]. Преобразование холестерина в ЖК включает 17 отдельных ферментов, расположенных в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пероксисомах (рис. 1) [3]. Несмотря на детальное описание биохимического процесса синтеза ЖК, необходимость вовлечения в этот процесс значительного количества ферментов, расположенных на разных компартментах клетки, оставляет вопросы о возможности участия специфических переносчиков, регуляции этого процесса и физиологического значения такого усложнения процесса синтеза ЖК. Закономерно, что этот механизм ввиду своей сложности может быть поврежден при множестве патоло-

гических состояний. Эти ферменты катализируют модификации стероидного кольца и окислительного расщепления трех атомов углерода из боковой цепи холестерина с образованием ЖК C_{24} . Существуют два основных пути биосинтеза ЖК [2]. В основном (нейтральном) пути синтеза ЖК (или в классическом пути) модификация стероидного кольца предшествует расщеплению боковой цепи, тогда как в расщеплении боковой цепи кислого (альтернативного) пути предшествуют модификации стероидных колец. Это осуществляют пять гидроксилаз, участвующих в синтезе ЖК, остальные ферменты полностью совпадают. Классический путь инициируется холестерином-7 α -гидроксилазой (CYP7A1) – единственным ферментом, ограничивающим скорость (ключевой фермент) синтеза ЖК, таким образом синтезируются две первичные ЖК: холевая кислота (CA) и хенодезоксихолевая кислота (CDCA) в печени человека [3]. Для синтеза CA требуется микросомальная 12 α -гидроксилаза стерола (CYP8B1), без 12 α -гидроксилазы продукт представляет собой CDCA. «Кислый» путь (или альтернативный путь) инициируется

стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1) – ферментом цитохрома P450 митохондрий, который широко распространен в большинстве тканей и макрофагах [3]. «Кислый» путь может быть количественно важным в синтезе ЖК у пациентов с заболеваниями печени и у новорожденных. Однако до сих пор остается множество вопросов о значении альтернативного пути (или о значении, при каких состояниях: патологических или физиологических).

У людей большинство ЖК являются аминоконъюгированными в карбоксильной группе (амидирование) с отношением глициновых к тауриновым конъюгатам 3:1. Конъюгирование ЖК увеличивает ионизацию

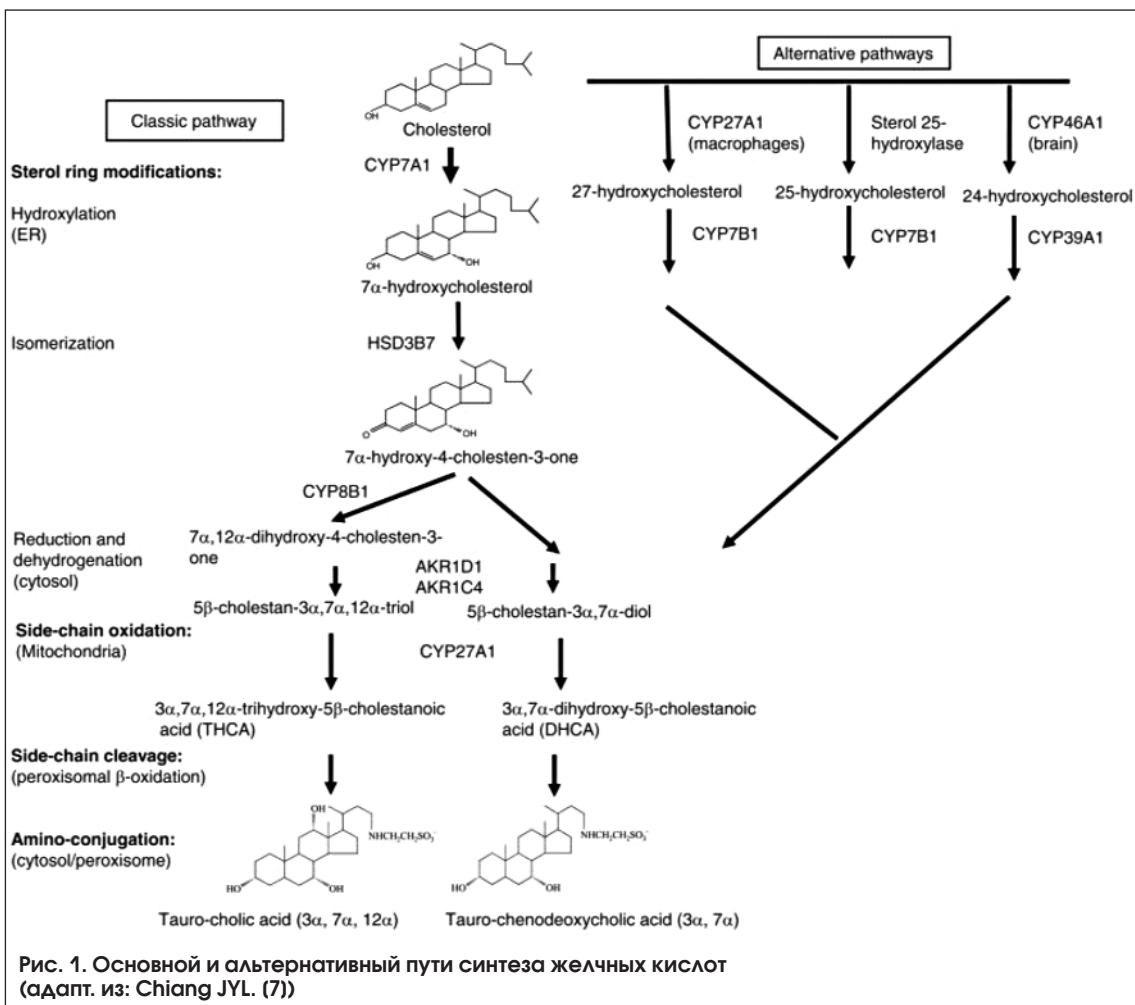


Рис. 1. Основной и альтернативный пути синтеза желчных кислот (адапт. из: Chiang JYL. (7))

и растворимость при физиологическом pH, предотвращает Ca^{2+} осаждение, минимизирует пассивную абсорбцию и устойчиво к расщеплению карбоксипептидазами поджелудочной железы [4]. Таким образом, нарушение процесса конъюгации будет немедленно отражаться на реологических свойствах желчи. В дистальном кишечнике конъюгированные СА и CDCA сначала деконъюгируются, а затем бактериальная 7α -дегидроксилаза превращает СА и CDCA в дезоксихолевую (DCA) и литохолевую кислоты (LCA) (соответственно DCA и LCA – вторичные (модифицированные) ЖК). Большинство LCA выводится с фекалиями, и небольшое количество LCA попадает в печень и быстро конъюгируется путем сульфатации и выводится в желчь. Сульфатирование является основным путем детоксикации гидрофобных ЖК у людей [5]. 7α -гидроксильные группы в CDCA также могут быть эпимеризованы в 7β -положении с образованием урсодезоксихолевой кислоты (UDCA). Гидроксильное положение в $6\alpha/\beta$ или 7β увеличивает растворимость ЖК и снижает их токсичность, что определяет более выраженные гепатопротективные свойства UDCA.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

ЖК, синтезированные в печени, секретируются в желчь, реабсорбируются в кишечнике и транспортируются обратно в печень. Энтерогепатическая циркуляция ЖК очень эффективна у людей. Небольшое количество ЖК может возвращаться в системную циркуляцию, реабсорбируясь при прохождении через почечные каналцы в почках и затем попадая обратно в печень через системную циркуляцию. Некоторые ЖК, выделяемые в желчном протоке, повторно абсорбируются в холангиоцитах (эпителиальные

клетки желчных протоков) и возвращаются обратно в гепатоциты (холангиогепатический шунт) [6]. Значение этого процесса тоже составляет предмет отдельной группы наблюдений. В гепатоциты попадают первичные и вторичные (после реабсорбции в кишечнике) ЖК, которые оказывают регуляторные воздействия на основные метаболические пути (в т. ч. и на синтез ЖК, синтез холестерина и т. д.), однако до сих пор не установлено их соотношение. Естественно, развитие внутрипеченочного холестаза сопровождается нарушением функционирования холангиогепатического шунта, ростом доли первичных ЖК в гепатоците и стимулирующим воздействием на процесс апоптоза.

В дальнейшем ЖК депонируются в желчном пузыре. После каждого приема пищи холецистокинин, секретируемый I-клетками кишечника, стимулирует сокращение желчного пузыря и попадание ЖК в кишечный тракт. Многоступенчатая ферментативная конверсия холестерина в ЖК придает им мощные детергентные свойства, которые имеют решающее значение для их физиологических функций при образовании желчи в печени и абсорбции диетических липидов и жирорастворимых витаминов из тонкой кишки.

При прохождении через кишечный тракт небольшое количество неконъюгированных ЖК повторно абсорбируется в верхнем отделе кишечника пассивной диффузией. Большинство ЖК (95%) реабсорбируются через пограничную мембрану концевой отдела подвздошной кишки методом трансдиффузии через энтероцит к базолатеральной мембране и секретируются в порталный кровоток, а в синусоидах печени переносятся в гепатоциты. DCA реабсорбируется в толстой кишке и рециркулируется с СА и CDCA в печень (рис. 2).

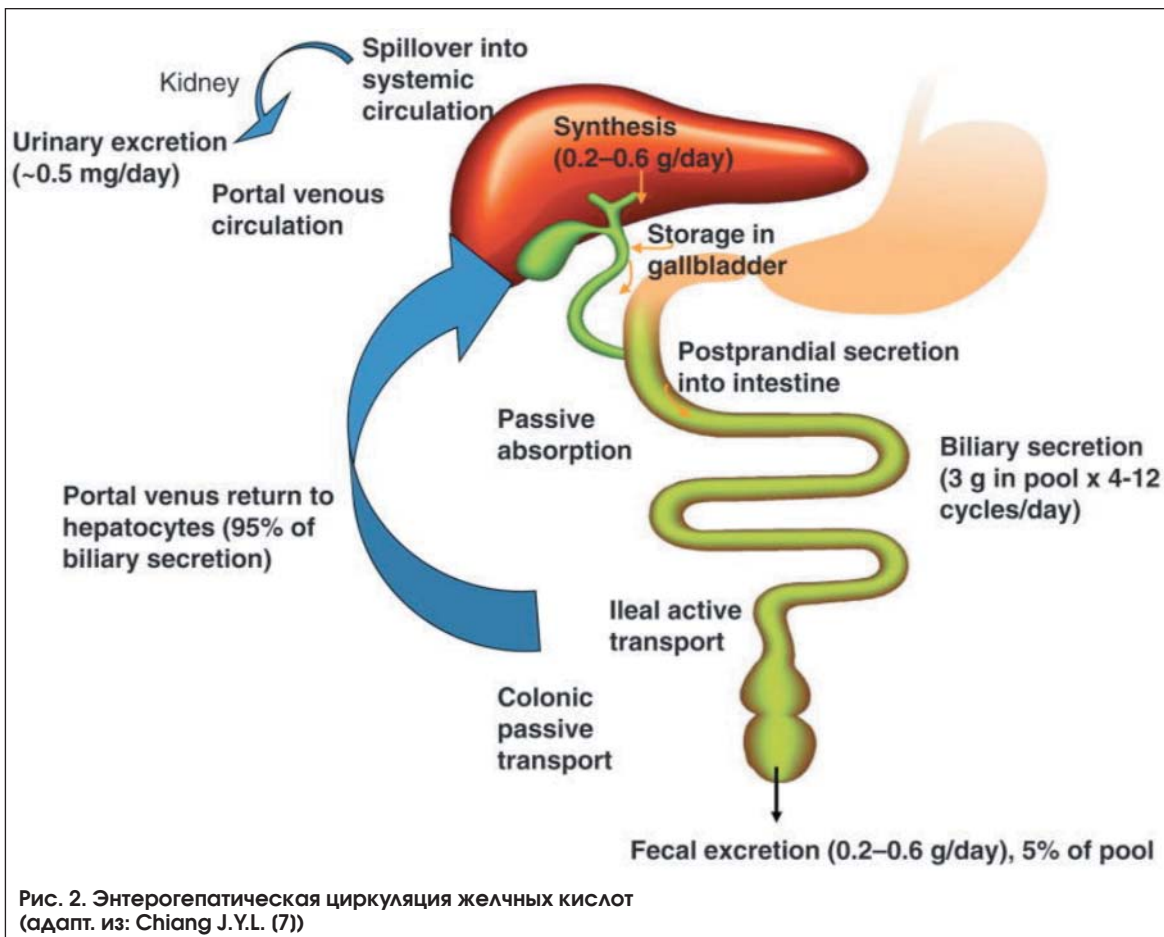


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (адапт. из: Chiang J.Y.L. (7))

Эффективная реабсорбция ЖК в концевой подвздошной кишке приводит к накоплению определенной массы ЖК в организме, называемой пулом ЖК, который совершает постоянный кругооборот между кишечником и печенью – энтерогепатическую циркуляцию. Наличие этого циркулирующего пула обеспечивает наличие адекватных концентраций ЖК в просвете кишечника для пищеварения, хотя до сих пор нет точного ответа на вопрос, какова продолжительность жизни отдельной ЖК. Закономерно, что многие заболевания печени и билиарной системы бу-

дуг отражаться на этом показателе, однако интерес представляет изучение максимальной и минимальной «длительности жизни» ЖК. Пул ЖК ~3 г, состоит из ~40% СА, 40% CDCA, 20% DCA и следового количества LCA [7].

Фекальная потеря ЖК компенсируется биосинтезом *de novo* ЖК в печени для поддержания размера пула и представляет собой один из путей метаболизма холестерина у людей и большинства других млекопитающих. Относительно неизведанная область – функциональная гетерогенность печеночного метаболизма ЖК. Очевидно, что не все гепатоциты вносят одинаковый вклад в различные аспекты метаболизма ЖК. Учитывая распределение ключевых синтетических ферментов в гепатоцитах, а также их концентрацию и функциональную активность, можно сделать вывод, что клетки, окружающие центральную печеночную вену, отвечают в большей степени за синтез первичных ЖК. Напротив, ЖК, которые возвращаются из кишечника в печень во время их энтерогепатической циркуляции, улавливаются и транспортируются в основном периферическими гепатоцитами, которые окружают портальные триады, где портальная кровь поступает в ацинус печени [8]. Физиологическая значимость этой метаболической зональности, если таковая имеется, пока не установлена.

Физические характеристики ЖК как мощных детергентов, которые позволяют им образовывать мицеллы, также определяют определенный риск для клеток – возможность повреждения клеточных мембран, в значительной степени состоящих из липидов. Таким образом, в высоких концентрациях ЖК, находясь внутри гепатоцита, могут оказывать цитотоксическое действие. В частности, гепатоциты и холангиоциты находятся под угрозой в условиях нарушенного образования желчи или застоя желчи в протоковой системе (внутрипеченочный холестаз), следствием чего является повышение внутриклеточной концентрации ЖК. Очевидно, что требуется контроль за поддержанием физиологического уровня энтерогепатической циркуляции, а также скоростью синтеза ЖК в гепатоцитах.

В 1999 г. была начата новая эра исследований ЖК – они были идентифицированы как естественные лиганды фарнезоидного X-рецептора / ядерного рецептора ЖК (FXR/BAR или NR1H4). Многие недавние исследования предоставили убедительные доказательства того, что активирование ЖК FXR играет важную роль в поддержании метаболического гомеостаза [9–11]. По-видимому, активированный ЖК мембранный G-белковый рецепторный комплекс (GPCR) и TGR5 (также известный как Gprag-1, G-белковый рецептор ЖК) играют роль в стимулировании энергетического метаболизма, защите клеток печени и кишечника от воспаления и стеатоза, повышении чувствительности к инсулину [12]. Другой недавно идентифицированный GPCR – сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (S1P2) также может играть значительную роль в регуляции метаболизма липидов [13].

Регулирование синтеза желчных кислот через обратную связь

Исследования метаболизма ЖК показали, что как сами ЖК, так и холестерин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, инсулин, циркадные ритмы влияют на активность CYP7A1 и скорость синтеза ЖК [2, 14]. Прерывание энтерогепатической циркуляции ЖК с помощью связывающих ЖК смол, таких как холестирамин, обладают выраженным стимулирующим воздействием на фермен-

тативную активность CYP7A1 и синтез ЖК. Предполагается, что синтез ЖК регулируется механизмом отрицательной обратной связи, а ЖК, возвращающиеся в печень посредством энтерогепатической циркуляции, могут прямо или косвенно ингибировать синтез первичных ЖК путем подавления активности CYP7A1. В последующем было доказано, что ЖК ингибируют (тогда как холестерин стимулирует синтез мРНК CYP7A1) активность фермента и, соответственно, синтез ЖК. Был сделан вывод о том, что активность CYP7A1 в основном регулируется транскрипционным механизмом.

Было отмечено, что множественные транскрипты CYP7A1 существуют в гепатоцитах, а их регуляторные (3'-нетранслируемые) области (3'-UTR) мРНК CYP7A1 необычайно длинны [15]. По оценкам, период полувыведения мРНК CYP7A1 очень короткий – около 30 мин [16]. Было высказано предположение, которое получило свое подтверждение, что ЖК могут снижать стабильность мРНК CYP7A1 (и за счет этого снизить скорость выведения) через воздействие ЖК на регуляторные участки, расположенные в 3'-UTR [15]. Однако данное предположение о посттранскрипционной регуляции CYP7A1 требует своего более тщательного изучения.

Влияние питания и голодания на синтез желчных кислот

Поскольку метаболизм печени очень активен в течение постпрандиального периода, существует физиологическая связь между индукцией синтеза ЖК и регуляцией метаболизма питательных веществ после приема пищи. Питательные вещества могут играть ключевую роль в регулировании синтеза ЖК, что, в свою очередь, регулирует ассимиляцию питательных веществ и метаболический гомеостаз.

CYP7a1 является высокоспецифичной гидроксилазой, которая использует только холестерин в качестве субстрата и образует гидроксильную группу в положении 7 α . Этот фермент расположен в эндоплазматическом ретикулуме с низким уровнем холестерина. Таким образом, доступность холестерина в качестве субстрата (эффект K_m – регуляции концентрацией) регулирует специфическую активность CYP7A1 [17]. Было высказано предположение, что новый синтезированный холестерин является предпочтительным субстратом для синтеза первичных ЖК. Таким образом, существует прямая связь синтеза *de novo* холестерина с биосинтезом ЖК в гепатоцитах. Стимуляция синтеза ЖК снижает уровни холестерина/оксистерола в печени и приводит к стимуляции синтеза *de novo* холестерина для получения субстрата для CYP7A1 [18].

Когда уровни внутриклеточного холестерина уменьшаются, происходит индукция его синтеза через стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 2 (SREBP-2) и инсулин-индуцируемые гены-1 и -2 (Insig-1 и -2) в эндоплазматической ретикулярной мембране, а также инициирующего влияния SREBP-активатора на две оксистерол-чувствительные протеазы S1P и S2P в ядре, воздействующие на промощию генов, кодирующих все ферменты синтеза холестерина (в т. ч. и ключевого фермента – HMG-CoA-редуктазы) и рецептора LDL [17, 19]. Когда уровни внутриклеточного холестерина остаются высокими, SREBP-2 сохраняется в связанном состоянии в эндоплазматическом ретикулуме, а синтез холестерина ингибируется.

У пациентов с диабетом после воздействия стрептозоцином активность CYP7A1 повышается, указывая на то, что

инсулин подавляет CYP7A1, а отсутствие инсулина индуцирует CYP7A1 [20]. Сообщалось, что глюкагон/цАМФ и голодание индуцируют экспрессию CYP7A1, которая параллельно индуцирует рецептора активации пролиферации пероксисом 1 α (PGC-1 α) и фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) – одного из ключевых ферментов глюконеогенеза [21], что указывает на то, что экспрессия CYP7A1 и синтез ЖК используются во время голодания в качестве сигнала прямого воздействия на абсорбцию питательных веществ в кишечнике. С другой стороны, у пациентов с исходно высоким уровнем в сыворотке 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4), отражающим высокую скорость синтеза ЖК, голодание способствовало снижению активности CYP7A1, в то время как прием пищи – повышению его активности. Закономерно, что активность CYP7A1, а соответственно, и синтеза ЖК является интегрирующим показателем, отражающим сумму, выраженность, а также длительность воздействия всех регуляторных влияний. Так, при длительном голодании активность CYP7A1 постепенно падала [22]. Исследования *in vivo* также показывают, что глюкоза и инсулин быстро индуцируют экспрессию гена CYP7A1 и синтез ЖК, приводя к увеличению пула ЖК [23]. Однако инсулин оказывает двойственное воздействие: стимулируя CYP7A1 в физиологических концентрациях, но ингибируя при высоких концентрациях, обнаруженных при развитии толерантности к инсулину [24].

Таким образом, мы имеем весьма сложный механизм взаимоотношений либо взаимоантагонистического влияния процесса переваривания и всасывания пищи, а также голодания на активность синтеза ЖК. Перечисленные выше механизмы указывают на тот факт, что и состав пищи, и общий гормональный фон будут в разной степени (а иногда и противоположно) оказывать влияние на скорость синтеза ЖК.

Известно и обратное влияние ЖК на модуляцию углеводного и липидного обмена. Так, конъюгированные ЖК активируют как адренкортикотропный гормон (АКТ), так и путь MAPK/ERK 1/2. Таурохолевая кислота активирует тирозинфосфорилирование рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [25]. АКТ фосфорилирует FoxO1 и ингибирует PEPCK и глюкозо-6-фосфатазу (G-6-Pase) в глюконеогенезе. Также АКТ фосфорилирует и ингибирует активность гликогенсинтазы киназы 3 β (GSK3 β), что сопровождается активацией синтеза гликогена в первичных гепатоцитах крысы [26]. Это означает, что ЖК могут имитировать действие инсулина при регулировании метаболизма глюкозы, стимулируя синтез гликогена и ингибируя глюконеогенез. Известно, что гидрофобные ЖК индуцируют апоптоз в гепатоцитах, а гидрофильные ЖК увеличивают внутриклеточный цАМФ и активируют пути MAPK и PI3K для защиты гепатоцитов от апоптоза [27].

Также установлена прямая положительная корреляция между уровнем ЖК в сыворотке и индукцией синтеза глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [28]. Так, у пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе после желудочного шунтирования синтез ЖК увеличивается за счет снижения отрицательной обратной реакции на ЖК, что приводит к увеличению синтеза ЖК и повышению толерантности к глюкозе. Это согласуется с недавним исследованием, согласно которому снижение циркулирующих ЖК ухудшало контроль над глюкозой у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в то время как увеличение объема пула ЖК улучшало гомеостаз глюкозы

[29]. Следует уточнить, что уменьшение пула ЖК является не одной из причин диабета, а следствием дисрегуляции метаболизма ЖК и измененного метаболического гомеостаза. Уровни ЖК в сыворотке могут стать биомаркерами для диагностики заболеваний печени, диабета и ожирения.

Воздействие желчных кислот на ядерные рецепторы

ЖК непосредственно активируют три ядерных рецептора: FXR [30], рецептор прегнана X (PXR) [31] и рецептор витамина D (VDR) [32]. FXR активируется свободными и конъюгированными ЖК; гидрофобная ЖК CDCA является наиболее эффективным лигандом ЖК FXR (EC 50 = ~ 10 мкмоль/л), затем LCA, DCA и CA, тогда как гидрофильные ЖК UDCA и MCA практически не активируют FXR. LCA и его метаболит 3-кето-LCA являются наиболее эффективными лигандами ЖК как для VDR, так и для PXR (EC 50 = ~ 100 нмоль/л). PXR высоко экспрессируется в печени и кишечнике и играет более важную роль в детоксикации ЖК, лекарств и токсичных соединений, активируя ферменты P450, метаболизирующие фазу I, ферменты конъюгации II фазы и транспортеры соединений III фазы [33].

В терминальной подвздошной области конъюгированные ЖК реабсорбируются апикальным натрийзависимым транспортером ЖК (ASBT), расположенным на апикальной мембране энтероцитов. Внутри энтероцитов ЖК связываются с белком, связывающим ЖК, который индуцируется FXR [34]. ЖК выводятся в портальную циркуляцию димером органического растворимого транспортера α и β (OST α/β), расположенным в базолатеральной мембране энтероцитов [35]. OST α/β , по-видимому, является основным транспортером поступления ЖК из кишечника. OST α/β также действует как вторичный транспортер поступления ЖК в синусоидальной мембране. FXR индуцирует транскрипцию OST α/β -гена. ЖК поступают через портальную кровь в гепатоциты, где синусоидальный Na⁺ зависимый таурохолат котранспортер пептид (NTCP) захватывает ЖК в гепатоцитах. FXR ингибирует транскрипцию гена NTCP [36]. Таким образом, FXR играет решающую роль в энтерогепатической циркуляции ЖК путем регулирования синтеза ЖК, секреции ЖК, реабсорбции и секреции ЖК в кишечнике и поступлении ЖК в гепатоциты. Дефектная регуляция этих генов-мишеней FXR ухудшает энтерогепатическую циркуляцию ЖК и способствует холестатическим заболеваниям печени [37]. FXR, PXR и конститутивный андростан-рецептор (CAR) могут играть дополнительную роль в детоксикации ЖК и защите от холестаза [38].

Заключение

Открытие ядерных и мембранных рецепторов ЖК позволило сделать шаг вперед в изучении механизмов регуляции синтеза, секреции и реабсорбции ЖК, их влияния на основные метаболические пути. С другой стороны, это уточняет основные патогенетические механизмы возникновения холестатических заболеваний печени, а также особенности регуляции энтерогепатической циркуляции ЖК при сахарном диабете, ожирении, голодании. Дальнейшее изучение физиологических эффектов ЖК, равно как и их влияния на обмен холестерина, триглицеридов, глюкозы, позволит адаптировать подходы к терапии согласно ведущим патогенетическим механизмам.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава

А.А. Кожевников¹, К.В. Раскина², Е.Ю. Мартынова², к.б.н. А.В. Тяхт³, А.В. Перфильев⁴, член-корр. РАН О.М. Драпкина⁵, член-корр. РАН Д.А. Сычев⁶, И.Р. Фатхутдинов⁴, С.В. Мусиенко³, Д.А. Никогосов³, И.О. Жегулина⁴, Л.Г. Бавыкина⁴, к.м.н. А.В. Каршиева⁴, к.м.н. К.С. Селезнева⁴, к.б.н. Д.Г. Алексеев^{3,7}, к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

⁴ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва

⁵ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁶ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

⁷ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота – это совокупность множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. На момент написания обзора продолжаются споры о том, что можно считать «нормальным» составом интестинальной микрофлоры. Несмотря на то, что серьезно рассматривается концепция «энтеротипов» – устойчивых кластеров ключевых бактериальных родов и видов, общая структура кишечной микробиоты индивидуальна у каждого человека. Вероятно, патологические изменения персонального состава микроорганизмов кишечника могут играть роль в патогенезе различных заболеваний. В статье приведены данные научных исследований, касающихся связи кишечной микробиоты с такими заболеваниями, как алкоголизм, алкогольная болезнь печени, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, расстройства аутистического спектра, депрессия. В связи с наличием концепции причастности кишечных бактерий к патогенезу множества болезней были предложены различные методики восстановления состава микробиоты. К наиболее привычным относится назначение пробиотиков и пребиотиков. Инновационным можно считать метод трансплантации кала, при котором происходит поступление фекальной микробиоты донора в кишечник реципиента. Этот способ доказал свою эффективность в терапии некоторых заболеваний и в настоящее время одобрен для лечения рецидивирующей *Clostridium difficile*-инфекции умеренной и тяжелой степени.

Ключевые слова: микробиота, секвенирование, трансплантация микробиоты, трансплантация фекальной микробиоты, трансплантация кала, *Clostridium difficile*, точная медицина, алкоголизм, алкогольная болезнь печени, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, расстройства аутистического спектра, аутизм, депрессия.

Для цитирования: Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 92–98.

ABSTRACT

The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition Kozhevnikov A.A.¹, Raskina K.V.², Martynova E.Yu.², Tyakht A.V.³, Perfiliev A.V.⁴, Drapkina O.M.⁵, Sychev D.A.⁶, Fatkhutdinov I.R.⁴, Musienko S.V.³, Nikogosov D.A.³, Zhegulina I.O.⁴, Bavykina L.G.⁴, Karshieva A.V.⁴, Selezneva K.S.⁴, Alekseev D.G.^{3,7}, Poteshkin Yu.E.^{1,4}

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

³«Atlas» biomedical holding company, Moscow

⁴LLC «Atlas Medical Center», Moscow

⁵«National Research Center of Preventive Medicine», Moscow

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁷Novosibirsk State University

Intestinal microbiota is a community of many kinds of microorganisms inhabiting the human intestine. At the time of writing, the debates continue about what can be considered as a «normal» composition of the intestinal microflora. Despite the fact that the «enterotypes» (stable clusters of key bacterial genera and species) concept is seriously considered, the overall structure of the intestinal microbiota is individual for each person. Probably, pathological changes in the

personal composition of intestinal microorganisms can play a role in the pathogenesis of various diseases. The article presents data concerning the association of intestinal microbiota with such diseases as alcoholism, alcoholic liver disease, cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, Crohn's disease and nonspecific ulcerative colitis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, autistic spectrum disorders, depression. In connection with the concept of the involvement of intestinal bacteria in the pathogenesis of a variety of diseases, different methods for restoring the microbiota composition were proposed. The most common is the use of probiotics and prebiotics. An innovative method can be considered the method of fecal transplantation, in which the fecal microbiota of the donor enters the intestine of the recipient. This method has proven its efficacy in the treatment of some diseases and is currently approved for the treatment of recurrent moderate and severe *Clostridium difficile*-infections.

Key words: microbiota, sequencing, microbiota transplantation, transplantation of fecal microbiota, fecal transplantation, *Clostridium difficile*, accurate medicine, alcoholism, alcoholic liver disease, cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, autism spectrum disorder, autism, depression.

For citation: Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 92–98.

Введение

Кишечная микробиота (далее – микробиота) является совокупностью видов населяющих кишечник микроорганизмов. Приводятся различные данные касательно общего количества микробных тел кишечника; недавние исследования предполагают, что их не меньше, чем клеток человеческого организма [1]. Идут споры о том, что же можно считать «нормальным составом» интестинальной микробиоты, – сейчас активно обсуждается концепция «энтеротипов», – устойчивых кластеров бактерий с преобладающими родами, которые, по данным научных работ, не являются специфичными относительно популяций или континентов. Кишечная микробиота участвует в процессах пищеварения, выполняет регуляторную, защитную, синтетическую и дезинтоксикационную функции. Настоящий обзор является продолжением цикла статей, посвященных наиболее актуальным данным о кишечной микробиоте, и он призван ознакомить многоуважаемого читателя с возможной ролью интестинальных микроорганизмов в развитии множества заболеваний.

Алкоголизм

В 2015 г. был опубликован метагеномный анализ микробиоты в полногеномном («shotgun») формате, проведенный В.Б. Дубинкиной и др., у пациентов с синдромом алкогольной зависимости (САЗ) в сравнении со здоровой российской популяцией [2]. Несмотря на то, что уровень альфа-разнообразия (т. е. разнообразия видов микроорганизмов в определенном биотопе) не отличался у группы с САЗ и у контрольной группы, у пациентов с зависимостью от алкоголя было выявлено увеличение содержания бактерий из рода *Ruminococcus* (*R. gnavus* и *R. torques*) и *Blautia*. Выделяемые этими бактериями вещества способны разрушать муцин кишечной стенки, что послужило причиной повышения уровня эндотоксинов в крови и запустило воспалительный каскад, поражающий в том числе и клетки печени [3]. Кроме того, было зарегистрировано снижение числа *F. prausnitzii* и *Coprococcus spp.*, которые продуцируют бутират, питающий колоноциты и оказывающий противовоспалительный и противоопухолевый эффект. Помимо этого, в статье отмечено, что у участников с алкогольной зависимостью по сравнению с остальной популяцией отмечается увеличение относительной представленности генов, кодирующих альдегиддегидрогеназу, что рассматривается как компенсаторный механизм переработки ацетальдегида бактериями, а также генов, кодирующих клеточные структуры микробов (адгезивные пили, энтеротоксины). Это может говорить об изменении функциональной активности кишечной микрофлоры и увеличении, с одной

стороны, числа видов, которые могут приспосабливаться к оксидативному стрессу, нейтрализовать продукты метаболизма этилового спирта, а с другой – видов, активно участвующих в процессах воспалительного поражения органов.

Алкогольная болезнь печени (АБП) и цирроз печени

Алкоголь вызывает чрезмерно быстрый рост микробиоты, что подтверждается значительно большим числом бактерий в тонкокишечных аспиратах у пациентов с САЗ в сравнении с контролем; похожие изменения регистрировались и у пациентов с алкогольным циррозом печени, причем степень избыточного роста соответствовала степени тяжести цирроза печени [4]. Вероятно, в этом процессе играют роль повышенная проницаемость кишечного барьера и следующая за этим эндотоксемия: связь между этими состояниями и поражением печени была описана в эксперименте на мышах [5].

Исследование M. Zhang et al. уделяет внимание *Lactobacillus rhamnosus GG*: прием алкоголя вызывает у мышей дезактивацию АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФАП); поступление этой бактерии в организм мышей восстанавливало активность АМФАП, что останавливало действие ферментов, участвующих в накоплении липидов в печени [6]. В другой работе было показано снижение уровня ЛПС (маркер этанол-индуцированной эндотоксемии), аланиламинотрансферазы (АЛТ) плазмы крови (маркер повреждения гепатоцитов), экспрессии фактора некроза опухоли (ФНО)- α клетками печени (маркер воспалительного процесса в печени) при введении в рацион мышей, находящихся на диете с большим количеством алкоголя, пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus GG* [7].

Проспективное рандомизированное исследование на 66 пациентах с диагнозом «алкогольный психоз» выявило, что добавление пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum* 8РАЗ к стандартной терапии на протяжении 5 дней привело к достоверно меньшим значениям аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ, чем у тех участников, которым пробиотики не назначались (АСТ: 54,67 vs. 76,43 Ед/л; АЛТ 36,69 vs. 51,26 Ед/л) [8]. В другой небольшой статье назначение пробиотиков пациентам с циррозом печени восстанавливало фагоцитарную активность нейтрофилов, что связывают с изменением продукции интерлейкина (ИЛ)-10 и экспрессии ФНО- α [9].

N. Qin et al. предположительно были выявлены новые маркеры алкогольного цирроза печени. Они могут быть связаны с бактериями ротовой полости, которые при данной патологии проникают в кишечник и обильно его заселяют [10]. Эти данные были подтверждены результа-

тами исследования Н.В. Шаликиани и др. на участниках из РФ [11].

Рассматривается роль микроорганизмов в развитии **неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)**. Следствием влияния микрофлоры считают эндотоксемию, развивающуюся на фоне изменения состава микробиоты у мышей, потребляющих большое количество жиров и глюкозы, и снижение барьерной функции кишечника [12]. Таким образом, повышение содержания липополисахаридов (ЛПС) в крови, оттекающей от кишки, приводит к активации Toll-like рецепторов-4 (TLR4) и повышенной продукции ФНО, который запускает воспаление ткани печени [12]. Исследования у пациентов с НАЖБП описывают корреляцию роста тонкокишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки с тяжестью стеатогепатоза [13]. Это подтверждается обнаружением более высоких значений IgG к эндотоксину в плазме крови у людей с НАЖБП по сравнению со здоровой контрольной группой, причем их концентрация повышается с каждой последующей стадией болезни [14]. Однако корреляции между антителами к ЛПС и стадией НАЖБП обнаружено не было.

Группой F. Väckhed et al. было обнаружено, что переработка микробами неперевариваемых углеводов в моносахара и усиленное всасывание последних из кишки ведет к активации ChREBP (белка, связывающего углеводчувствительный элемент) и SREBP-1 (белка, связывающего стеролрегулирующие элементы). Эти пептиды стимулируют липогенез в печени [15].

В работе L. Zhu et al. по 16S рРНК секвенированию у детей с НАЖБП было выявлено повышение численности *Escherichia coli* относительно контрольной группы без НАЖБП; при этом оказались увеличены и показатели этанола в плазме крови [16]. Установлено, что 1 г *E. coli* продуцирует 0,8 г этанола, при этом хронический прием 30 г этанола в сутки способен вызвать поражение печени [16].

Косвенным подтверждением участия микробиоты в развитии заболевания могут быть данные о том, что вскармливание грудным молоком предотвращает риск развития стеатогепатита на 96% и фиброза печени – на 68% у детей 3–18 лет [17]. Вероятно, не последнюю роль здесь могут играть бактерии рода *Lactobacillus*: грудное вскармливание увеличивает их количество в кишечнике [18], а рандомизированное контролируемое исследование с 20 тучными детьми с НАЖБП показало, что прием в течение 8 нед. пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, привел к значительному снижению АЛТ (с нормализацией в 80% случаев) по сравнению с теми участниками, которые пробиотик не принимали [19].

Воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона

Используя 16S рРНК секвенирование, команда F. Imhann et al. обнаружила значительные изменения в составе микробиоты у пациентов с высоким генетическим риском развития болезни Крона (БК) [20]. Эти риски ассоциировались с сокращением популяции *Roseburia*, которые преобразуют короткоцепочечную жирную кислоту (КЦЖК) ацетат в бутират.

В другом исследовании были обнаружены уменьшение численности *Dialister invisus*, некоторых представителей кластера XIVa *Clostridium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* и рост числа *Ruminococcus*

gnavus по сравнению с контрольной группой со схожим пищевым рационом [21]. Указанные виды не принимают участия в метаболизме бутирата, однако вовлечены в процессы деградации муцина. Анализ кишечной микрофлоры у детей с БК выявил положительную корреляцию между степенью тяжести заболевания и преобладанием в кишечной микрофлоре *Pasteurellaceae* (*Haemophilus sp.*), *Veillonellaceae*, *Neisseriaceae* и *Fusobacteriaceae* [22]. Более того, в образцах колоректальной карциномы, которая является поздним осложнением БК, путем секвенирования была обнаружена значительная концентрация *Fusobacterium* [23].

D. Gevers et al., в свою очередь, показали, что можно предсказать индекс будущей активности БК PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index Calculator) в том числе по количеству организмов, ассоциированных с БК, включающих *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium* и *Haemophilus* [22]. Таким образом, были установлены обратная зависимость между числом бактерий рода *Enterobacteriaceae* и индексом тяжести заболевания в перспективе, а также положительная корреляция между числом *Fusobacterium*, *Haemophilus* и величиной названного индекса в настоящее время с величиной этого же индекса в будущем.

Прогноз исхода хирургического лечения БК может зависеть от степени дисбиоза: это подтверждается тем фактом, что у пациентов с ремиссией после хирургической операции наблюдалось большее микробное разнообразие по сравнению с пациентами с рецидивами заболевания [24].

Анализируя геном бактерий у пациентов с БК, S. Huttenhower et al. сгруппировали локусы генов бактерий, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в группы по участию в патогенезе заболевания [25]. Таким образом в микробиоте были обнаружены гены, которые регулируют развитие интестинального барьера, антимикробную активность, аутофагию, функцию бокаловидных клеток, создание активных форм кислорода и пр.

В 2017 г. были опубликованы результаты 16S рРНК секвенирования фекальной микробиоты, полученной из 2045 образцов от пациентов с ВЗК (БК и неспецифический язвенный колит (НЯК)) и без ВЗК из четырех стран (Испания, Бельгия, Соединенное Королевство и Германия) [26]. Так, в испанской когорте у пациентов с БК были более выраженный дисбиоз, меньшая стабильность и меньшее разнообразие микробиоты в сравнении с участниками с НЯК. Немаловажным является факт того, что наличие 8 групп микроорганизмов (*Faecalibacterium*, *Peptostreptococcaceae*, *Anaerostipes*, *Methanobrevibacter*, *Christensenellaceae*, *Collinsella* и, особенно, *Fusobacterium*, и *Escherichia*) оказалось характерным для пациентов с БК; тестирование на выявление данных групп имело высокую чувствительность и специфичность (табл. 1) и позволило разграничивать участников исследования с БК и без него.

Неспецифический язвенный колит

При исследовании пациентов с НЯК определяются увеличение численности бактерий из рода *Bacteroides* [20] и уменьшение популяции *Roseburia* из типа *Firmicutes* по сравнению со здоровой контрольной группой [27]. Последний род обладает бутират-продуцирующей активностью, и известно, что уровень КЦЖК у больных НЯК также снижен [27]. Тем не менее прямой связи между указан-

ными бактериями и уровнем КЦЖК не обнаружено [27]. Вопрос об участии микробиоты в развитии НЯК все еще остается открытым, поскольку косвенное подтверждение роли микрофлоры описано в работе В.Ж. Rembacken: прием пребиотиков с непатогенным штаммом *E. coli* (Nssle 1917) оказал сходный с месалазином эффект в отношении частоты достижения ремиссии и ее длительности [28]. Недавний систематический обзор и метаанализ R.J. Colman et al. выявили, что при пересадке кала ремиссии достигли 45% пациентов [29].

Первичный склерозирующий холангит

Известно, что первичный склерозирующий холангит (ПСХ) ассоциирован с циркулированием aberrантных лимфоцитов и БК, а в их патогенезе принимает участие микробиота [4], что наводит на мысль о ее участии в развитии ПСХ. N.G. Rossen et al. при помощи 16S рРНК секвенирования определили относительное снижение численности некультивированных бактерий из класса *Clostridiales* II, а также общее снижение численности и разнообразия микробиоты у пациентов с ПСХ при сравнении с контролем [30]. Вероятно, с развитием ПСХ могут быть связаны анаэробы: РКИ показало более выраженное снижение алкалинфосфатазы и уменьшение числа баллов по шкале выживаемости New Mayo Risk Score у пациентов, принимающих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) совместно с метронидазолом, по сравнению с пациентами из группы контроля, получающими терапию УДХК + плацебо [31].

Первичный билиарный цирроз печени

Предполагается механизм мимикрии молекул кишечной микробиоты под молекулы митохондрий организма хозяина. Исследования выявили, что инфицирование мышей бактериями *Novosphingobium aromaticivorans*, у которых есть ферменты, сходные по строению с E2-компонентом пируват-дегидрогеназного комплекса (ПДК-E2) мышей, приводило к выработке антител к ПДК-E2, специфичных для первичного билиарного цирроза печени (Mattner J. et al.). Это запускало хроническую Т-клеточную аутоиммунную реакцию против желчных протоков печени.

Неврологические заболевания

Болезнь Паркинсона

Исследования показывают, что болезнь Паркинсона (БП) начинается с нейродегенеративных процессов в дорсальном ядре блуждающего нерва, распространяясь вверх до коры головного мозга [32]. При этом зарегистрированы случаи дегенеративного изменения нервной системы ки-

шечника, соединенного с головным мозгом блуждающим нервом [32]. Наличие данной информации, а также дебют заболевания у некоторых пациентов с гастроинтестинальных симптомов (в частности, с констипации) за многие годы до появления неврологической моторной симптоматики привели к изучению роли микробиоты в патогенезе заболевания [33]. Секвенирование 16S рРНК генов фекальной микрофлоры выявило уменьшение представительства *Prevotellaceae* и увеличение – *Lactobacillaceae*, *Bradyrhizobiaceae* и *Clostridiales*; анализ относительного количества этих 4 семейств с учетом степени выраженности констипации по шкале Векснера привел к получению биомаркера с чувствительностью 66,7% и специфичностью 90,3% [33].

Новые свидетельства связи состава микробиоты с заболеванием были опубликованы в 2017 г.: 16S рРНК секвенирование образцов ДНК из кала 195 пациентов с БП и 130 участников из контрольной группы показало характерный для БП состав фекальной микрофлоры ($P=4 \times 10^{-5}$), при этом было увеличено представительство *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и снижено – *Lachnospiraceae* [34]. Независимые характерные черты состава микробиоты были описаны и для пациентов, принимавших ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы ($P=4 \times 10^{-4}$), антихолинергические препараты ($P=5 \times 10^{-3}$) и, возможно, карбидопу/леводопу ($P=0,05$). При функциональной оценке микробиома исследователи делают акцент на увеличении относительного представительства генов метаболизма ксенобиотиков, особенно пестицидов и гербицидов (например, атразина): известно, что попадание таких веществ в организм увеличивает риск развития БП и запускает гибель дофаминергических клеток у животных [34].

На данный момент существует несколько гипотез, описывающих потенциальное участие микробиоты в развитии **болезни Альцгеймера**. Рассматривается влияние микроорганизмов на нейротрофический фактор мозга (НФМ), который отвечает за развитие и поддержание жизнедеятельности нейронов и количество которого снижено у пациентов с данной патологией: у безмикробных мышей количество НФМ в гиппокампе и коре было снижено и связано с возросшей тревожностью и прогрессирующей когнитивной дисфункцией [35]. S.R. Brenner предполагает участие β -N-метиламино-L-аланина (БМАА), нейротоксина, найденного в головном мозге у пациентов с болезнью Альцгеймера и способного взаимодействовать с NMDA-рецепторами и глутамат-5-рецепторами, а также вызывать оксидативный стресс в нервной системе [36]. Данная молекула продуцируется *Cyanobacteria*, которые в небольшом количестве имеются в составе кишечной микробиоты человека, и автор статьи приводит гипотезу о стимулирующем влиянии заболеваний или неправильного питания на рост *Cyanobacteria*, и, как следствие, увеличении продукции БМАА и инициации нейродегенеративных процессов [36]. Вероятно, бактерии способны продуцировать амилоид, проникающий через кишечную стенку [37]. Это запускает процесс активации NF- κ B, нарушает регуляцию провоспалительной микроРНК-34a, ведет к нарушению экспрессии TREM2 и ослаблению фагоцитоза; это способствует накоплению амилоида А β , лежащего в основе патогенеза заболевания, в структурах головного мозга [37].

В эксперименте Narach et al. на APPPS1 мышцах, имеющих мутацию в гене предшественника человеческого амилоида, было показано, что у безмикробных грызунов

Таблица 1. Значения чувствительности и специфичности тестирования на определение характерного для болезни Крона состава фекальной микробиоты в сравнении с различными группами пациентов (по Pascal V. et al., 2017 (26))

Группа сравнения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Здоровая контрольная группа	80	94
Пациенты с анорексией		94
Пациенты с ВЗК		89
Пациенты с НЯК		91

Аβ-амилоид накапливался в головном мозгу значительно меньше по сравнению с APPPS1 мышами, которые выращивались в обычных условиях; пересадка микробиоты от таких мышей безмикробным грызунам увеличила накопление Аβ-амилоида [38].

Психиатрические заболевания

Расстройства аутистического спектра

Участие микробиоты в патогенезе заболевания предполагает тот факт, что имеется сильная связь тяжести расстройств аутистического спектра (РАС) и выраженности гастроинтестинальных симптомов ($r = 0,59$, $p < 0,001$) [39], а исследование 1513 пациентов в возрасте 20–60 мес. выявило, что у детей с РАС в 6–8 раз чаще появляются метеоризм, обстипация и диарея по сравнению с контролем [40]. Но несмотря на то, что было проведено множество сравнений состава микробиоты у участников с РАС и без, которые показали достоверные изменения, каких-либо характерных черт микрофлоры у пациентов с РАС выявлено не было [41]. Тем не менее изучение фекальных образцов продемонстрировало значительное увеличение КЦЖК (ацетата, бутирата, изобутирата, валериата, изовалериата) и аммиака у детей с РАС по сравнению со здоровой контрольной группой [42], что все же может предполагать участие микроорганизмов в формировании заболевания. Интравентрикулярное введение крысам пропионата привело к формированию аутистического поведения [43], а у детенышей грызунов с пропионат-индуцированным аутизмом были снижены уровни омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, вовлеченных в нейрогенез, передачу нервного сигнала и антиоксидантную защиту [44]. Однако некоторые работы указывают на снижение уровня КЦЖК (ацетата, пропионата, валериата) у пациентов с РАС [39].

Косвенно об участии микробиоты в патогенезе РАС свидетельствует то, что применение антибиотиков в крат-

ковременном периоде [45] и пробиотиков [40] улучшает симптоматику аутизма.

На основании результатов 7 исследований предполагается, что продукты метаболизма микробов могут играть роль биомаркеров в диагностике РАС [46] (табл. 2). Как считают L. Wang et al., это поможет более ранней диагностике РАС, раннему терапевтическому вмешательству и выбору лечения [46].

Шизофрения

T.G. Dinan et al. в обзорной статье обращают внимание на то, что у преждевременно рожденных детей риск развития данного заболевания выше [47]. Они считают, что такие дети часто рождаются путем кесарева сечения, и в их кишечнике увеличено представительство *C. difficile* и снижено – *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, по сравнению с вагинально рожденными пациентами; в то же время *C. difficile*-инфекция была ассоциирована со случаями шизофрении и аутизма [47]. Кроме того, концентрация ГФГПК, продукта метаболизма рода *Clostridium* кишечника, была увеличена в моче у пациентов с острым психотическим приступом шизофрении [48].

По данным исследования В.Р. Jørgensen et al., в котором у грызунов с шизофреноподобным поведением, индуцированным субхроническим введением фенилциклидина, профили микробиоты кишечника коррелировали с уровнем памяти; введение же ампициллина дефицит памяти аннулировало [49].

Повышенная концентрация антител к глютену и бычьему казеину наблюдалась у пациентов с шизофренией во многих работах [50]. В то же время была найдена значительная корреляция между данными антителами и антителами к *Toxoplasma gondii* и *Saccharomyces cerevisiae* [51]. Такие виды инфекции способны вызывать интестинальное воспаление и транслокацию бактерий из кишечника, что может привести к попаданию патогенов в кровь и индукции иммунной реактивности к тканям организма по механизму мимикрии патогенов [50]. Эта гипотеза может пролить свет на участие микробиоты в развитии заболевания, поскольку на аутопсии у 82 пациентов с шизофренией гастроинтестинальное воспаление встречалось в большинстве случаев (энтерит был обнаружен в 88% случаев, колит – в 92% и гастрит – в 50%) [52]. Также было предположено, что положительный эффект антипсихотиков может быть связан с их влиянием на процессы воспаления в ЖКТ, ассоциированного с антителами к *S. cerevisiae* [51].

Активно изучается потенциал воздействия микробиоты на формирование депрессии. В частности, было продемонстрировано влияние пробиотиков на головной мозг: потребление здоровыми женщинами ферментированного молока, содержащего *Bifidobacterium animalis*, подвид *Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis*, подвид *Lactis* в течение 4 нед. привело к изменению активности центров головного мозга, отвечающих за эмоции и чувствительность (уменьшило ответ, связанный с конкретными задачами, в аффективных, соматосенсорных и висцеросенсорных зонах коры) [53].

M. Maes et al., изучив концентрацию IgM и IgA к ЛПС грамотрицательных бактерий у 112 пациентов с депрессией и 28 здоровых добровольцев, пришли к выводу, что у первых уровень антител был увеличен, что может говорить о значении бактериальной транслокации через стенку кишки в патогенезе депрессии [54]. Перемещение ЛПС из

Таблица 2. Потенциальные биомаркеры РАС микробного происхождения (по Wang L. et al., 2014 (46))

Исследование	Основные результаты
Bull G. et al., 2003	У пациентов с РАС были значительно увеличены уровни индол-3-акирилоглицина по сравнению с асимптоматическим контролем
Wang L. et al., 2012	Увеличение содержания КЦЖК (ацетата, бутирата, изобутирата, валериата, изовалериата) и аммиака у детей с РАС по сравнению со здоровой контрольной группой
Adams J. B. et al., 2011	Более низкие уровни КЦЖК (ацетата, пропионата, валериата) по сравнению с контролем
Yap I. K. S. et al., 2010	У пациентов с РАС были ниже концентрации гиппурата, феноацетилглутамина и выше концентрация диметиламина в моче по сравнению с контролем
Altieri L. et al., 2011	Уровни p-крезола в моче были значительно увеличены у пациентов с РАС младше 8 лет
Shaw W., 2010	Более высокая концентрация 3-гидроксифенил-3-гидроксипропионовой кислоты (ГФГПК) в моче у детей с РАС по сравнению с контрольной группой; данный метаболит связан с родом <i>Clostridium</i> кишечника
De Angelis M. et al., 2013	Уровни p-крезола, фенола, 3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола и 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенола были увеличены у пациентов с РАС и атипичным аутизмом

ЖКТ в кровотоке ассоциируется с симптоматикой депрессии, а введение в рацион самкам крыс *Lactobacillus farciminis* привело к снижению стресс-индуцированной проницаемости через кишечную стенку, выраженности эндотоксемии и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) [55], которая тоже участвует в развитии депрессии [56].

Исследование N. Sudo et al. продемонстрировало гиперактивацию ГНС в ответ на стресс у безмикробных мышей [57]. Последующее введение *Bifidobacterium infantis* вызвало обратное развитие реакции ГНС на стресс [58]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах в результате приема исследуемой группой пробиотиков, содержащих *Lactobacillus helveticus* R0052 и *B. longum* R0175, на протяжении 30 дней было показано уменьшение выраженности депрессии и других видов психологического недомогания по шкале HSCL-90 и HADS по сравнению с волонтерами, принимавшими плацебо [59].

Трансплантация кала

Данная методика представляет собой восстановление нормальной микрофлоры кишечника путем приема фекального трансплантата от здорового донора. Доставка образца кала может осуществляться в замороженном виде через назогастральный или колоноскопический зонд, но имеются исследования, показавшие сходную эффективность перорального приема капсул с очищенным и замороженным фекальным инокулятом в лечении диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в сравнении с обозначенными выше способами доставки кала [60]. Систематический обзор N.G. Rossen et al., включающий 45 научных работ, показал эффективность трансплантации кала в лечении некоторых заболеваний (табл. 3) [61].

В 2017 г. Европейская рабочая группа по трансплантации фекальной микробиоты (The European FMT Working Group) выпустила консенсус по условиям выбора донора, способа подготовки фекальной микробиоты и ее трансплантации, отслеживанию побочных эффектов, особенностям подготовки центров трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) [62]. В этом же документе с высоким уровнем доказательности приведены рекомендации для лечения рецидивирующей *Clostridium difficile*-инфекции уме-

ренной и тяжелой степени, в т. ч. резистентных к стандартной терапии форм.

Заключение

Дальнейшие исследования кишечной микробиоты, в т. ч. с использованием самых современных методик, могут помочь лучше понять патогенез множества заболеваний, в т. ч. и тех, которые, казалось бы, мало связаны с микроорганизмами, населяющими кишечник. Это предполагает возможность нахождения новых точек приложения терапии, включая методы, основанные на трансплантации фекальной микробиоты, и методы, изменяющие состав интестинальных микроорганизмов.

Литература

1. Sender R. et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // PLOS Biol. Blackwell Publishing company. 2016. Vol. 14, № 8. P. e1002533.
2. Dubinkina V.B. et al. Metagenomic analysis of taxonomic and functional changes in gut microbiota of patients with alcoholic dependence syndrome // Biomed. Khim. 2015. Vol. 61. № 6. P. 742–749.
3. Leclercq S. et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences. 2014. Vol. 111. № 42. P. E4485–93.
4. Marchesi J.R. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // Gut. 2016. Vol. 65, № 2. P. 330–339.
5. Fouts D.E. et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease // J. Hepatol. 2012. Vol. 56, № 6. P. 1283–1292.
6. Zhang M. et al. Enhanced AMPK phosphorylation contributes to the beneficial effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant on chronic-alcohol-induced fatty liver disease // J. Nutr. Biochem. 2015. Vol. 26, № 4. P. 337–344.
7. Bull-Ottersen L. et al. Metagenomic Analyses of Alcohol Induced Pathogenic Alterations in the Intestinal Microbiome and the Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG Treatment // PLoS One / ed. Heimesaat M.M. Public Library of Science, 2013. Vol. 8, № 1. P. e53028.
8. Kirpich I.A. et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study // Alcohol. 2008. Vol. 42, № 8. P. 675–682.
9. Stadlbauer V. et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis // J. Hepatol. 2008. Vol. 48, № 6. P. 945–951.
10. Qin N. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis // Nature. 2014. Vol. 513, № 7516. P. 59–64.
11. Shalikhani N.V. et al. Specific features of the enteric microbiota composition in patients with alcoholic liver cirrhosis // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87, № 12. P. 59–65.
12. Frazier T.H., DiBaise J.K., McClain C.J. Gut Microbiota, Intestinal Permeability, Obesity-Induced Inflammation, and Liver Injury // J. Parenter. Enter. Nutr. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, 2011. Vol. 35, № 5 (suppl). P. 14S–20S.
13. Leung C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 13, № 7. P. 412–425.
14. Verdum F.J. et al. Novel Evidence for Chronic Exposure to Endotoxin in Human Non-alcoholic Steatohepatitis // J. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 45, № 2. P. 149–152.
15. Bäckhed F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences, 2004. Vol. 101, № 44. P. 15718–15723.

Таблица 3. Эффективность применения калового трансплантата в лечении заболеваний (по Rossen N.G. et al., 2015 (61))

Заболевание	Количество исследований и общее количество участников (n)	Результаты
Диарея, вызванная <i>Clostridium difficile</i>	34 исследования, n=867	Диарея эффективно купировалась при повторной трансплантации кала в 87,8–90,0% случаев
Синдром раздраженного кишечника	1 исследование, n=13	Улучшение симптомов (боль в животе, диспепсия, тошнота, метеоризм, ритм дефекации) в 70% случаев
НЯК	6 исследований, n=106	Ремиссия – от 0 до 68% случаев, а улучшение клинической картины – в 20–92% случаев
Хроническая констипация	1 исследование, n=3	Обратное развитие симптомов – 100% случаев
Метаболический синдром	1 РКИ, n=10	Значительное улучшение чувствительности к глюкозе по сравнению с плацебо (медиана скорости утилизации глюкозы возросла с 26,2 до 45,3 мкмоль/кг/мин, P<0,05)
Болезнь Крона	2 исследования, n=6	Эффективность не доказана
Паучит (резервуарный илеит)*	1 исследование, n=8	Ни один из пациентов не достиг ремиссии

*- воспаление слизистой оболочки илеоанального анастомоза

16. Zhu L. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2013. Vol. 57, № 2. P. 601–609.
17. Nobili V. et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease // *Arch. Dis. Child*. 2009. Vol. 94, № 10. P. 801–805.
18. Putignani L., Alisi A., Nobili V. Pediatric NAFLD: the Future role of Patient-Tailored Probiotics Therapy. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63 Suppl 1. P. S6–8.
19. Vajro P. et al. Probiotics in the treatment of non alcoholic fatty liver disease: Further evidence in obese children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 23, № 1. P. e9–e10.
20. Imhann F. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease // *Gut*. 2016. P. gutjnl-2016-312135.
21. Joossens M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 5. P. 631–637.
22. Gevers D. et al. The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 382–392.
23. Kostic A.D. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. // *Genome Res*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. Vol. 22, № 2. P. 292–298.
24. Zmora N. et al. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, № 1. P. 12–20.
25. Huttenhower C., Kostic A.D., Xavier R.J. Inflammatory Bowel Disease as a Model for Translating the Microbiome // *Immunity*. 2014. Vol. 40, № 6. P. 843–854.
26. Pascal V. et al. A microbial signature for Crohn's disease // *Gut*. 2017. Vol. 66, № 5. P. 813–822.
27. Machiels K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis // *Gut*. 2014. Vol. 63, № 8. P. 1275–1283.
28. Rembacken B. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 354, № 9179. P. 635–639.
29. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Crohn's Colitis*. Oxford University Press, 2014. Vol. 8, № 12. P. 1569–1581.
30. Rossen N.G. et al. The Mucosa-associated Microbiota of PSC Patients is Characterized by Low Diversity and Low Abundance of Uncultured Clostridiales II // *J. Crohn's Colitis*. Oxford University Press, 2015. Vol. 9, № 4. P. 342–348.
31. Färkkilä M. et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: A randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2004. Vol. 40, № 6. P. 1379–1386.
32. Braak H. et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J. Neural Transm.* Springer-Verlag. Vol. 110, № 5. P. 517–536.
33. Scheperjans F. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30, № 3. P. 350–358.
34. Hill-Burns E.M. et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome // *Mov. Disord.* 2017.
35. Hill J.M. et al. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease // *Front. Neurol.* Frontiers, 2014. Vol. 5. P. 43.
36. Brenner S.R. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 80, № 1. P. 103.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике

А.А. Кожевников¹, К.В. Раскина², Е.Ю. Мартынова², к.б.н. А.В. Тяхт³, А.В. Перфильев⁴, член-корр. РАН О.М. Драпкина⁵, член-корр. РАН Д.А. Сычев⁶, И.Р. Фатхутдинов⁴, С.В. Мусиенко³, Д.А. Никогосов³, И.О. Жегулина⁴, Л.Г. Бавыкина⁴, к.м.н. А.В. Каршиева⁴, к.м.н. К.С. Селезнева⁴, к.б.н. Д.Г. Алексеев^{3,7}, к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

⁴ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва

⁵ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁶ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

⁷ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота – это совокупность множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Традиционными функциями микробиоты считаются защитная, пищеварительная, синтетическая, регуляторная и детоксикационная. В настоящее время список функций расширяется и пополняется новыми научными данными. Влияние микробиоты на метаболизм осуществляется путем синтеза определенных веществ, способных проникать через кишечную стенку и изменять функции внутренних органов путем секреции гормонов пищеварительного тракта либо передачей сигналов с помощью нервных путей. Пристальное внимание уделяется короткоцепочечным жирным кислотам, которые также продуцирует кишечная микробиота. Основными представителями являются бутират, ацетат, пропионат. Они участвуют в процессах синтеза более сложных веществ, обеспечивают энергетические потребности различных структур организма, способны взаимодействовать с рецепторами, изменять их чувствительность и влиять на выработку гормонов. Приводятся данные, которые объясняют положительное или отрицательное влияние различных диет на здоровье человека изменениями в микробиоте. Нарушение состава интестинальной микрофлоры приводит к нарушению метаболических процессов и, согласно многочисленным исследованиям, может быть связано с развитием ожирения,

атеросклероза, дислипидемии и сахарного диабета. Влияние микробиоты на процессы старения может быть связано с постепенным уменьшением сахаролитической и увеличением протеолитической активности микроорганизмов, а также влиянием на посттранскрипционную экспрессию генов организма-хозяина. Приводится краткий обзор реального применения и перспектив использования данных о микробиоте, в т. ч. трансплантации фекальной микробиоты, фармакометабономики и наиболее инновационной методики – мультиомиксного анализа микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, КЦЖК, диета, ожирение, атеросклероз, дислипидемия, сахарный диабет, старение, секвенирование, метаболом, трансплантация микробиоты, трансплантация фекальной микробиоты, трансплантация кала, *Clostridium difficile*, фармакометабономика, протеомика, метаболомика, транскриптомика, мультиомиксные анализы, точная медицина, ResistoMap.

Для цитирования: Кожневников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 98–105.

ABSTRACT

The involvement of gut microbiota in the processes of metabolism, aging and perspectives of using available data in real clinical practice

Kozhevnikov A.A.¹, Raskina K.V.², Martynova E.Yu.², Tyakht A.V.³, Perfileyev A.V.⁴, Drapkina O.M.⁵, Sychev D.A.⁶, Fatkhutdinov I.R.⁴, Musienko S.V.³, Nikogosov D.A.³, Zhegulina I.O.⁴, Bavykina L.G.⁴, Karshieva A.V.⁴, Selezneva K.S.⁴, Alekseev D.G.^{3,7}, Poteshkin Yu.E.^{1,4}

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

³«Atlas» biomedical holding company, Moscow

⁴LLC «Atlas Medical Center», Moscow

⁵«National Research Center of Preventive Medicine», Moscow

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁷Novosibirsk State University

Intestinal microbiota is a community of many kinds of microorganisms inhabiting the human intestine. Microbiota is considered to have protective, digestive, synthetic, regulatory and detoxication functions. At present, the list of functions is being expanded and updated with new scientific data. Influence of the microbiota on metabolism is carried out by the synthesis of certain substances that can penetrate through the intestinal wall and change the functions of the internal organs by secretion of the hormones of the digestive tract or by signaling with the help of nerve pathways. Close attention is paid to short-chain fatty acids, which are also produced by intestinal microbiota. The main representatives of short-chain fatty acids are butyrate, acetate and propionate. They participate in the synthesis of more complex substances, provide energy needs for different body structures and are able to interact with receptors, change their sensitivity and influence the production of hormones. The presented scientific data explain the positive and negative effects of various diets on human health caused by changes in the microbiota. Disturbances in the composition of the intestinal microflora lead to the pathologization of metabolic processes and, according to numerous studies, may be associated with the development of obesity, atherosclerosis, dyslipidemia and diabetes mellitus. The influence of microbiota on the aging process can be associated with a gradual decrease in the sugar content and an increase in the proteolytic activity of microorganisms, as well as the influence on the post-transcriptional expression of the host organism genes. The article presents a brief review of the actual application and prospects for the use of data on the microbiota, including fecal microbiota transplantation, pharmacometabonomics, and the most innovative method of multi-omics microbiota analysis.

Key words: microbiota, short chain fatty acids, SCFA, diet, obesity, atherosclerosis, dyslipidemia, diabetes mellitus, aging, sequencing, metabolome, microbiota transplantation, fecal microbiota transplantation, fecal transplantation, *Clostridium difficile*, pharmacometabonomics, proteomics, metabolomics, transcriptomics, multi-omics analyses, precision medicine, ResistoMap.

For citation: Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. The involvement of gut microbiota in the processes of metabolism, aging and perspectives of using available data in real clinical practice // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 98–105.

Введение

Кишечная микробиота (далее – микробиота) – это сообщество множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Они выполняют пищеварительную, защитную, регуляторную, синтетическую и дезинтоксикационную функцию. Имеются научные данные, раскрывающие возможную связь микробиоты с различными заболеваниями человека, в т. ч. с алкоголизмом, алкогольной болезнью печени, циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, различными неврологическими (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и психиатрическими (шизофрения, расстройства аутистического спектра, депрессия) заболеваниями. Настоящий обзор закрывает цикл статей о кишечной микробиоте и ставит своей задачей знакомство читателя с участием микробиоты в нормальных и патологиче-

ских процессах метаболизма человека, процессах старения, а также ознакомление с возможностями реального применения методов терапии и обследования, связанных с кишечным микромиром.

Влияние кишечной микробиоты на метаболизм организма-хозяина

Некоторые вещества, обладающие способностью проникать через кишечный барьер, позволяют бактериям воздействовать на функции внутренних органов. Передача сигнала может осуществляться по нервным волокнам либо путем воздействия на секрецию гормонов пищеварительного тракта [1].

Описана способность лактобацилл метаболизировать аминокислоту триптофан в индол-3 альдегид, который взаимодействует с арилгидрокарбонowymi рецепторами (AHR), расположенными на клетках врожденной иммунной системы [1]. Это приводит к повышению продукции ИЛ-

22. Согласно В. Lamas et al., у мышей с геном CARD9, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), определялся измененный состав микробиоты, не способный синтезировать лиганды АНР [2]. Косвенно неслучайность этой корреляции подтверждается улучшением течения заболевания при пересадке лактобацилл.

Путем деконъюгации бактерии нарушают всасывание желчных кислот в дистальных отделах тонкой кишки. Это может быть важно, поскольку некоторые работы показали активирующее влияние желчных кислот на **фарнезоеид-Х рецептор (FXR)** [1], находящийся на мембране клеток печени и ассоциирующийся с развитием ожирения [3]. Кроме того, образованные вторичные жирные кислоты взаимодействовали с **TGR5** (он же M-BAR – мембранный рецептор жирных кислот), что повышало секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) L-клетками кишечника и улучшало показатели толерантности к глюкозе [4].

Эксперимент по пересадке микробиоты от обычной мыши к безмикробной показал снижение экспрессии **ангиопоэтиноподобного пептида-1** (АППП-1 или **голод-индуцируемый жировой фактор** – ГИЖВ, FIAF), ингибирующего липопротеинлипазу жировой ткани [5]. Вероятно, этим объясняется более быстрый набор веса обычных грызунов по сравнению с безмикробными при одинаковом режиме питания.

Влияние микробиоты на рост детей, которые вскармливались грудным молоком, показано в исследовании M.R. Charbonneau et al., согласно которому прослеживается связь между недостатком олигосахаридов в молоке у матерей и остановкой роста у грудничков [6]. Подтверждение этому авторы находили в восстановлении роста у мышей, колонизированных детской кишечной флорой и потребляющих в дополнение к основной диете необходимое количество молочных олигосахаридов. При этом в контроле (безмикробные мыши) увеличения длины тела не наблюдалось. Этот эффект связывают с нарушениями в оси гормон роста – **инсулиноподобный фактор роста-1** (ИФР-1), которые проявляются сниженными концентрациями ИФР-1 в плазме крови и уменьшением экспрессии ИФР-1 в печени [7].

Изменение стрессового ответа и поведения зависит от различных видов кишечной микрофлоры. Так, наличие энтеропатогенной кишечной палочки (ЕРЕС) ухудшало стрессовую реакцию у мышей, свободных от специфических патогенов (SPF-mice) [8], а прием *Bifidobacterium longum* у грызунов с моделью химически индуцированного колита оказал анксиолитическое действие вследствие активации вагусных путей [9]. Стоит отметить, что по результатам дальнейших исследований не была выявлена связь между изменением поведенческого фенотипа и уровнем циркулирующих цитокинов, серотонина, дофамина, активацией блуждающего нерва [10].

Таблица 1. Функции основных КЦЖК в организме человека

КЦЖК	Функции
Ацетат	Обеспечение синтеза до 30% холестерина или жирных кислот в печени [11]
Пропионат	Участник процесса глюконеогенеза в печени; ингибирует липогенез <i>de novo</i> из ацетата и глюкозы, снижает концентрацию жирных кислот в печени и плазме крови и, возможно, улучшает чувствительность к инсулину [12]
Бутират	Основной источник энергии для колоноцитов, противовоспалительный и противоопухолевый эффект

Микробиота также способна синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), основные представители которых и их функции представлены в таблице 1.

КЦЖК способны связываться с рецепторами G-белка GPR41, приводя к увеличению выработки пептидного гормона PYY L-клетками слизистой кишечника. Эксперимент на лабораторных мышах свидетельствует о том, что в результате этого затормаживалась перистальтика кишечника и увеличивалось поступление энергии из съеденной пищи [13]. По данным работы G. Tolhurst et al., взаимодействие КЦЖК с GPR41 и GPR43 (FFAR2) у мышей повышало выработку ГПП-1 – инкретина, регулирующего аппетит и индуцирующего глюкозозависимое выделение инсулина [14].

Связь микробиоты и нарушения процессов метаболизма

Кишечный микромир как связующее звено между диетой и состоянием здоровья

Прием пищи, наряду с воздействием окружающей среды, географическим положением (например, путешествие в развивающиеся страны), коморбидной патологией, кишечными инфекциями, напряженностью врожденного иммунитета и приемом лекарств оказывает выраженное влияние на состояние кишечной флоры. С помощью 16S рРНК секвенирования были получены данные о заметном изменении в соотношении представителей микробиоты уже с первого дня перемены параметров питания [15]. Однако на протяжении 10 дней эксперимента энтеротип пациентов оставался стабильным. Таким образом, для изменения энтеротипа требуется более длительное изменение режима питания.

Увеличение общего калоража пищи повышало соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* [16]. Обратный эффект наблюдался при уменьшении поступления калорий, в основном в результате коррекции диеты [5]. Имеются данные, согласно которым бактерии, с наличием которых ассоциировано ожирение, индуцируют экспрессию генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов; это может приводить к повышенному потреблению энергетически ценных веществ из рациона [17]. Интересно, что ограничение калорийности диеты приводило к росту числа бактерий, связанных с увеличенной продолжительностью жизни (например, *Lactobacillus*), а также к снижению количества видов, отрицательно коррелирующих с долгожительством у мышей [18].

Было установлено, что повышенное потребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, имеет положительную корреляцию с увеличением числа представителей видов *Bifidobacterium*, *Roseburia* и вида *Eubacterium rectale* [19]. С этим, в свою очередь, связано возрастание синтеза КЦЖК, которым приписывается значительная роль в предотвращении развития колоректального рака [20]. Они подавляют хроническое воспаление, миграцию и инвазию опухолевых клеток, влияют на процессы апоптоза. Кроме того, в исследовании А. Trompette была продемонстрирована защитная роль КЦЖК пропионата в отношении развития аллергических заболеваний легких у мышей, в рационе которых присутствовало большое количество пищевых волокон [21].

Потребление зерновых продуктов (ячменя) коррелировало с увеличением представительства бактерий рода *Prevotella*, защищающих организм от бактериоид-индуциро-

ванного нарушения толерантности к глюкозе [22]. В этой же работе приводится ссылка на результаты метагеномного анализа: на фоне указанной диеты возрастала экспрессия бактериальных генов, кодирующих вовлеченные в метаболизм сахаров ферменты (ксилан 1,4-бета-ксилоксидазу, глюкан эндо-1,3-бета-D-глюкозидазу, глюкан 1,6-альфа-глюкозидазу, лихениназу, целлюлазу). Вероятно, этот феномен и послужил причиной зарегистрированной положительной связи между интенсификацией метаболизма сложных углеводов и повышением представительства *Prevotella*.

Положительное влияние на здоровье оказывает соблюдение средиземноморской диеты. Так, приверженные ей люди, употребляющие достаточное количество фруктов, овощей и бобовых, имеют более высокие уровни КЦЖК, в то время как низкая приверженность ассоциирована с повышением концентрации триметиламинооксида в моче, что коррелирует с возрастанием сердечно-сосудистого риска [23].

Сравнение метаболических показателей здоровых веганов и людей, употребляющих как растительную, так и животную пищу, выявило различия метаболома плазмы, но состав микробиоты был при этом схож [24]. Рацион, основанный на продуктах животного происхождения, ассоциируется с увеличением экспрессии генов бета-лактамазы, усилением биосинтеза витаминов и деградацией полициклических ароматических углеводов (канцерогенных компонентов, образующихся при жарке мяса). При этом, однако, отмечается повышение содержания дезоксихоловой желчной кислоты – продукта жизнедеятельности бактерий кишечника, обладающего канцерогенным действием [25].

Определенный интерес представляют результаты исследования влияния *E. coli* на аппетит: регулярное питание стабилизирует экспоненциальный рост культуры *E. coli* и переводит ее в стационарное состояние, что повышает выработку стационарных белков Ecp и Stat, которые в желудочном тракте стимулируют синтез ГПП-1 и PYY. Интраперитонеальное введение стационарных пептидов в краткосрочной перспективе приводит к снижению количества принимаемой пищи и активирует гены раннего реагирования с-Fos в гипоталамических проопиомеланокортиновых (ПОМК) нейронах; повторные введения таких белков способствуют сокращению объема потребляемой пищи [26].

Ожирение

Среди научных статей можно найти немало количество работ, тем или иным образом пытающихся связать ожирение и изменения в микробиоте. Анализ 154 гомо- и гетерозиготных близнецов, среди которых были люди как с ожирением, так и с нормальным весом, и их матерей, основанный на результатах секвенирования 9,920 полных и 1,937,461 частичных бактериальных 16S рРНК последовательностей, обнаружил снижение филогенетического разнообразия кишечной флоры с редуцированным представителем *Bacteroidetes* и увеличением численности *Actinobacteria* у участников с избыточным весом по сравнению с худыми участниками [27]. Дальнейший анализ 383 различающихся генов микробиоты у двух групп участников показал, что 75% генов, связанных с ожирением, принадлежало *Actinobacteria* (остальные 25% – *Firmicutes*). В то же время 42% генов, ассоциированных с нормальным весом, выявлялись у *Bacteroidetes* [27].

Открываются новые механизмы, включающие кишечную флору в патогенез развития ожирения. Например, увеличение в рационе питания насыщенных жиров ведет к изменениям состава микробиоты и попаданию липополисахарида (ЛПС), главного компонента мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, через кишечный барьер в кровь [1]. С этого момента развивается процесс, получивший название «метаболическая эндотоксемия» [28]. Он включает активацию цитокинов, запускающих пролиферацию предшественников адипоцитов [29], воспаление жировой ткани и нарушение толерантности к глюкозе [28].

Помимо соотношения численности родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, имеются свидетельства о влиянии *Bifidobacterium* на развитие ожирения: их количество было снижено у детей с ожирением 7 лет по сравнению с ровесниками с нормальным весом [30]. Определенные коррективы в эту теорию вносят результаты работы A. Santacruz et al., согласно которым потеря веса у наблюдаемых подростков коррелировала, с одной стороны, с уменьшением численности *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium breve*, а с другой – с увеличением популяции *Bifidobacterium catenulatum* [31]. Это свидетельствует о том, что бактерии разного вида в пределах одного рода способны оказывать разнонаправленное действие на процессы, происходящие в организме, поэтому, по всей видимости, целесообразно проводить исследования с помощью методов, устанавливающих корреляции именно с видом микрофлоры.

Подтверждение участия кишечной микробиоты в развитии ожирения можно обнаружить и в работах о применении пробиотиков. Согласно определению ВОЗ (2001), «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах положительно сказываются на здоровье организма-хозяина» [32]. Проведенное Y. Kadooka et al. рандомизированное контролируемое исследование показало, что прием *Lactobacillus* внутрь коррелирует с уменьшением жировой массы и индекса массы тела (ИМТ) [33]. Похожий эффект был продемонстрирован у детей в течение первых двух лет жизни при приеме пробиотиков *Lactobacillus* матерями во время беременности [34].

Косвенным фактом влияния микробиоты на жизнедеятельность человека является наличие работ об эффектах пребиотиков (это нежизнеспособные компоненты пищи, оказывающие положительное влияние на здоровье человека путем индуцирования изменений в микробиоте). Так, прием препаратов, содержащих олигофруктозу, ведет к значительному уменьшению приема пищи, набора веса и развития жировой массы у грызунов за счет увеличения PYY-1 и ГПП-1 и снижения уровня грелина, в т. ч. благодаря увеличению массы L-клеток кишечника. Этот механизм связывают с действием ацетата [5]: имеются сведения, что ректальные инфузии ацетата способствуют увеличению уровней PYY и ГПП-1 в плазме крови у гиперинсулинемичных пациентов [35].

Учитывая вышеописанные аспекты взаимосвязи микробиоты с метаболическими функциями организма и заболеваниями, можно прийти к выводу, что диета может стать ключевым инструментом положительного влияния на здоровье. Однако, безусловно, сходный режим питания по-разному сказывается на состоянии здоровья разных индивидуумов. Это подтверждает слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) с использованием алго-

ритмов, учитывающих параметры крови, пищевые привычки, антропометрические показатели, физическую активность и состояние микробиоты [36]. По результатам эксперимента были получены более низкие значения постпрандиальной глюкозы и стойкие изменения в кишечной микрофлоре у пациентов, получавших рекомендации в отношении диеты по указанным алгоритмам, по сравнению с контрольной группой, в которой рекомендации по питанию давались диетологом на основании показаний устройств CGMs. Таким образом, принятие в расчет персонального состава микробиоты улучшает индивидуализацию назначаемой диеты, гликемический контроль и соответствующие метаболические последствия [36].

Атеросклероз и дислипидемия

Состав бактериальной флоры может быть ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ряде научных работ в составе атеросклеротических бляшек была обнаружена бактериальная ДНК, причем количество ДНК коррелировало с числом лейкоцитов в бляшке [37]. Такое заключение может говорить о влиянии микрофлоры на выраженность воспалительного процесса в бляшке.

Работа F.H. Karlsson et al. связывает развитие симптоматического атеросклероза (стенотического атеросклеротического поражения сонных артерий, приводящего к цереброваскулярным событиям) с увеличением числа бактерий рода *Collinsella* в кишке [38]. Отмечается, что метагеном этих пациентов включал большое число генов, отвечающих за синтез пептидогликана, который активирует врожденный иммунитет, усиливает функционирование нейтрофилов и запускает воспалительные процессы. При этом в кишечнике пациентов из группы контроля было сравнительно больше представителей *Roseburia* и *Eubacterium*, а также усилена экспрессия генов, вовлеченных в метаболизм жирорастворимых антиоксидантов: ликопина и бета-каротина. Увеличение концентрации ликопина в плазме крови коррелировало со снижением сердечно-сосудистого риска у женщин [39].

Было также выдвинуто предположение о причастности к развитию атеросклероза микробной флоры, метаболизирующей холин и L-карнитин в триметиламин (ТМА), а затем в атерогенный триметиламин-N-оксид (ТМАО) [1]. Это подтверждается тем, что у лиц, принимающих антибиотики, нарушается превращение карнитина в ТМА и в последующем в ТМАО [40]. Роль ТМАО была продемонстрирована в новом исследовании X.S. Li et al. (2017), включившем 530 пациентов с ОКС: повышенные уровни ТМАО ассоциировались с увеличением риска развития основных неблагоприятных сердечных событий (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость реваскуляризации или смерть) в краткосрочной перспективе (30 дней после ОКС: ОШ = 6,30, P<0,01; 6 мес.: ОШ = 5,65, P<0,01), а в долгосрочной являлись предиктором смерти (7-летний период: ОР = 1,81, P<0,05) [41].

Уровни ТМАО оказались выше при энтеротипе 2 (*Prevotella*) по сравнению с энтеротипом 1 (*Bacteroides*) [40]. В то же время был найден структурный аналог холина 3,3-диметил-1-бутанол (ДМБ), который оказывал способен путем связывания с ТМА-лиазами ингибировать продукцию ТМА у полимикробных культур, выделенных из кишечного содержимого и фекалий человека, а также снижать уровень ТМАО у мышей, потребляющих большое количество холина и L-карнитина [42].

Независимое от возраста, пола и генетических факторов влияние микробиоты на обмен липидов продемонстрировано в исследовании J. Fu et al.: согласно результатам работы, до 6% колебаний уровней триглицеридов (ТГ) и до 4% – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) могут быть объяснены изменениями в составе микробиоты [43]. Более того, рискованная модель, учитывающая микробиотические показатели, оказалась способна объяснить до 17,1% колебаний уровней ТГ и до 25,9% – ЛПВП, таким образом, оставив далеко позади менее эффективную модель, которая данных по микробите не включала.

Метаанализ данных, посвященных препаратам *Enterococcus faecium* и *Streptococcus thermophilus*, выявил, что на фоне их краткосрочного приема (4–8 нед.) снижается уровень общего холестерина (ОХС) (-0,22 ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (-0,2 ммоль/л) [44]. Тем не менее до сих пор исследователи приходят к противоречивым заключениям относительно действия пробиотиков на жировой обмен человека [45]. Это может быть связано с недостаточным пониманием механизма влияния отдельных штаммов микроорганизмов на обмен ХС и липидов.

Сахарный диабет

Характерный для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа состав кишечной микробиоты исследован практически досконально, что может позволить лучше понять ее роль в развитии диабета и, возможно, способствовать открытию новых точек для приложения сахароснижающей терапии [46].

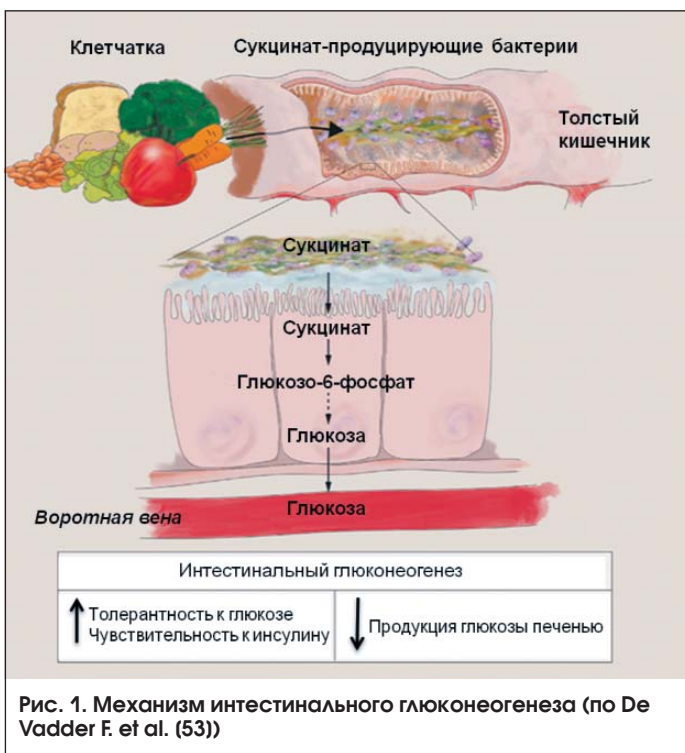
В европейской когорте у пациентов с СД 2-го типа наблюдалось увеличение количества *Lactobacillus*, особенно *L. Gasseri*, что коррелировало с увеличением уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина при продолжительном контроле уровня глюкозы плазмы крови [47]. У этих же пациентов было уменьшено число видов бактерий из рода *Clostridium*, размер популяции которых имеет обратную корреляцию с уровнем глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, C-пептида и ТГ и прямую – с концентрацией адипонектина и ЛПВП в крови. Достоверной связи между численностью видов лактобацилл и клостридий и ИМТ, окружностью талии и соотношения окружности талии к окружности бедер выявлено не было.

Последующее определение метагеномных кластеров (MGC) определило сокращение численности бактерий рода *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* по сравнению с контролем. Они продуцируют большое количество бутирата, который ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и течения СД [47].

16S рРНК секвенирование у 92 пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, предиабетом и СД 2 типа показало увеличение представительства *Firmicutes* и снижение – *Bacteroidetes* у относительно здоровых пациентов; при этом во всех образцах доминировали микроорганизмы вида *Blautia*, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [48]. В последующем произошло разделение пациентов, в рационе которых было большое количество жиров, на группы участников с СД 2-го типа и сохранной толерантностью к глюкозе. Результаты показали, что у пациентов из первой группы представительство *Blautia* было выражено в большей степени по сравнению с людьми из второй группы.

Полногеномное секвенирование 345 добровольцев – этнических китайцев выявило лишь небольшие дисбиотические изменения у пациентов с СД 2-го типа. Однако функциональные микробные анализы также показали достоверно значимое снижение потенциала к производству бутирата у больных СД 2-го типа [49]. В то же время у тех, кто принимал сахароснижающий препарат метформин, наблюдалось увеличение общего количества КЦЖК, особенно пропионата [50]. В этой связи обращает на себя внимание метагеномное исследование K. Forslund et al., предполагающее, что действие метформина частично опосредовано микробиотой [51]. Результаты этой работы свидетельствуют о том, что при приеме метформина значительно увеличивается число микроорганизмов, которые продуцируют бутират и пропионат. Эти молекулы активировали интестинальный глюконеогенез, за счет чего снижались продукция глюкозы печенью и аппетит, замедлялся набор веса. Кроме того, прием метформина сопровождался повышением числа видов бактерий рода *Escherichia* и увеличением экспрессии генов, кодирующих факторы вирулентности и метаболизм газов, что, вероятно, может являться причиной появления нежелательных лекарственных реакций при лечении метформином (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита) [51]. Данная работа также продемонстрировала необходимость отличать изменения в микробиоте, вызванные заболеванием, от изменений, связанных с лечением; такой подход является целесообразным при применении высокоточных прогностических и диагностических тестов, основанных на анализе микробиоты и использующихся в персонализированной медицине для стратификации рисков развития заболеваний в преморбиде.

Опубликованный в 2017 г. метаанализ на основе 11 РКИ (n = 641) показал, что прием пробиотиков пациентами с СД 2-го типа значительно снизил уровни систолического артериального давления (САД) (–3,28 мм рт. ст., 95% ДИ: от –5,38 до –1,18), диастолического артериаль-



ного давления (ДАД) (–2,13 мм рт. ст., 95% ДИ от –4,5 до 0,24), ХС-ЛПНП (–8,32 мг/дл; 95% ДИ от –15,24 до –1,4), ОХС (–12,19 мг/дл; 95% ДИ от –17,62 до –6,75), ТГ (–24,48 мг/дл; 95% ДИ от –33,77 до –11,18) по сравнению с плацебо [52].

Интересен также механизм интестинального глюконеогенеза, описанный на основании данных эксперимента на мышах [53] (рис. 1). Введение раствора [U-14C]-сукцината в яремную вену привело к увеличению концентрации [U-14C]-глюкозы в портальной вене, что предполагает превращение сукцината в глюкозу в стенке кишечника. Тем не менее активность глюкозо-6-фосфатазы тонкой кишки не изменялась, и механизм превращения сукцината в глюкозу остался неясен. При этом у мышей, потребляющих большое количество сукцината с пищей, снизилась активность глюкозо-6-фосфатазы печени, увеличилось накопление глюкозо-6-фосфата и гликогена, и уменьшилась продукция глюкозы печенью. Введение в рацион мышам живой сукцинат-продуцирующей культуры *Prevotella copri* способствовало повышению толерантности к глюкозе и продукции инсулина.

Роль микробиоты в процессах старения человека

В опубликованной в 2010 г. работе E. Biagi et al. была изучена связь количества прожитых лет с составом кишечной флоры [54]. Так, у пациентов в возрасте более 100 лет определялось изменение качественного состава *Firmicutes*, возросла доля *Proteobacteria*, в т. ч. и оппортунистических провоспалительных видов. При этом у молодых взрослых и у 70-летних состав микробиоты был достаточно схож. Функциональные изменения кишечной микробной флоры смогли проследить S. Rampelli et al. с помощью полногеномного секвенирования, после чего пришли к выводу о том, что с возрастом увеличивается потеря генов, вовлеченных в синтез КЦЖК, снижается сахаролитическая и возрастает протеолитическая активность [55]. Также 166 значительно коррелирующих с возрастом бактериальных генов были определены как маркеры длительной жизни. Прямое воздействие на геном человека связывают с влиянием микробиоты на микроРНК (одноцепочечная некодирующая молекула РНК), которая изменяет стабильность мРНК и подавляет на ней процессы трансляции. Это позволило бактериям пищеварительного тракта оказывать воздействие на посттранскрипционную экспрессию генов организма-хозяина [56].

Исследования на старожилках деревни Бама (провинция Гуанси, Китай) показали возможную связь длительной жизни с бифидобактериями: по сравнению с контрольной группой в возрасте 80–99 лет у жителей Бамы в возрасте 100–108 лет выявлены достоверно более высокие уровни *Bifidobacterium*, в т. ч. *B. minimum*, *B. saecularum*, *B. pullosum*, *B. gallinarum*, *B. mongoliense*, которые у представителей «молодого» контроля отсутствовали [57]. Стоит отметить, что обычно у пожилых людей представительство *Bifidobacterium* снижается [57]. Пересадка мышам экзополисахаридов *B. animalis* RH, выделенных из фекалий жителей Бамы, значительно повышала активность супероксиддисмутазы, каталазы и общей антиоксидантной активности плазмы крови и глутатиона в печени, а также снижала накопление липофусцина в головном мозге [59]. Похожие результаты, указывающие на повышение антиоксидантной активности и уменьшение отложения липофусцина, были получены при пересадке как компонентов, так и целых интактных *B. animalis* от долгоживущих [60].

Использование данных о кишечной микробиоте в реальной клинической практике и персонализированной медицине

В 2017 г. был выпущен консенсус Европейской рабочей группы по трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) (The European FMT Working Group), в котором ТФМ была рекомендована для лечения рецидивирующей инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, умеренной и тяжелой степени, а также резистентных к стандартной терапии форм (уровень рекомендаций: высокий) [61]. Были также разработаны условия выбора донора (на основе данных анамнеза, необходимых анализов), способа подготовки и доставки трансплантата, особенности мониторинга побочных эффектов и необходимой подготовки центров ТФМ. Глобальное руководство по пробиотикам и пребиотикам Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO) от 2011 г. описывает эффективность применения пробиотиков в лечении и профилактике острой диареи, в т. ч. и антибиотик-ассоциированной, лечении аллергической экземы, неспецифического язвенного колита (НЯК) (эффективность *E. coli Nissle* эквивалентна таковой месалазина), профилактике паучита [62]. Там же указано, что пробиотики улучшают переваривание лактозы у пациентов с лактазной недостаточностью и тем самым улучшают течение заболевания, а синбиотики (комбинация пробиотиков и пребиотиков) – уменьшают проявления печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени.

Новые данные о микробиоте открывают широкие перспективы в персонализированной медицине. J.E. Nov и M. Trøseid в своей статье рассуждают о возможностях применения фармакомикробиотики, изучающей влияние микрофлоры кишечника на лекарственные средства (например, *Eggerthella lenta* инактивирует 10% дигоксина), а определение индивидуального состава микробиоты может помочь более точному лечению пациентов с атеросклерозом [63].

В 2006 г. T.A. Clayton et al. был предложен термин «фармакометабономика» [64]. Этот метод подразумевает использование хемометрики и профилей метаболитов в биологических жидкостях организма до начала терапии (т. е. базовых) для предсказания исходов медикаментозной терапии. Фармакометабономика была использована в исследовании на двух группах крыс, которые потребляли соответственно стрептозоцин и богатую жирами пищу, и лишь у некоторых из животных развились ожирение и стрептозоцин-индуцированная гипергликемия; описываемый феномен был ассоциирован с разницей в базовых профилях метаболитов в моче, которые, в свою очередь, связаны с метаболизмом микробиоты [65].

N. Zmora et al. в обзорной статье предполагают, что данные, полученные при анализе микробиоты, могут оказаться состоятельнее в персонализированных моделях стратификации риска развития заболеваний, которые будут применяться в клинической практике, нежели метагеномика, метаболомика, метатранскриптомика и метапротеомика [66].

В клиническую практику активно внедряются так называемые **мультиомиксные анализы микробиоты**, включающие в себя некоторое количество «омиков» (геномику, транскриптомику, метаболомику и протеомику и пр.) [63]. В качестве примера можно привести омиксное исследование крови 54-летнего пациента N., находившегося под наблюдением R. Chen et al. на протяжении 14 мес., которое

выявило повышенный риск развития СД (при этом участник не являлся курильщиком, ИМТ не превышал 23,9 кг/м² за период исследования, а уровень глюкозы оставался нормальным в первой части исследования). В дальнейшем были зарегистрированы повышенные значения уровня глюкозы крови во время вирусной инфекции, а на 369-й день исследования было определено значение HbA1c=6,7%, что подтвердило наличие СД у пациента [67]. Данная статья позволяет предположить высокую ценность метода как инструмента персонализированной медицины, поскольку объединение данных, полученных разными способами, в одном методе повышает его диагностическую предсказательную силу.

Широкое внедрение интернет-технологий во врачебную практику не обошло стороной и работу с кишечной микробиотой. Так был создан ResistoMap – веб-интерфейс, визуализирующий наличие генетических детерминант, которые определяют резистентность человеческой микробиоты к антибиотикам, биоцидам или тяжелым металлам [68]. Согласно утверждению авторов, ресурс охватывает более 1500 метагеномов кишечника как больных, так и здоровых людей по всему миру.

В настоящее время проводится II фаза исследования HMP – The Integrative Human Microbiome Project (iHMP). Она посвящена изучению влияния микробиома на организм людей с ВЗК и СД, рожденных недоношенными [69]. Анализ будет проводиться при помощи мультиомиксных методов, включающих 16S рПНК секвенирование, полногеномное секвенирование, метаболомику, интерактомику и пр. [69].

Заключение

Приведенные выше сведения лишь в некоторой степени обозначают роль микроорганизмов в поддержании здоровья человека и развитии заболеваний. Состав и функции микробиоты изменяются под влиянием диеты, приема лекарств, хирургических вмешательств, находятся под контролем иммунной системы.

Изучение последовательности нуклеотидов, кодирующих различные белки, дает возможность создания генно-модифицированных микроорганизмов, своеобразного «биореактора в таблетке», способного внутрикишечно продуцировать вещества, необходимые конкретному организму-хозяину. Ускорению этого процесса может существенно способствовать внедрение в широкую клиническую практику мобильных и относительно дешевых систем секвенирования.

Дальнейшее изучение населяющих кишечник бактерий поможет лучше определить их роль в общем метаболизме, сформировать более точное представление о патогенезе ряда заболеваний, а также стать основой для разработки методик лечения в рамках концепции точной медицины.

Литература

1. Schroeder B.O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease // Nat. Med. 2016. Vol. 22, № 10. P. 1079–1089.
2. Lamas B. et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. // Nat. Med. 2016. Vol. 22, № 6. P. 598–605.
3. Li F. et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity // Nat. Commun. Nature Publishing Group, 2013. Vol. 4. P. 848–854.
4. Thomas C. et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis // Cell Metab. 2009. Vol. 10, № 3. P. 167–177.

5. Delzenne N.M., Cani P.D. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition // *Annu. Rev. Nutr. Annual Reviews*. 2011. Vol. 31, № 1. P. 15–31.
6. Charbonneau M.R. et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition // *Cell*. 2016. Vol. 164, № 5. P. 859–871.
7. Schwarzer M. et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition // *Science*. 2016. Vol. 351, № 6275. P. 854–857
8. Sudo N. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice // *J. Physiol. Blackwell Science Ltd*, 2004. Vol. 558, № 1. P. 263–275.
9. Bercik P. et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication // *Neurogastroenterol. Motil. Blackwell Publishing Ltd*, 2011. Vol. 23, № 12. P. 1132–1139.
10. Bercik P. et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, № 2. P. 599–609.e3.
11. Leung C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 13, № 7. P. 412–425.
12. Al-Lahham S.H. et al. Biological effects of propionic acid in humans: metabolism, potential applications and underlying mechanisms // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010. Vol. 1801, № 11. P. 1175–1183.
13. Samuel B.S. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences*, 2008. Vol. 105, № 43. P. 16767–16772.
14. Tolhurst G. et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2 // *Diabetes*. 2012. Vol. 61, № 2.
15. Wu G.D. et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes // *Science*. 2011. Vol. 334, P.105–108.
16. Mathur R., Barlow G.M. Obesity and the microbiome // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. Informa Healthcare*, 2015. Vol. 9, № 8. P. 1087–1099.
17. John G.K., Mullin G.E. The Gut Microbiome and Obesity // *Curr. Oncol. Rep. Springer US*, 2016. Vol. 18, № 7. P. 45.
18. Zhang C. et al. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2013. Vol. 4. P. 2163.
19. David L.A. et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales // *Genome Biol.* 2014. Vol. 15, № 7. P. R89.
20. Zeng H., Lazarova D.L., Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. // *World J. Gastrointest. Oncol. Baishideng Publishing Group Inc*, 2014. Vol. 6, № 2. P. 41–51.
21. Trompette A. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20, № 2. P. 159–166.
22. Kovatcheva-Datchary P. et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella* // *Cell Metab.* 2015. Vol. 22, № 6. P. 971–982.
23. De Filippis F. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome // *Gut*. 2016. Vol. 65, № 11. P. 1812–1821.
24. Wu G.D. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production // *Gut*. 2016. Vol. 65, № 1. P. 63–72.
25. David L.A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. // *Nature*. 2014. Vol. 505, № 7484. P. 559–563.
26. Breston J. et al. Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23, № 2. P. 324–334.
27. Turnbaugh P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature. NIH Public Access*, 2009. Vol. 457, № 7228. P. 480–484.
28. Cani P.D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance // *Diabetes*. 2007. Vol. 56 (7). P. 1761–1772.
29. Luche E. et al. Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14-dependent mechanism // *Mol. Metab.* 2013. Vol. 2, № 3. P. 281–291.
30. Kalliomäki M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. // *Am. J. Clin. Nutr. American Society for Nutrition*, 2008. Vol. 87, № 3. P. 534–538.
31. Santacruz A. et al. Interplay Between Weight Loss and Gut Microbiota Composition in Overweight Adolescents // *Obesity. Blackwell Publishing Ltd*, 2009. Vol. 17, № 10. P. 1906–1915.
32. Joint F. WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria // *C rdoaba, Argentina*. Oct. 2001.
33. Kadooka Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 64, № 6. P. 636–643.
34. Luoto R. et al. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // *Int. J. Obes. Nature Publishing Group*, 2010. Vol. 34, № 10. P. 1531–1537.
35. Freeland K.R., Wolever T.M.S. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 103, № 3. P. 460.
36. Zeevi D. et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses // *Cell*. 2015. Vol. 163, № 5. P. 1079–1094.
37. Koren O. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences*, 2011. Supplement 1. P. 4592–4598.
38. Karlsson F.H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2012. Vol. 3. P. 1245.
39. Sesso H.D. et al. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women // *Am. J. Clin. Nutr. American Society for Nutrition*, 2004. Vol. 79, № 1. P. 47–53.
40. Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med. NIH Public Access*, 2013. Vol. 19, № 5. P. 576–585.
41. Li X.S. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors // *Eur. Heart J. Oxford University Press*, 2017. Vol. 66, suppl. P. ehw582.
42. Wang Z. et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis // *Cell*. 2015. Vol. 163, № 7. P. 1585–1595.
43. Fu J. et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117, № 9. P. 817–824.
44. Agerholm-Larsen L. et al. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 54. P. 856–860.
45. Tuohy K.M., Fava F., Viola R. “The way to a man’s heart is through his gut microbiota”—dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk. // *Proc. Nutr. Soc.* 2014. Vol. 73, № 2. P. 172–185.
46. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship // *Gut*. 2014. Vol. 63, № 9. P. 1513–1521.
47. Karlsson F.H. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control // *Nature*. 2013. Vol. 498, № 7452. P. 99–103.
48. Egshatyan L. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. // *Endocr. Connect. European Society of Endocrinology*, 2016. Vol. 5, № 1. P. 1–9.
49. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. // *Nature*. 2012. Vol. 490, № 7418. P. 55–60.
50. Zhernakova A. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity // *Science*. 2016. Vol. 352, № 6285. P. 565–569.
51. Forslund K. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // *Nature. Europe PMC Funders*, 2015. Vol. 528, № 7581. P. 262–266.
52. Hendijani F., Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr.* 2017. P. 1–10.
53. De Vadder F. et al. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis // *Cell Metabolism*. 2016. Vol. 24, № 1. P. 151–157.
54. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention // *Ageing Res. Rev.* 2017. Vol. 35. P. 36–45.
55. Rampelli S. et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing // *Ageing (Albany, NY)*. 2013. Vol. 5, № 12. P. 902–912.
56. Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. Gut Microbiota, Host Gene Expression, and Aging // *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48. P. S28–S31.
57. Wang F. et al. Qualitative and Semiquantitative Analysis of Fecal *Bifidobacterium* Species in Centenarians Living in Bama, Guangxi, China // *Curr. Microbiol. Springer US*, 2015. Vol. 71, № 1. P. 143–149.
58. Egshatyan L.V. et al. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle // *Obe. Metab.* 2015. Vol. 12, № 2. P. 3.
59. Xu R., Shang N., Li P. In vitro and in vivo antioxidant activity of exopolysaccharide fractions from *Bifidobacterium animalis* RH // *Anaerobe*. 2011. Vol. 17, № 5. P. 226–231.
60. Shen Q., Shang N., Li P. In Vitro and In Vivo Antioxidant Activity of *Bifidobacterium animalis* 01 Isolated from Centenarians // *Curr. Microbiol. Springer-Verlag*, 2011. Vol. 62, № 4. P. 1097–1103.
61. Cammarota G. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut*. 2017. Vol. 66, № 4. P. 569–580.
62. Guarner F. et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011 // *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46, № 6. P. 468–481.
63. Hov J.E.R., Trøseid M. Personalised medicine targeting the gut microbiota? // *Tidsskr. Den Nor. legeförening*. 2015. Vol. 135, № 7. P. 624–624.
64. Clayton T.A. et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment // *Nature. Nature Publishing Group*, 2006. Vol. 440, № 7087. P. 1073–1077.
65. Jia W. et al. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting // *Nat. Rev. Drug Discov. Nature Publishing Group*, 2008. Vol. 7, № 2. P. 123–129.
66. Zmora N. et al. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, № 1. P. 12–20.
67. Chen R. et al. Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes // *Cell*. 2012. Vol. 148, № 6. P. 1293–1307.
68. Yarygin K. et al. ResistoMap - online visualization of human gut microbiota antibiotic resistome // *bioRxiv*. 2016.
69. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 16, № 3. P. 276–289.

Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции

В Москве 13 сентября 2017 г. состоялся круглый стол по теме «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции», который был инициирован компанией «Штада». С докладами выступили: Л.Б. Лазебник, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова; Б.А. Шендеров, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского; М.Д. Ардатская, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) (бывш. Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ)) Управления делами Президента РФ (УДП РФ).



Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции»

Прежде всего выступающие продемонстрировали данные об эпидемиологии ожирения. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост доли людей с избыточной массой тела в развитых и цивилизованных странах, причиной которого многие специалисты считают нездоровый образ жизни: малоподвижность и переедание. По статистике, в Российской Федерации избыточная масса тела наблюдается у 25–30% населения, ожирение – у 20%. Еще большую обеспокоенность вызывает тот факт, что избыточный вес регистрируется и у детей, при этом 30–50% из них страдают ожирением и во взрослом возрасте. Избыточная масса тела – это фактор риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых занимает ведущее место в большинстве стран мира.

Но действительно ли корень данной проблемы лежит в неправильном образе жизни? Или есть другие, скрытые причины? По мнению экспертов, основная причина кроется в дисбалансе микрофлоры кишечника – нормальной человеческой микрофлоры, которая имеет важнейшее биологическое значение для регулирования обмена веществ в организме, для поддержки иммунитета, а также напрямую влияющая на высшую нервную систему.

Л.Б. Лазебник в своем выступлении напомнил о том, что на здоровье человека влияет огромное множество факторов – начиная от характера родоразрешения, грудного или искусственного вскармливания, перенесенных заболеваний, принципов питания, физических нагрузок и заканчивая возрастом человека, принимаемыми лекарственными средствами, регионом проживания и многими дру-

гими. И все эти факторы также влияют на микробиоту кишечника.

Известно, что микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека – это самостоятельная экосистема, в функции которой входят не только метаболические процессы, производство жизненно важных веществ, но и способность сохранять колонизационную резистентность, а также играть важную роль в профилактике инфекций.

В соответствии со своими питательными потребностями микроорганизмы занимают определенные экологические ниши в различных отделах пищеварительного тракта. Таким образом они избегают конкуренции за пищевые ресурсы, а также получают возможность вступать в симбиотные отношения, обмениваясь при этом метаболитами и сигнальными молекулами. Такое огромное число видов микроорганизмов не могло бы иначе сосуществовать на ограниченном пространстве, а привело бы к «конкурентному исключению». Микробиота каждого человека отличается от микробиоты другого индивидуума на родовом, видовом и штаммовом уровнях. Нормальная микробиота человека оказывает влияние практически на все жизненно важные процессы и функции организма. Клетки микробиоты по сравнению с клетками самого организма человека значительно более многочисленны. То есть человеческий организм и организм любого живого существа – это надорганизм, система, которая по протяженности своей, сложности и многим другим параметрам мало отличается от космоса. Микроорганизмы в нашем ЖКТ живут в соответствии со своими предпочтениями, они имеют свои границы проживания, как бы государственные взаимоотношения, и если посмотреть на их расположение, то это похоже на политическую карту мира. Если кто-то попадает не на свое поле, его просто уничтожают. И если микроорганизмы начинают размножаться не на своем поле, то это предпосылка к развитию заболевания. Недавно учеными была предложена ось взаимодействия между кишечной микробиотой и мозгом. Коммуникация в данной оси происходит посредством нейрогуморальных и иммунно-эндокринных механизмов. Проще говоря, если есть проблема в кишечнике, значит, имеются и неврологические расстройства. Сейчас, наконец, доказано, что депрессия тоже имеет прямую



Л.Б. Лазебник, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

связь с ЖКТ. И даже выделены микроорганизмы, которые снижают депрессию и успешно борются с ее проявлениями. Доказанным считается, что в результате дисбиозов развиваются: аутизм, депрессия, тревожные расстройства, астма, атопическая астма, ишемическая и гипертоническая болезни, заболевания периферических сосудов, заболевания кишечника, раковые заболевания, заболевания желчных путей и метаболические нарушения. Все соматические болезни, по большому счету, – это результат дисбиозов. Согласно данным исследований, уходящих к трудам 1907 г. первооткрывателя фагоцитарной теории иммунитета Ильи Мечникова, причины возникновения атеросклероза тоже следует искать в кишечнике. В 2013 г. официально было признано: атеросклероз – это результат дисбактериоза.

Оратор отметил, что о формировании и сохранении здоровой микробиоты стоит заботиться еще на этапе внутриутробного развития человека. Вот почему необходимо говорить о микробиоте матери и ребенка. Во-первых, крайне важно, каким путем появляется ребенок на свет: естественным или искусственным. Когда ребенок рождается естественным образом, он проходит через родовые пути, получая всю микробиоту матери. При извлечении ребенка путем кесарева сечения этот механизм нарушается, он не получает необходимой совокупности бактерий. Во-вторых, если ребенок находится на грудном вскармливании, то он также получает материнскую микробиоту вместе с этим ценнейшим продуктом, в т. ч. и бактерию бифидум. Конечно, очень многое ребенок получает при физическом контакте с матерью, потому что кожа человека тоже является носителем микрофлоры. Но основное – при прохождении через родовые пути и с материнским молоком. Отсюда следует, что любой дисбаланс в микробиоте женщины ухудшает самочувствие ребенка. Поэтому профилактику дисбактериоза следует начинать еще до рождения. Во время беременности стоит отказаться от неразрешенных к применению лекарств, особенно антибиотиков. «Очень важно рациональное питание, однако при нарушении микрофлоры далеко не все питательные вещества усваиваются в том объеме, какой необходим для закладки тканей, правильного формирования скелета и других систем эмбриона. Поэтому желательнее еще до беременности избавиться от хронических очагов инфекции, в том числе и в пищеварительной системе», – подчеркнул эксперт.



Б.А. Шендеров, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

Б.А. Шендеров был полностью согласен со своим коллегой и говорил о том, что врачи и ученые должны полностью менять представления о микробиоте, и о том, что и как на нее воздействует. Он привел следующий пример: «Тело человека – это всего каких-то 200 видов тканей: кожа, волосы, ногти, а микробов, содержащихся в организме человека, – более 10 тысяч различных видов. Геном человека – 25 тысяч генов, геном микробов – более 10 миллионов генов». Необходимо понимать, что микрофлора человеческого тела имеет колоссальный

объем информации, который ученым еще предстоит научиться использовать. Главная роль микроорганизмов, которые находятся в ЖКТ человека, – пищеварительная. Но что это значит с точки зрения современных представлений о метаболизме? Человек ежедневно нуждается не менее чем в 20 тысячах различных микронутриентов, это не только белки, жиры, углеводы и витамины, как принято считать, но и огромное количество различных биологически активных соединений. При этом 80% населения получают всего около 20 видов различных типов пищевого сырья. Это 5–7 видов мяса и всего 15–20 видов растений. Человек выживает в таких условиях только потому, что микробиота, перерабатывая данный минимум, снабжает организм всем необходимым. Все жидкие среды и все, что нужно для поддержания гомеостаза, вырабатывается микробиотой. Результат ее деятельности – около 400–500 г эндогенного сырья каждый день. За миллион лет совместной жизни микробы и человеческий организм научились отбирать необходимые пищевые нутриенты и «выдавать» макроорганизму только то, в чем он нуждается. Еще один наглядный пример избирательной функции микробиоты – отбор необходимых изотопов воды. Ведь вода – это 45 молекул, различных по изотопному составу. Человек нуждается в воде определенного изотопного состава, и отбором нужных изотопов также занимаются микроорганизмы.

Пищеварительная функция микроорганизмов исключительно важна. Если она нарушается, то организм лишается того необходимого набора микронутриентов, которые ему необходимы. Помимо пищеварительной функции микробиота выполняет роль синтеза всевозможных субстанций. Все ткани и все процессы в организме так или иначе связаны с работой микробиоты. К сожалению, в последнее время микробиота все больше разрушается. Мало того, что за 100–150 лет кардинально изменился пищевой рацион человека, – за последние 50 лет под воздействием различных негативных факторов изменился и состав микробиоты. Среди факторов и агентов, вызывающих дисбаланс микробной экологии человека, Б.А. Шендеров назвал нарушение вертикального и горизонтального переноса микрофлоры у детей раннего возраста, искусственное питание младенцев; прием антибиотиков, антисептических, антигистаминных, противоопухолевых лекарственных средств, антидепрессантов. Голодание или, наоборот, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон также ставят микрофлору кишечника под удар, наравне с технологическими пищевыми добавками (к которым относятся эмульгаторы, карбометилцеллюлоза, полисорбат). Индустриальные загрязнители окружающей среды, пестициды, радиация, другие стрессовые ситуации (длительная биоизоляция, операционные вмешательства, инфекции и т. д.) – список причин дисбаланса микробной экологии человека можно продолжать бесконечно.

Обрисовав в общем и целом проблему, спикеры перешли к основополагающему вопросу дискуссии: чем и как можно помочь микробиоте сохранить свое постоянство в условиях постоянно меняющейся среды? Исследования, проведенные в последние годы, показывают положительную роль пробиотиков в комплексной терапии многих заболеваний ЖКТ, а также иных заболеваний, о которых говорилось выше. Но механизм действия пробиотиков на молекулярном уровне вызывает у специалистов все еще

много вопросов. Сегодня происходит концептуальный пересмотр представлений о пробиотиках. Им на смену приходит новое поколение биотиков – метабиотики, важнейшей составляющей которых являются клеточные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы пробиотических культур.

Выступавшие коснулись темы классификации продуктов, применяемых для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Их можно подразделить на 3 основные группы: пробиотики, пребиотики (синбиотики) и метабиотики (рис. 1). К пробиотикам относят средства, содержащие либо монокультуру микроорганизмов, либо их комбинацию (симбиотики). Пробиотики – это живые микроорганизмы, оказывающие при естественном способе введения благоприятное действие на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса. В лечебных препаратах – пробиотиках и пищевых (пробиотических) продуктах, как правило, используются бифидобактерии, лактобациллы, лактококки, кишечная палочка, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии, грибы-сахаромицеты. Но на сегодняшний день концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников.

К пребиотикам следует отнести препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, которые не перевариваются в кишечнике, но способны оказывать позитивное действие на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника. Основными представителями этой группы препаратов являются: олиго- и полисахариды натурального происхождения (например, пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (в частности, инулин), трав (псилиум); дисахариды искусственного происхождения (лактозула), парааминобензойная кислота, лизоцим, кальция пантотенат.

Прежде чем говорить о метабиотиках, стоит отметить, что применение пробиотиков на протяжении более чем 50 лет показало: они являются безопасными и полезными, однако до сих пор не определено оптимальное количество бактерий, необходимое для получения пробиотического эффекта; не существует единого для всех пробиотиков механизма действия. Кроме того, положительный эффект от применения пробиотиков может быть кратковременным, отсутствовать или быть недостаточно определенным. Эти и другие аспекты данной проблемы заставляют исследователей посмотреть на нее под другим углом, а именно прийти к решению вопроса, используя новый класс продуктов – метабиотики.

Метабиотики – это препараты, содержащие продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Б.А. Шендеров сформулировал определение данной группы веществ так: «Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью эндогенной микробиоты организма-хозяина». Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные

и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биоценозе микроорганизмов тех или иных видов. В связи с этим Б.А. Шендеров заметил: «Я считаю, что правильный путь – это использование собственной микробиоты для каждого человека. В соответствующем возрасте, например в 4 года, нужно брать у каждого человека микробиоту и помещать ее, допустим, в жидкий азот. И при необходимости человек будет иметь возможность брать свою нормальную микробиоту и создавать нормальную микрофлору. Почему мы теперь с подозрением относимся к пробиотикам? Потому что пробиотики – это живые микроорганизмы, бактерии, которые есть в йогуртах и ряженке, должны быть не животного происхождения, а человеческого».



М.Д. Ардатская, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

М.Д. Ардатская предложила рассмотреть обсуждаемую проблему с точки зрения пациента и врача, которому предстоит назначить необходимую терапию. Все чаще врачи сталкиваются с проблемой лечения дисбактериоза. По отраслевому стандарту дисбактериоз представляет собой клинико-лабораторный синдром, заключающийся в изменении количественного и качественного состава микрофлоры, с последующим развитием кишечных и иммунологических расстройств. Поэтому специалисты рассматривают нарушение микробиоценоза как вто-

ричную патологию у людей состоявшихся, взрослых, и считают это не нозологией, а следствием какого-то имеющегося заболевания, которое очень часто врачами не распознается. У детей в большей степени виден вклад нормальной микрофлоры в становление организма, а измененной микробиоты – в развитие нарушений. И микробиота, и ее изменения прочно вошли в понимание развития патологии. Римский консенсус IV пересмотра постановил, что на все функциональные расстройства следует смотреть как на расстройства взаимодействия между ЖКТ и мозгом. Это та самая ось «мозг – ЖКТ», основными «китами» взаимодействия между которыми являются: расстройство моторики, нарушение чувствительности, повреждение слизистой, повреждение микробиоты ЖКТ и повреждение в процессах центральной нервной системы (ЦНС). Более того, микробиота – это и есть основной «кит», на котором формируются и базируются все остальные группы расстройств. Из всех пациентов с функциональными расстройствами наибольшую часть занимают пациенты врачей-гастроэнтерологов. Стоит только убедиться, насколько, например, распространен синдром раздраженного кишечника (СРК). Чаще всего СРК – это последствие кишечной инфекции. У клиницистов всегда возникает вопрос относительно ведения этих пациентов. Исходя из рекомендаций Римского консенсуса IV пересмотра, диарею следует лечить лоперамидом, диетой, в т. ч. безглютеновой, пробиотиками, причем теми, которые, к сожалению, в РФ не зарегистрированы, а также антибио-

тиками широкого спектра действия с минимальным эффектом воздействия на собственную микрофлору. Но никогда не стоит забывать, что это все равно антибиотики!

Для лечения абдоминальной боли используются миотропные спазмолитики и средства, которые воздействуют на психоэмоциональную сферу (ингибиторы обратного захвата серотонина или трициклические антидепрессанты). А другие препараты не зарегистрированы в РФ. Причем М.Д. Ардатская обратила внимание на эффективность спазмолитиков: она не превышает 50–60% в лечении данной когорты пациентов.

К чему стоит присмотреться внимательнее – к применению метабиотиков в лечении данной патологии. Ведь сегодня метабиотическая терапия обсуждается уже в рамках такого высокого сообщества, как Римский консенсус. В его рекомендациях – применение метабиотиков для снижения висцеральной гиперчувствительности: это начало метабиотической терапии.

Большие надежды возлагают специалисты на метабиотики в терапии антибиотико-ассоциированных диарей. Это

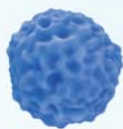


крайне актуальная проблема на сегодняшний день. Данная патология имеет разную степень выраженности: от легкой формы течения до тяжелой формы псевдомембранозного колита. Постантибиотиковая диарея может длиться до месяца и даже до 3-х месяцев после отмены антибактериального препарата. Во время проведения антибактериальной терапии и после отмены антибиотика требуется профилактика развития этого грозного осложнения. Данная проблема особенно остро стоит в группе малолетних или, наоборот, пожилых пациентов, а также пациентов с сопутствующей патологией или имеющих многочисленные подобные эпизоды. В таких ситуациях врачу всегда придется решать, что назначать: пробиотик, метабиотик, в какой дозе? Данные вопросы не решены на уровне четких, конкретных рекомендаций. А ведь это группы риска – они требуют обязательных стандартов профилактики осложнений антибиотико-ассоциированных диарей. Метабиотики, по мнению спикера, могли бы стать хорошим решением данной проблемы. И шаги в этом направлении уже делаются, причем на высоком международном уровне. Как класс метабиотиков выделены в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации, в определениях Экспертного комитета ФАО и ВОЗ еще в 2008 г.

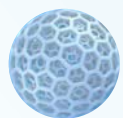
Говоря о преимуществах метабиотиков в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов, Б.А. Шендеров отметил следующее: «Метабиотики имеют известную химическую структуру, четкие мишени приложения, их лучше дозировать, их безопасность лучше контролиро-

БАКТИСТАТИН® — ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ БИОТИКОВ — МЕТАБИОТИК*

БАКТИСТАТИН® — комплекс дополняющих друг друга 3-х природных компонентов**:



Метаболиты *Bacillus subtilis* — способствуют полноценному пищеварению



Природный сорбент цеолит — уменьшает различные виды интоксикации, нормализует перистальтику кишечника



Пребиотический компонент — обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника



* Шендеров Б.А. Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции: Материалы симпозиума «Современное состояние и перспективы развития концепции пробиотикотерапии». Москва, 30.09.2013.

** Листок вкладыш – информация для потребителей «БАКТИСТАТИН®» биологически активная добавка к пище.

СГР № RU.77.99.88.003. E.010166.11.14 от 05.11.2014 г.
АО «НИЖФАРМ», 119017, Москва, ул. Большая Ордынка, 44, с. 4
Реклама.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

вать. Метабиотики лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, а также быстрее и в большей степени элиминируются из организма». Среди наиболее известных, клинически используемых в России и мире метабиотиков, эксперт назвал в том числе и Бактистатин (смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B. subtilis*, сорбента цеолита и пребиотического компонента).

«Дисбаланс пищевой, дисбаланс со стороны систем нашего макроорганизма, дисбаланс флоры – это фактически замкнутый круг, – констатировала М.Д. Ардатская в своей

заключительной речи. – Только через флору, через ее метаболиты мы можем активно вмешиваться в лечение разных патологий и проводить их профилактику. Восстановление флоры после кишечных инфекций, аллергия, псевдоаллергия, коррекция микрофлоры при синдроме раздраженного кишечника – при всех этих проблемах стоит сделать выбор в пользу метабиотиков и, в частности, в пользу Бактистатина».

Материалы выступлений записала и подготовила к печати к.м.н. О.И. Костюкевич (ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва)

Синдром холестаза в практике врача-интерниста

Д.м.н. О.В. Цыганкова^{1,2}, Т.А. Соколова², к.м.н. Л.Д. Латынцева², С.М. Воевода²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

В настоящее время проблема заболеваний печени токсического генеза приобретает все большую актуальность в связи с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением биологически активных добавок (БАД). Последние не являются лекарственным средством, поэтому их назначение должно сопровождаться обязательной оценкой соотношения риск/польза для конкретного пациента. Одним из ведущих проявлений токсического поражения печени является синдром холестаза, характеризующийся повышением биохимических показателей крови: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), а также прямого билирубина. Для практикующего врача важным этапом диагностического поиска являются уточнение генеза заболевания и исключение в рамках дифференциальной диагностики первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, гепатита вирусной этиологии, алкогольного поражения печени, а также паразитарной инвазии.

Приведен клинический случай, иллюстрирующий развитие токсического гепатита с развитием синдрома холестаза, ассоциированного с применением БАД, содержащей экстракт дикого ямса, у женщины среднего возраста. Описаны этапы диагностического поиска с последующей успешной гепатотропной терапией. Обращает на себя внимание развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания только после отмены этиологического фактора его развития – БАД, несмотря на предшествующую длительную (в течение 4 мес.) гепатопротекторную терапию эссенциальными фосфолипидами.

Ключевые слова: холестаз, токсический гепатит, биологически активная добавка, урсодезоксихолиевая кислота, адеметионин, клинический случай.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Соколова Т.А., Латынцева Л.Д., Воевода С.М. Синдром холестаза в практике врача-интерниста // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 110–112.

ABSTRACT

Cholestasis syndrome in the practice of an internist

Tsygankova O.V.^{1,2}, Sokolova T.A.², Latyntseva L.D.², Voevoda S.M.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

At present, the problem of liver diseases of toxic origin is becoming increasingly important due to the high rates of development of the chemical and pharmaceutical industry, the widespread introduction of biologically active additives (BAA). The latter are not medical products, therefore their prescribing should be necessarily accompanied by an assessment of risk/advantage ratio for a specific patient. One of the leading manifestations of a toxic liver lesion is the cholestasis syndrome, characterized by an increase in the biochemical parameters of the blood: alkaline phosphatase (FA), gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GTP), and direct bilirubin. For the practicing physician, an important stage in the diagnostic search is the specification of the genesis of the disease and exclusion in its differential diagnosis of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, hepatitis of the viral etiology, alcoholic liver lesion, and parasitic invasion.

The article presents a clinical case illustrating the development of toxic hepatitis with the development of the cholestasis syndrome associated with the use of dietary supplements containing wild yam extract in a middle-aged woman. The stages of diagnostic search with subsequent successful hepatotropic therapy are described. Attention is drawn to the development of clinical and laboratory remission of the disease only after the abolition of the etiologic factor of its development - BAA, despite the previous long (within four months) hepatoprotective therapy with essential phospholipids.

Key words: cholestasis, toxic hepatitis, biologically active additive, ursodeoxycholic acid, ademetonine, clinical case.

For citation: Tsygankova O.V., Sokolova T.A., Latyntsev L.D.a, Voevoda S.M. Cholestasis syndrome in the practice of an internist //RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 110–112.

Введение

Синдром холестаза – клинико-лабораторный феномен, характеризующийся нарушением оттока желчи и/или синтеза желчных пигментов. Его основными биохимическими маркерами являются повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) выше полутора норм, гамма-глутамил-транспептидазы (γ-ГТП) выше трех норм, а также конъюгированная гипербилирубинемия. Клинические проявления включают в себя слабость, кожный зуд и, в ряде случаев, желтуху [2]. При бессимптомном течении холестаза может быть выявлен случайно по повышению концентраций ЩФ и γ-ГТП в ходе диспансерного обследования или при исследовании биохимических тестов по поводу другого заболевания.

Дифференциальная диагностика синдрома холестаза объемна, поскольку представляет собой достаточно большой круг различных заболеваний [1–3]. Первый важный этап диагностического поиска – это разграничение внутри- и внепеченочного холестаза. В основе многих холестатических заболеваний лежит внутривнутрипеченочный холестаз, однако в случае склерозирующего холангита могут поражаться мелкие и крупные внутри- и/или внепеченочные желчные протоки. Для уточнения диагноза, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению холестаза, разработанным Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени, обоснованно использование следующего алгоритма ведения больного:

1. Детальное изучение анамнеза и результатов объективного исследования.
2. Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости как первого этапа обследования для дифференциации внутри- и внепеченочного холестаза.
3. Определение антител к митохондриям (АМА антитела) – ключевая позиция при обследовании больного с внутривнутрипеченочным холестазом для исключения первичного билиарного цирроза печени.
4. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости – следующий этап при необъяснимом холестазе. Альтернативой МРТ может

явиться эндоскопическое УЗИ, особенно при подозрении на обструкцию дистальных отделов билиарного тракта.

5. У ряда пациентов может быть выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Однако в случае отсутствия необходимости в лечебных манипуляциях желательнее избегать данного метода (II-2/A-1).

6. Выполнение биопсии печени рекомендовано АМА-негативным пациентам и лицам с необъяснимым холестазом.

7. При наличии возможности – проведение генетического тестирования для исследования ABCB4 (гена, кодирующего внутриканальцевую фосфолипидную помпу). Рекомендуются у АМА-негативных больных при соответствии данных биопсии картине первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита [1–5].

Клинический случай

Больная К., 48 лет, обратилась в приемный покой клиники ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» г. Новосибирска 10 ноября 2016 г. с жалобами на дискомфорт в области правого подреберья, не связанный с приемом пищи, распространенный кожный зуд, усиливающийся в вечернее время.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. впервые появился кожный зуд, более интенсивный во второй половине дня, сопровождающийся общей слабостью, похуданием на 4 кг за 6 мес. Соматически пациентка практически здорова, какие-либо лекарственные препараты на постоянной основе не принимала. Профессиональных вредностей не имеет, не курит, алкоголь употребляет 5–6 раз в год («по праздникам») в объеме 1–2 алкогольные единицы. Беременность отрицает.

В апреле обратилась в поликлинику по месту жительства, проведено обследование, по результатам которого выявлено повышение уровня печеночных ферментов: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 122 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 131 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 1154 ЕД/л, γ-глутамил-транспептидаза (ГТП) – 364 Ед/л, прямой билирубин – 39 ммоль/л. Назначена терапия гепатопротекторами (на основе фосфолипидов соевых бобов, содержащих 76% холина) и ферментами (панкреатин). На этом фоне отметила ухудшение состояния в виде усиления дискомфорта в области печени.

В мае 2016 г. при повторном обследовании выявили незначительное уменьшение показателей синдрома цитолиза (АЛТ – 112 Ед/л, АСТ – 122 Ед/л) и холестаза (ЩФ – 1108 Ед/л, ГТП – 356 Ед/л, прямой билирубин – 36 ммоль/л). По данным УЗИ органов брюшной полости – печень не увеличена, ее эхо-структура не изменена, признаки хронического холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы. С этого периода принимала комбинированную гепатопротекторную терапию: адеметионин 800 мг/сут 1 мес. и урсодезоксихолиевую кислоту 500 мг/сут в течение 4 мес. Клинически отмечала уменьшение зуда, но лабораторные показатели оставались без существенной динамики.

На момент госпитализации в клинику «НИИТПМ» с целью дообследования и лечения кожный зуд пациентку не беспокоил, сохранялся умеренный дискомфорт в области правого подреберья. Курс гепатотропной терапии был закончен в конце августа 2016 г.

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови пациентки К. (2016 г.)

Показатель, единицы измерения	15.04	17.05	31.10	15.11	22.11
АЛТ, Ед/л	122	112	38	23	22
АСТ, Ед/л	131	122	34	23	23
ЩФ, Ед/л	1154	1108	514	370	317
ГТП, Ед/л	364	365	189	124	110
Билирубин общий, ммоль/л	42	39	8,7	8,2	8,1
Билирубин прямой, ммоль/л	39	36	5,2	4,25	4,1

В ходе углубленного сбора анамнеза выяснилось, что «для поддержания естественной красоты» по рекомендации гинеколога с декабря 2015 г. принимает курсами по 4–6 месяцев в год БАД, в состав которой входят экстракт дикого ямса, витамины С, Е, гиалуриновая кислота. При повторном проведении 2-месячного курса в марте 2016 г. отметила появление вышеописанных жалоб, однако использование БАД продолжила вплоть до ноября 2016 г., в интермиттирующем режиме.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Правильного телосложения. Рост – 164 см, вес – 58 кг, индекс массы тела – 21,6 кг/м². Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа пальпаторно – без особенностей. Грудная клетка правильной формы. Костно-мышечная система – без особенностей. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс – 78 ударов в мин. Артериальное давление – 125/80 мм рт. ст. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Язык влажный, не обложен. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, незначительно болезненный в правом подреберье. Печень не увеличена, мягко-эластической консистенции, умеренно болезненна при пальпации. Мочепускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови: эритроциты – $4,0 \times 10^{12}$; гемоглобин – 123 г/л; лейкоциты – $4,8 \times 10^9$, базофилы – 0, эозинофилы – 7, нейтрофилы – 46, лимфоциты – 40, моноциты – 4; СОЭ – 30 мм/ч. Результаты общего анализа мочи – без патологии. Исключены вирусные и аутоиммунный гепатиты (титр АМА антител <1:40, ANA антитела – отрицательно). Уровни печеночных маркеров пациентки исходно и на фоне различных схем гепатопротекторной терапии представлены в таблице 1.

Для исключения паразитарной инвазии было проведено дуоденальное зондирование. Заключение: выраженные признаки застоя желчи в протоках печени, небольшой застой желчи в желчном пузыре. При повторном УЗИ органов брюшной полости выявлены минимальные диффузные изменения паренхимы печени, перегиб желчного пузыря. Осуществлялась также фиброэластометрия печени: степень фиброза F0 по METAVIR 4,9 кПа, магнитно-резонансная томография: признаки минимального диффузного изменения паренхимы печени, перегиб желчного пузыря; дополнительных образований, свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено. Биопсия печени пациентке не была показана, поскольку имелось достаточно клинико-инструментальных данных для верификации холестаза токсического характера.

С учетом данных обследования, отрицательных маркеров вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний, паразитарного поражения печени, отсутствия злоупотребления алкоголем и наличия анамнестических указаний на длительный курсовой прием БАД, ассоциированный хронологически с появлением «печеноч-

ных» жалоб, установлен клинический диагноз: хронический токсический гепатит, ассоциированный с приемом БАД, минимальной степени биохимической активности, с синдромом холестаза, стадия фиброза F0 по METAVIR (4,9кПа).

Была возобновлена терапия гепатопротекторами (адеметионином и урсодезоксихолиевой кислотой) с положительным клиническим (исчезновение зуда, снижение слабости, стабилизация массы тела) и лабораторным эффектом (снижение уровня маркерных ферментов холестаза до полутора-двух норм, нормализация уровня аминотрансфераз). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап со следующими рекомендациями:

1. Исключить БАДы! Соблюдение диеты № 5, в т. ч. частое дробное питание, которое обеспечивает лучшее переваривание и усвоение пищи, обладает хорошим желчегонным действием, улучшает моторику кишечника.

2. Включение в рацион продуктов, богатых пищевыми волокнами, что повышает желчегонный эффект диеты.

3. Тюбажи с минеральной водой 1 раз в 2 нед. в течение 3 мес.

4. Гепатопротекторная терапия: урсодезоксихолиевая кислота по 2 капсулы 2 р./сут (обед и вечер) до 12 мес. и адеметионин 400 мг по 1 таблетке 2 р./сут 1 мес.

5. Лабораторный контроль через 1 и 3 мес.

6. При появлении боли, выраженного дискомфорта в области печени – мебеверин по 1 капсуле 3 р./сут.

При повторном лабораторном обследовании через 1 и 3 мес. показатели биохимического анализа крови находились в рамках референсных значений. Таким образом, изначально, при появлении первых симптомов, у пациентки не был полно собран лекарственный анамнез, что является одним из опорных пунктов расспроса при поражении печени неуточненного генеза и может привести к неоправданному назначению множества инструментальных обследований, вплоть до биопсии печени, и, главное, не позволяет воздействовать на причинный фактор печеночной дисфункции, в частности, на синдром холестаза.

Литература

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Медицинский совет. 2013. № 6. С. 45–51 [Antonenko O.M. Toksicheskie porazheniya pecheni: puti farmakologicheskoy korrektsii // Meditsinskiy sovet. 2013. № 6. S. 45–51 (in Russian)].
2. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. М., 2013 [Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu holestaza. M., 2013 (in Russian)].
3. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 5. С. 70–73 [Truhan D.I., Masur A.L. Lekarstvennyye porazheniya pecheni: aktualnyye voprosy diagnostiki i lecheniya // Meditsinskiy sovet. 2016. № 5. S. 70–73 (in Russian)].
4. Исаков В.А. Атлас клинической гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 382 с. [Isakov V.A. Atlas klinicheskoy gastroenterologii. M.: GEOTAR-Media, 2010. 382 s. (in Russian)].
5. Ивашкин В.Т. Внутренние болезни по Дэвидсону. Гастроэнтерология. Гепатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 192 с. [Ivashkin V.T. Vnutrennie bolezni po Davidsonu. Gastroenterologiya. Gepatologiya. M.: GEOTAR-Media, 2009. 192 s. (in Russian)].

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей
по заболеваниям органов пищеварения
в разделе «Гастроэнтерология».

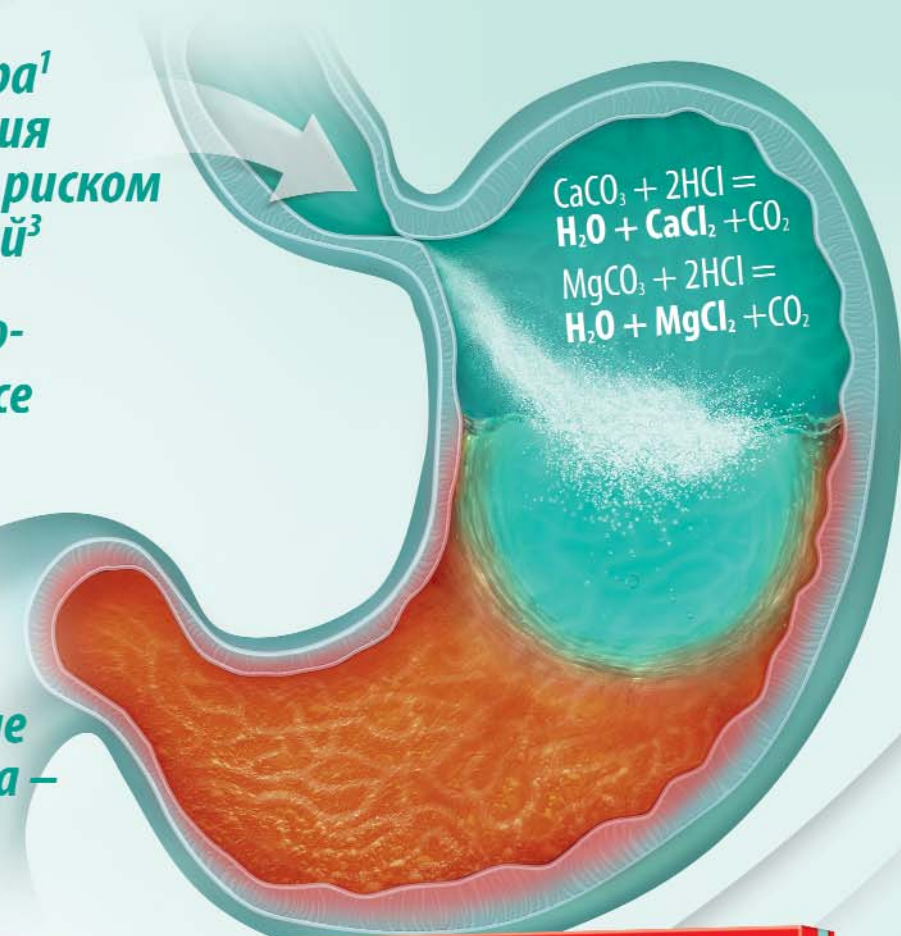
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Ренни®

ИЗЖОГУ УСТРАНЯЕТ ЖЕЛУДОК ЗАЩИЩАЕТ

Ренни – препарат выбора¹ для быстрого устранения изжоги с минимальным риском нежелательных явлений³

- **Эффективен при гастроэзофагеальном рефлюксе**
- **Уже с первых минут превращает кислоту в воду²**
- **Содержит естественные для организма вещества – кальций и магний**
- **Является антацидом с высокой степенью безопасности³:**
 - не содержит алюминий
 - не вызывает феномена рикошета⁴
- **Разрешен к применению у беременных**



Краткая инструкция. Таблетки жевательные. МНН: кальция карбонат + магния карбонат. Одна жевательная таблетка содержит действующие вещества – кальция карбонат 680 мг, магния гидроксикарбонат 80 мг. Показания к применению: симптомы, связанные с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом, – изжога, кислая отрыжка, периодические боли в области желудка, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, диспепсия, в том числе вызванные погрешностью в диете, приемом лекарств, злоупотреблением алкоголем, кофе, никотином, диспепсия беременных. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность, гиперкальциемия, гипофосфатемия, нефрокальциноз, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет. Побочное действие: при соблюдении рекомендованных доз препарат хорошо переносится, тем не менее возможны аллергические реакции – сыпь, отек Квинке, анафилактические реакции. Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет – если врачом не рекомендовано иначе, при появлении симптомов 1-2 таблетки разжевать или держать во рту до полного рассасывания. При необходимости можно повторить прием препарата через 2 часа. Максимальная суточная доза – 11 таблеток. Полная информация: см. инструкцию по препарату.

1. Васильев Ю. В. Быстродействующие антацидные препараты в терапии кислотозависимых заболеваний // РМЖ. – 2009. – Т.11, № 1. – С. 21–24.
2. В течение 3–5 минут согласно инструкции. 3. Тютюник В. Л., Елохина Т. Б. Профилактика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 15. – С. 3–6. 4. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate. Eur J Drug Metab Pharmacokin. 1996. Oct-Dec. 21(4): 351–7.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02. www.bayer.ru
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

LRU.MKT.CC.05.2016.1272

