

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



ПО **2** капсули під час їди** **3** рази на добу **3** місяці¹



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015 Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

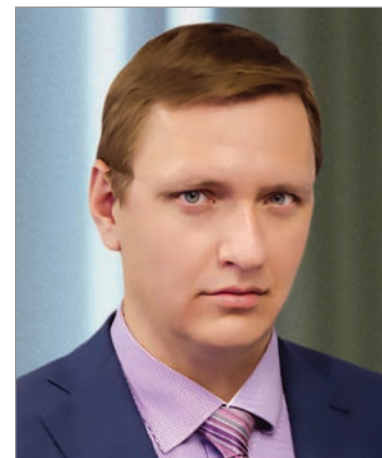
SAUA.PCH.17.07.0411

SANOFI 

В.В. Чернявский, к.м.н., Л.Л. Павловский, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечная микробиота: две стороны одной проблемы

Согласно данным сонографического исследования, распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во взрослой мировой популяции колеблется в пределах от 17 до 46% (в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности) [1].



В.В. Чернявский

Что же касается корреляции риска этого заболевания и массы тела, то, как показывают результаты исследования NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey), среди пациентов с нормальным весом распространенность НАЖБП составляет около 16%, а среди больных с ожирением и сахарным диабетом (СД) этот показатель может достигать 76% [2-6]. Кроме того, во многих недавних исследованиях отмечено, что мужской пол является фактором риска развития НАЖБП. Например, в испытании с участием 26 527 пациентов распространенность НАЖБП среди мужчин и женщин составляла примерно 31 vs 16% соответственно [7]. Следует отметить, что в категории женщин старше 40 лет показатель распространенности заболевания сходен с таковым среди мужчин, а в некоторых случаях даже превышает его (может достигать 75%).

Столь высокие статистические показатели объясняются существованием прямой корреляции между НАЖБП и метаболическими нарушениями, такими как СД, ожирение, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия [8]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2016 г.) термином «неалкогольная болезнь печени» определяют наличие стеатоза в более чем 5% гепатоцитов на основании результатов гистологического исследования или более чем в 5,6% – согласно данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Сегодня диагноз НАЖБП включает ряд разных состояний, начиная от накопления жира в печени («жирная печень», стеатоз; 90-95% случаев) и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ; 5-10% случаев). НАСГ в 38% случаев прогрессирует в фиброз, в 30% – цирроз и в 1-2% – гепатоцеллюлярную карциному [9,10].

В настоящее время в процессе лечения НАЖБП особое внимание уделяется чрезвычайно важному фактору, создающему предпосылки для развития этого заболевания, – кишечной микробиоте. Речь идет о возможных механизмах воздействия количественно и качественно измененной кишечной микробиоты на патогенез НАЖБП. Однако по-прежнему неясно, каким образом дисбаланс кишечного гомеостаза приводит к возникновению болезни.

Патогенез НАЖБП

Механизм НАЖБП сложный и мультифакторный. Поначалу существовала т. н. теория двух ударов, описывающая последовательность развития НАЖБП от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза. Согласно этой теории первым этапом (ударом) в развитии НАЖБП было накопление липидов в печени вследствие неправильного образа жизни, высококалорийной диеты, избыточной массы тела (ИМТ), ИР. Вторым – активация воспалительного каскада и фиброгенеза [11]. Однако эта теория слишком упростила сложный механизм патогенеза НАЖБП, поскольку не учитывала синергическое взаимодействие множества факторов при возможной генетической предрасположенности человека.

На смену ей пришла «мультиударная» гипотеза, суть которой заключалась в том, что совокупность таких факторов, как питание, влияние внешней среды и генетическая предрасположенность, приводит к ИР, ожирению, модификации кишечной микробиоты. ИР, в свою очередь, способна спровоцировать возникновение стеатоза и стеатогепатита, поскольку запускает механизм липогенеза в печени, а также усиливает тканевую липолиз, что способствует избыточному поступлению в печень жирных кислот (ЖК) [12]. Их накопление в форме триглицеридов происходит одновременно с увеличением липотоксичности за счет свободных ЖК, свободного холестерина и других липидных метаболитов. Это приводит к дисфункции митохондрий с появлением оксидативного стресса, продукции свободных радикалов, а также – нарушению функции эндоплазматического ретикула, сопровождающемуся активацией воспалительного ответа, апоптозом и фиброзом [13]. В результате измененная кишечная микробиота стимулирует дальнейшую продукцию ЖК в печени, увеличивает кишечную проницаемость и обуславливает стеатоз и стеатогепатит.

Кишечная микробиота

Организм человека часто называют суперорганизмом, поскольку он состоит из кариома (гены в хромосомах), хондриома (гены внутри митохондриальной системы) и микробиома (все гены микроорганизмов) [14]. В нашем кишечнике обитает от 10 до 100 трлн микроорганизмов, что намного превышает количество всех клеток организма, вместе взятых [15]. В совокупности геном кишечной микробиоты в 150 раз больше человеческого генома.

Вместе с тем состав кишечной микробиоты отличается относительной стабильностью. Наиболее распространенными ее видами (почти 90%) являются *Firmicutes* (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*) и *Bacteroidetes* (*Prevotella*, род *Bacteroides*) – именно они преимущественно колонизируют толстый кишечник [16]. Однако под влиянием различных негативных факторов (неблагоприятное влияние внешней среды, высококалорийная диета, ожирение, злоупотребление алкоголем, бессистемное использование антибиотиков) состав кишечной микробиоты может видоизменяться.

Механизмы влияния микробиоты на развитие НАЖБП

1. Извлечение дополнительной энергии из продуктов питания.
2. Усиление кишечной проницаемости, активация воспалительного ответа.
3. Нарушение метаболизма холина и ЖК.
4. Активация эндоканнабиноидной системы.
5. Увеличение продукции эндогенного этанола.

Проведено немало исследований, в которых была доказана ключевая роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. Так, например, опыты с участием мышей, разделенных на 2 группы, показали, что при сопоставимом гиперкалорийном питании свободная от микроорганизмов (germ-free) группа животных практически не набирает вес в сравнении с контрольной группой [21]. В еще одном испытании осуществляли фекальную трансплантацию микробиоты мышей с ИМТ к свободным от микроорганизмов мышам. Анализ результатов исследования показал, что

у животных, которым была трансплантирована микробиота от мышей с ИМТ, увеличился вес [22]. Это подтвердило 2 факта: во-первых, диетические модификации (высококалорийный рацион питания, наличие в нем продуктов с большим содержанием сахара) изменяют структуру кишечной микробиоты; во-вторых, дисбаланс кишечной микробиоты способствует увеличению массы тела.

Высококалорийная диета с преобладанием жиров приводит к изменению состава кишечной микробиоты, а именно: *Firmicutes* становится больше, а *Bacteroidetes* – меньше [23]. Так, в некоторых исследованиях показано, что снижение числа *Bacteroidetes* на 20% и сопутствующее увеличение количества *Firmicutes* сопровождается выработкой дополнительных 150 ккал [24]. Эти явления наблюдаются уже на 3-й день, что позволяет говорить о стремительном характере изменения состава кишечной микробиоты [25].

В то же время нужно отметить, что эти данные подтверждаются не всеми работами. Но если все же взять их за основу, то такое смещение в сторону *Firmicutes* приводит к повышению продукции короткоцепочечных ЖК за счет расщепления непереваренных полисахаридов (пектин, целлюлоза, гликопротеин). В результате увеличивается поступление короткоцепочечных ЖК в печень, где они аккумулируются в виде триглицеридов. Более того, такие перестройки в микробиотическом составе угнетают FIAF (fasting-induced adipose factor), ангиопоэтинподобный белок, который образуется в клетках печени, кишечника, адипоцитах. Подавление функции этого белка измененной в качественном и количественном отношении микробиотой приводит к активации липопротеинлипазы, которая, в свою очередь, угнетает окисление жиров в печени, вследствие чего начинается процесс накопления липидов. Одновременно с угнетением FIAF происходит активация специальных белков печени – ChREBP и SREBP-1, участвующих в дальнейшем липидном накоплении в печени, путем влияния на ряд липогенетических ферментов [26].

Продолжение на стр. 4.

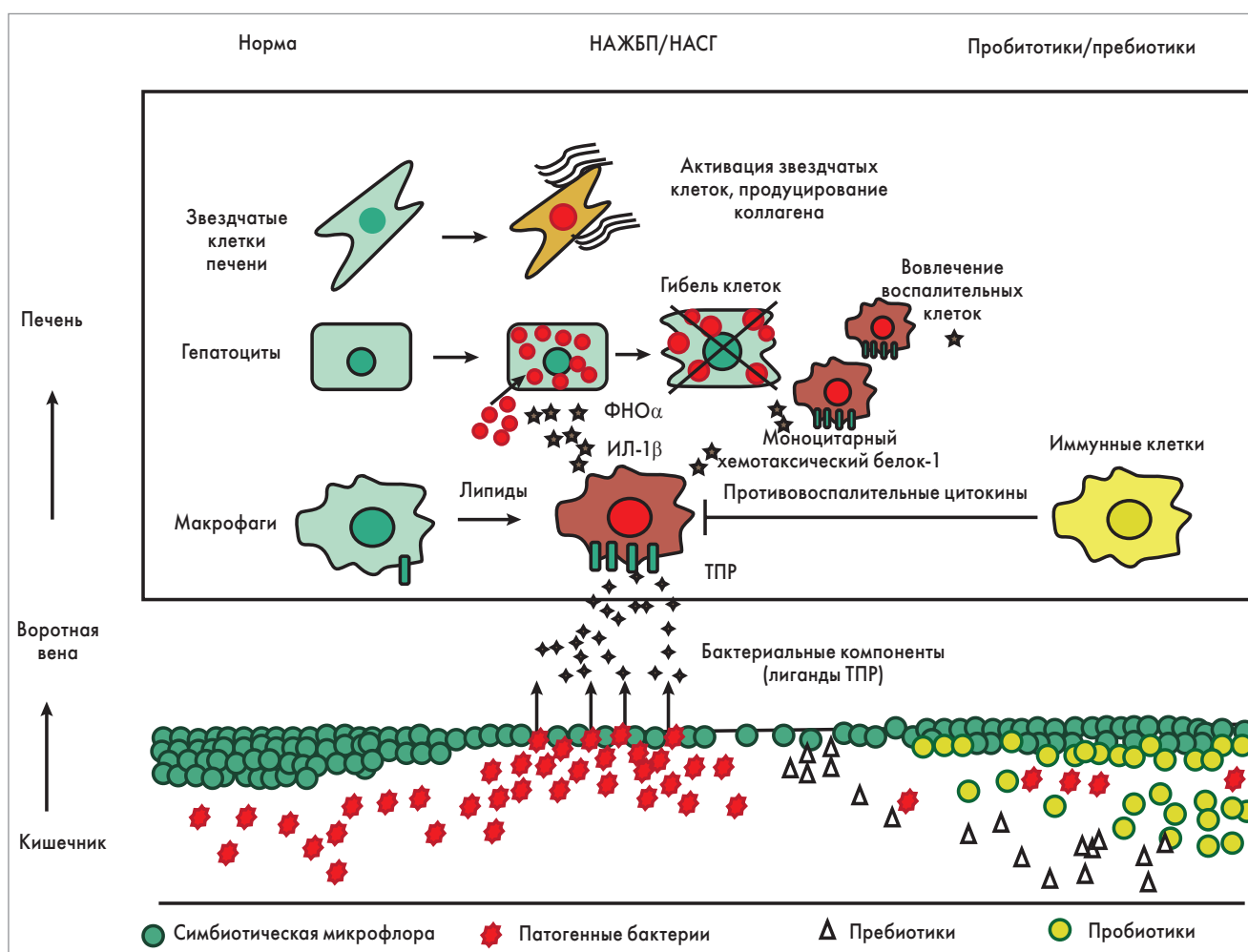


Рис. Роль кишечной микробиоты в развитии НАСГ (Kouichi Miura, Hirohide Ohnishi, 2014)
Примечания: ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; ТПР – Толл-подобные рецепторы.

Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечная микробиота: две стороны одной проблемы

Продолжение. Начало на стр. 3.

Изменение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры может не только вызывать накопление липидов в печени, но и ухудшать прогноз у пациентов с НАЖБП. Так, например, нарушение кишечного барьера увеличивает риск проницаемости слизистой оболочки кишечника и, как следствие, способно обусловить развитие т. н. синдрома протекания кишечника (leaky gut syndrome). Снижение механической защиты опасно тем, что различные токсины, бактериальные компоненты (липополисахариды) могут проникать в кровеносное русло, а затем через воротную вену — непосредственно в печень, вследствие чего происходит активация клеток Купфера путем ободения на их специальные рецепторы (Толл-подобные рецепторы и др.), фибробластов, звездчатых клеток. Как результат — увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -6 (ИЛ-1, -6) и фактора некроза опухоли α — ФНО α). Таким образом происходит прогрессирование НАЖБП от простого стеатоза к стеатогепатиту (рис.).

Еще одним важным фактором в развитии НАЖБП является нарушение обмена холина — фосфолипидного компонента клеточной мембраны, который играет ключевую роль в липидном метаболизме печени. С помощью холина происходит сборка липопротеинов очень низкой плотности и их экскреция из печени [27]. Поэтому чрезмерное уменьшение общего пула холина приводит к накоплению триглицеридов в печени. В процессе исследований установлено, что у пациентов с выраженной формой НАЖБП отмечался очень низкий уровень холина из-за его повышенного распада и увеличение концентраций *Erysipelotrichia* (вид *Firmicutes*), что еще раз подтвердило факт, что данный вид микроорганизмов участвует в развитии НАЖБП [28]. Кроме того, изменение метаболизма холина провоцирует образование такого токсичного продукта, как метиламин, который впоследствии преобразуется в другое не менее токсичное вещество — триметиламин, влияющий как на воспалительный процесс в печени, так и на глюкозный гомеостаз и развитие атеросклероза [29].

Отдельно стоит упомянуть о роли кишечной микробиоты в регуляции метаболизма желчных кислот, конечного продукта распада холестерина в печени, — при поступлении в кишечник они способствуют абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов. Примерно 95% всех желчных кислот всасываются обратно в кровь, то есть вновь поступают в печень, остальные 5% эвакуируются с каловыми массами. Несмотря на то что потери желчных кислот незначительны, в организме существует механизм регуляции их гомеостаза, главная роль в котором принадлежит т. н. фарнезоидному X-рецептору (FXR). С его помощью осуществляется регуляция генов, принимающих участие в синтезе, секреции и абсорбции желчных кислот. Помимо этого активация FXR способствует снижению липогенеза в печени [30], увеличению экскреции из нее триглицеридов, а также уменьшению степени воспаления. Желчные кислоты участвуют в активации этого рецептора, поэтому изменение их состава вследствие изменения дисбаланса кишечной микробиоты также может существенно влиять на данный рецептор. Для более полного понимания этого процесса требуется проведение дополнительных исследований.

Не менее важным является еще один механизм влияния микробиоты на развитие НАЖБП — посредством эффектов эндогенного этанола. Так, в ходе многочисленных исследований было доказано, что избыточный бактериальный рост в кишечнике активирует продукцию эндогенного этанола. Например, 1 г *Escherichia coli* (*E. coli*) вырабатывает 0,8 г этанола в час в анаэробных условиях [31]. Более того, у уровня *Proteobacteria* (особенно *E. coli* и другие представители *Enterobacteriaceae*), обладающие склонностью к продукции этанола, значимо повышены у пациентов с НАЖБП [32]. В исследовании с участием женщин с ожирением был зафиксирован незначительный рост уровня этанола в выдыхаемом воздухе [33]. Кроме того, возрастание концентрации эндогенного этанола в просвете кишечника приводит к нарушению целостности кишечного барьера с последующей эндотоксемией и активацией воспалительного процесса [34].

В настоящее время ключевыми принципами лечения НАЖБП являются нормализация ИМТ, коррекция питания

и медикаментозная терапия. В неконтролируемом 12-месячном исследовании было показано, что уменьшение веса в среднем на 8% (рекомендовано 7-10%) статистически достоверно улучшает гистологическую картину пациентов с НАЖБП [35]. При прогрессировании НАЖБП (фиброз, цирроз) или наличии факторов риска развития фиброза (возраст >50 лет, СД, метаболический синдром, повышенный уровень аланинаминотрансферазы) рекомендуется медикаментозное лечение [36]: инсулинсенситайзеры (метформин), тиазолидиндионы (пиоглитазон), витамин Е.

Что касается гепатотропных препаратов, доказанной эффективностью обладают средства на основе эссенциальных фосфолипидов, в частности Эссенциале® форте Н. Он отличается плеiotропными эффектами: антиоксидантным, противовоспалительным, гиполлипидемическим и антифибротическим [37, 38]. Эссенциале® форте Н положительно влияет на целостность клеточных мембран и их органелл (эссенциальные фосфолипиды встраиваются в поврежденные мембраны и способствуют их регенерации), что обеспечивает выраженный клинический результат и благоприятные гистологические изменения структуры печени [38].

Организм человека является единой системой, поэтому очевидно, что населяющие его микроорганизмы (огромное их количество) могут играть важную роль в патогенезе различных состояний, включая НАЖБП. Путем влияния на ферментные системы, рецепторы, белки измененная кишечная микробиота не только приводит к развитию НАЖБП, но и обуславливает ее прогрессирование. Осведомленность об аспектах этого влияния позволяет практикующему врачу выбирать правильную схему лечения, в том числе и в отношении коррекции кишечной микробиоты.

Дальнейшее изучение взаимосвязи НАЖБП и кишечной микрофлоры должно внести коррективы в схемы лечения НАЖБП в контексте целенаправленного воздействия на качественный состав микробиоты кишечника.

Список литературы находится в редакции.



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

С 14 по 17 июня в г. Мадриде (Испания) проходил ежегодный конгресс Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism) — EULAR2017. В этом году мероприятие посетили более 16 тыс. ревматологов из разных стран мира. Atul Deodhar (Oregon Health & Science University, г. Портленд, США) представил обнадеживающие результаты двух исследований препаратов моноклональных антител. В первом испытании изучалась эффективность применения гуселькумаба в лечении псориатического артрита (ПА). Последний, по статистике, развивается у 5-7% больных псориазом. Кожные изменения обычно предшествуют поражению суставов, вместе с тем примерно у 15% пациентов артрит развивается до возникновения проявлений со стороны кожи. Гуселькумаб — моноклональное антитело, блокирующее интерлейкин-23, который связан с хроническим воспалением и играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. В рандомизированном двойном слепом исследовании IIa фазы (n=149) у 58% пациентов с активной формой ПА, получавших гуселькумаб, было достигнуто улучшение суставного статуса $\geq 20\%$ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20), тогда как в группе плацебо сопоставимый результат был достигнут только у 18,4% участников (p<0,001).

В ходе второго исследования (n=208) оценивали терапевтический эффект еще одного моноклонального антитела, голимумаба, в лечении анкилозирующего спондилита. В проведенных ранее работах с участием пациентов с различной патологией показано модулирующее действие голимумаба на уровни маркеров воспаления и показатели костного метаболизма. Голимумаб предотвращает связывание фактора некроза опухоли (ФНО) с его рецепторами. Повышенная экспрессия ФНО наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, а также при спондилоартропатиях, в том числе при ПА и анкилозирующем спондилите (АС). В исследовании III фазы GO-ALIVE было установлено, что 47,6% пациентов с АС, которым вводили голимумаб (Симпони) внутривенно в дозе 2 мг/кг каждые 8 нед, после 4 мес терапии достигли улучшения суставного статуса на $\geq 40\%$ по критериям Международной рабочей группы по оценке АС (ASAS40), в то время как в группе плацебо данный показатель составил всего 8,7%. ASAS20 имел место у 73,3% больных в группе голимумаба по сравнению с 26,2% в группе плацебо (p<0,001).

Дополнительная информация о конгрессе доступна по адресу: <http://www.congress.eular.org/>

1 июля в должность генерального директора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на пятилетний срок вступил Адханом Гебрейесус Тедрос. До избрания он занимал пост министра иностранных дел Эфиопии, министра здравоохранения Эфиопии, возглавлял руководящие органы Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией и Партнерства «Обратить вспять малярию». Пятью приоритетными направлениями деятельности А.Г. Тедроса в качестве генерального директора станут обеспечение всеобщего охвата медико-санитарными услугами; усиление потенциала стран для реагирования на чрезвычайные ситуации в области здравоохранения; защита здоровья и прав женщин, детей и подростков; активизация работы в связи с изменением климата и окружающей среды, а также реформирование ВОЗ с акцентом на прозрачность и подотчетность ее работы.

С 26 по 28 июня в г. Женева (Швейцария) впервые был проведен глобальный Форум по проблемам алкоголя, наркотиков и аддиктивного поведения (FADAB), организованный департаментом ВОЗ по психическому здоровью и токсикомании. Основная цель конференции — усиление совместных действий в этих областях путем укрепления партнерства и сотрудничества между организациями,

сетевыми структурами и институтами, ориентированными на общественное здравоохранение, в рамках достижения Целей в области устойчивого развития на период до 2030 г. По итогам форума участники получили новые возможности для создания и развития уже существующих партнерств, сетей и совместных проектов, а также для обсуждения широкого спектра проблем по трем основным темам: контроль над употреблением алкоголя и осуществление Глобальной стратегии сокращения употребления алкоголя, одобренной Всемирной ассамблеей здравоохранения; мировая проблема наркотиков с позиций общественного здравоохранения с фокусом на связанные со здоровьем практические рекомендации, одобренные на специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН по мировой проблеме наркотиков; последствия аддиктивного поведения для общественного здравоохранения.

НОВОСТИ ВОЗ

Гигиена рук может спасти жизнь

Ежегодно в мире 30 тыс. женщин и 400 тыс. младенцев умирают от инфекционных осложнений, причиной которых нередко выступают нехватка воды, ненадлежащая санитария и недостаточное соблюдение правил мытья рук. В эпоху устойчивости к противомикробным препаратам жизненно важно, чтобы все акушерки мыли руки в ключевые моменты практической деятельности: до и после тактильного контакта с пациенткой, перед медицинскими процедурами и после возможного контакта с физиологическими жидкостями. Однако, по сведениям ВОЗ, вплоть до 70% работников здравоохранения не соблюдают рекомендованных мер по гигиене рук.

Согласно докладу ВОЗ и ЮНИСЕФ, в странах с низким и средним уровнем дохода как минимум одно из 3 медицинских учреждений не имеет доступа к водоснабжению. При этом, если учитывать надежность и безопасность водоснабжения или расстояние до его источника, к проблемным следует причислить уже каждое второе учреждение.

Нехватка воды — только одна из угроз. Почти в каждом пятом таком учреждении отсутствуют туалеты, в одном из трех нет мыла. Чистая вода, функционирующий санузел и мыло абсолютно необходимы для защиты жизни матери и новорожденного.

Недавно ВОЗ и ЮНИСЕФ опубликовали новое Руководство для улучшения водоснабжения и санитарии в учреждениях здравоохранения (Water and sanitation for health facility improvement tool — WASH FIT). В нем содержатся практические рекомендации по повышению качества помощи в учреждениях здравоохранения посредством улучшения водоснабжения, санитарии и гигиены. Общая цель WASH FIT состоит в надлежащем обеспечении водоснабжения, санитарии и гигиены в медицинских учреждениях.

Кроме того, ВОЗ и ЮНИСЕФ создали Сеть для повышения качества медицинской помощи матерям, новорожденным и детям, которая призвана вдвое сократить число предотвратимых смертей беременных и новорожденных в медицинских учреждениях к 2030 г. Ее задача — внедрение стандартов ВОЗ в отношении чистой воды и санитарии с тем, чтобы повысить качество медицинской помощи матерям, новорожденным и детскому населению.

В настоящее время ведется разработка глобальных индикаторов для сбора и мониторинга данных в родильных палатах. Эти показатели послужат основой для базового доклада о ходе достижения Целей в области устойчивого развития в отношении воды, санитарии и гигиены в медицинских учреждениях, который ВОЗ и ЮНИСЕФ опубликуют в 2018 г.

Официальный адрес ВОЗ: www.who.int

Подготовила **Ольга Татаренко**