

Конечно, процессы формирования зависимости более глубокие, чем просто увеличение/уменьшение числа функционирующих рецепторов; в данном процессе задействованы сложные механизмы памяти. Поэтому у человека может появиться желание закурить даже спустя годы после отказа от этой привычки. Это связано с ассоциативной памятью и появлением внешних стимулов к реализации закрепленной адаптационной модели поведения (стрессовая ситуация, привычная обстановка для курения или компания) [5–9].

На наш взгляд, сложности отказа от никотина определяют не столько формирование вегетососудистых проявлений абстинентного синдрома, сколько его проявления психологического характера, наличие закрепленной адаптационной модели поведения, дефицит нейромедиаторов при отказе от курения и нарушения деятельности холинергической системы ЦНС. Понимание механизмов формирования никотиновой зависимости крайне важно для лечения больных, страдающих этой зависимостью.

Литература

1. Андреева Т., Красовский Л. Табак и здоровье. – Киев, 2004.
2. Гусев Е.И. Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004; 104 (3): 73–79.
3. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003; 2: 44–50.
4. Шабанов П. Значение концепции нейромедиации для развития современной нейрофармакологии // Medline.ru. – 2001; 2 (ст.54): 319–325.
5. Benowitz N. Clinical Pharmacology of Nicotine: Implications for Understanding, Preventing, and Treating Tobacco Addiction // Clinical pharmacology & Therapeutics. – 2008; 83 (4): 531.
6. Citri A., Malenka R.C. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms // Neuropsychopharmacology. – 2008; 33 (1): 1–24.
7. Giniatullin R., Nistri A., Yakel J. Desensitization of nicotinic ACh receptors: shaping cholinergic signaling // Trends Neurosci. – 2008; 28 (7): 371–378.
8. Itier V., Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: from protein structure to function // FEBS. – 2001; 504 (3): 118–125.
9. John A., Daoyun J., Fu-Ming Z. Synaptic Plasticity and Nicotine Addiction // Neuron. – 2001; 31: 349–352.
10. Kauer J., Malenka R. Synaptic plasticity and addiction // Nature Reviews Neuroscience. – 2007; 8: 844.
11. Pitchford S., Day J., Gordon A. et al. Nicotinic acetylcholine receptor desensitization is regulated by activation-induced extracellular adenosine accumulation // J. Neuroscience – 1992; 12 (11): 4540–4544.
12. Xinan X., Nyssa L. Puskar, J. et al. Nicotine binding to brain receptors requires a strong cation–interaction // Nature advance online publication. – 2009 | doi:10.1038/nature07768.
13. http://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinic_acetylcholine_receptors

THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF NICOTINE DEPENDENCE

Professor **V. Kukes**, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V. Marinin, MD**; **E. Gavrisyuk**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Development of nicotine dependence is complex and multifactorial process. It is important to know the nicotine neuropharmacology for understanding of nicotine dependence and rationalisation methods for its control.

Key words: nicotine dependence, nicotine acetylcholine receptors, neuromediators.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

П. Селиверстов, Е. Чихачева, Л. Тетерина,
В. Радченко, доктор медицинских наук, профессор
СПбГМА им. И.И. Мечникова
E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Дисбиотические нарушения при хронических заболеваниях печени ухудшают течение основной патологии. Линекс, улучшая микрофлору кишечника, уменьшает проявления дисбиоза (боли, метеоризм, диспепсия), что благотворно сказывается на качестве жизни больных и прогнозе.

Ключевые слова: дисбиоз, Линекс, пробиотики, гепатит.

Детоксицирующую функцию в организме человека в основном осуществляют печень (защита организма посредством окислительных реакций) и микрофлора пищеварительного тракта (с помощью гидролитических восстановительных процессов) [6].

Микрофлору рассматривают как филогенетически сложившуюся систему множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека. Долго считалось, что заселяющие поверхность слизистой оболочки бактерии формируют биопленку, которая примыкает непосредственно к апикальной части эпителия [8]. Однако в последнее время установлено, что консорциумы микроорганизмов образуют грозди (колонии) на апикальной поверхности эпителия. Эти микроорганизмы составляют так называемую нормальную, или комменсальную (резидентную, или аутохтонную), микрофлору конкретного биотопа в отличие от микроорганизмов, которые находятся в просвете открытой полости (кишки, трахеи и т.д.), попадая туда с воздухом, пищей, водой (поэтому называются транзитными, или случайными). Считается, что состав резидентной микрофлоры определяется особенностями рецепторов, расположенных на эпителиальных клетках полости, а численность микроорганизмов контролируют гуморальные и клеточные компоненты местного и системного иммунитета. У каждого участка слизистой поверхности характерный только для него состав микрофлоры [8]. Нормальная микрофлора погружена в слизистую, или энтеральную (пристеночную), среду организма. Состав энтеральной среды включает муцин, продукты жизнедеятельности микроорганизмов (метаболиты), низкомолекулярные фрагменты пищи, гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы. Это особая среда в иерархии внутренних сред организма, которая обладает свойствами, промежуточными между свойствами внешней и внутренней сред. Микрофлора кишечника формирует микробно-тканевый комплекс, который обладает трофическими и ре-

гуляторными связями. Стабильность нормальной микрофлоры зависит от состояния лактофлоры кишечника [2]. К потенциально патогенной микрофлоре относят бактерии, клостридии, эшерихии коли. Продукты метаболизма патогенных и гнилостных бактерий могут оказывать токсическое воздействие на организм человека.

Микрофлора кишечника обеспечивает не только колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечника по отношению к патогенной флоре, но и поддерживает функциональную активность клеток ретикуло-эндотелиальной системы и мононуклеарных фагоцитов, стимуляцию синтеза секреторных антител и эндогенных интерферонов. На фоне изменения микробиоценоза нарушается формирование биопленки кожных покровов и слизистых оболочек. Обладая многочисленными факторами специфической и неспецифической защиты, она, взаимодействуя кооперативно с внутрипросветной и пристеночной микрофлорой и макроорганизмом, защищает экосистему от патогенных микроорганизмов (колонизационная резистентность).

Микробиота также участвует в детоксикации экзо- и эндогенных субстратов и метаболитов (амины, меркаптаны, фенолы, мутагенные стероиды и др.). С одной стороны, она представляет собой массивный сорбент и выводит из организма токсичные продукты с кишечным содержимым, с другой — утилизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд [12, 17, 20]. Таким образом, взаимоотношения хозяин—микробиота носят сложный характер, реализуемый на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях.

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых механизмов различных заболеваний, и в первую очередь патологии печени. При манифестации нарушений в каких-либо органах трудно выделить снижение колонизационной резистентности кишечника в самостоятельное патогенетическое звено, так как различные метаболические изменения складываются в единый дисметаболический процесс [8, 9].

Изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта могут быть как кратковременными (дисбактериальные реакции), так и стойкими (дисбиоз или дисбактериоз).

На разных этапах учения о микробиоценозе кишечника существовало несколько определений дисбактериоза. Впервые термин введен А. Nissle в 1916 г.; под дисбактериозом первоначально понимали изменения, связанные только с кишечной палочкой. В настоящее время дисбактериоз кишечника рассматривают как клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормальных микроорганизмов (избыточный рост), переходом различных видов в несвойственное состояние, метаболическими, иммунологическими нарушениями, клиническими проявлениями.

До недавнего времени термин «дисбактериоз» присутствовал только в отечественной литературе. Зарубежные исследователи применяли термин *bacterial overgrowth syndrome* — синдром избыточного бактериального роста (включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа),

а в ряде случаев также феномены контаминации и транслокации. Сегодня термин «дисбиоз» встречается в англоязычных публикациях [13].

Основное различие понятий «синдром избыточного бактериального роста» и «дисбактериоз кишечника» заключается не столько в терминологических нюансах, сколько во вкладываемом в него содержании: при синдроме избыточного бактериального роста речь идет об изменении не микробного пейзажа толстой кишки, а состава микрофлоры тонкой кишки. Однако отметим, что оба понятия не первичны, а являются следствием влияния различных факторов, в том числе функциональной или органической патологии различных систем макроорганизма, но при этом нарушения микробиоценоза могут способствовать ее утяжелению и в ряде случаев участвовать в формировании осложнений [1].

Нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 70–90% больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), причем тяжесть клинических проявлений нередко связывают с выраженностью изменений микроэкологии кишечника [3, 4, 11]. Есть много предрасполагающих к развитию дисбиоза моментов: уменьшение количества микроорганизмов (бифидо- и лактобактерии, кишечная палочка) на фоне различных воздействий (психогенных, химических, механических, лекарственных — антибиотики и др.), нарушение соотношения бактерий в разных отделах кишечника, усиление размножения условно-патогенной и появление патогенной микрофлоры.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации. Микрофлора в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Вследствие этого гепатоэнтеральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Пониженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [6, 7]. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению микробиоты кишечника и в конечном итоге — к развитию дисбиоза.

При оценке функционального состояния печени в клинической практике, как правило, подразумевается деятельность паренхиматозных клеток — гепатоцитов. Вместе с тем в печени существуют особые структуры — непаренхиматозные клетки, синусоиды и пространства Диссе; это прежде всего клетки Купфера, эндотелиоциты, Ито (жиронакапливающие) и рiт-клетки. Указанные структуры, участвующие в обеспечении гомеостаза, принято называть клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Их функционирование во многом обусловлено микроэкологией толстой кишки, функциональным состоянием гепатоцитов.

На поверхности клеток Купфера и эндотелиоцитов синусоидов обнаружено множество рецепторов к эндотоксинам, антигенам, иммуноглобулинам, иммунным комплексам и т.д., что обеспечивает их элиминацию из кровеносного русла. Помимо опосредованного механизма элиминации эндотоксинов из крови существует не менее интересный вариант поддержания гомеостаза — прохождение токсинов через «печеночное сито», представляющее собой фенестрированный эндотелий печеночных синусоидов, т.е. фильтр, позволяющий отделить крупные эндотоксины от более мелких токсических образований, которые в дальнейшем будут «распознаны» рецепторами микроворсин гепатоцитов. Не менее важной функцией клеток системы мононуклеарных фагоцитов является способность к синтезу факторов, регулирующих кровоток в сосудах печени и свертывание крови.

Регуляция деятельности мононуклеарных фагоцитов печени очень сложна. Клетки синусоидов легко переходят из одного функционального состояния в другое. Основной регуляторный механизм осуществляется путем примирования (кондиционирования) клеток Купфера. В реальной жизни в качестве примиряющего стимула выступают многие токсические ингредиенты, в частности липополисахариды эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры толстой кишки. Стимулированные эндотоксином клетки мононуклеаров вырабатывают более 20 первичных медиаторов воспаления — интерлейкинов, среди которых провоспалительным эффектом обладают ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и др. Под их влиянием в гепатоцитах происходит торможение активности монооксигеназ, нарушается сложная кооперация клеток мононуклеаров синусоидов с гепатоцитами, что приводит к замедлению в печени гидролиза эфиров холестерина, желчных кислот, их экскреции вместе с другими компонентами желчи. В синусоидах печени происходят быстрая маргинация и адгезия нейтрофилов, экспрессия межклеточных адгезивных молекул (in trcellular adhesion molecule — ICAM-1). Адгезивные интегрины являющиеся рецепторами нейтрофилов, состоят из Mac-1 (CD-11b)/(CD-18) и лимфоцитарного функцияассоциированного антигена-1 (CD-11b)/CD-18).

Повышенное поступление липополисахаридов, других эндотоксинов кроме непосредственного влияния на обмен холестерина и желчных кислот нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами. При этом в печеночных клетках наблюдаются повреждение мембран и дегенерация органелл. Синусоидальные клетки и гепатоциты в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Их функционирование осуществляется по принципу дублирования и взаимной поддержки. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени. При эндотоксемии наблюдаются их пролиферация, хемотаксис и избыточная продукция компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и перипеллюлярно [12, 20]. Последствием прогрессирования процесса является развитие перипеллюлярного и перивенулярного фиброза, соединительнотканых септ и, как следствие, цирроза печени.

Ухудшение течения цирроза печени часто ассоциируют с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее про-

ницаемости для макромолекул и бактерий, способствуя развитию феномена бактериальной транслокации [18]. Проникновение кишечной микрофлоры в брюшную полость приводит к ее инфицированности и развитию спонтанного бактериального перитонита. В этом случае смертность среди больных с циррозом печени классов В, С по Чайльд–Пью достигает 50%, а у 69% пациентов возникает рецидив в течение года [1]. Частота высеивания патогенной кишечной флоры при циррозе класса С в 5 раз выше, чем при циррозе А; наиболее часто определяются штаммы *Escherichia coli*.

Маркером бактериальной транслокации, прогнозирующим частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка. При циррозе печени на 2–3 порядка (по сравнению с ХВГ) усиливается рост условно-патогенной флоры — *Klebsiella*, *Enterobacter*, стафилококка золотистого и грибов рода *Candida*.

Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации у больных циррозом служит синдром избыточного бактериального роста. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно, вследствие их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего это грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella*), а также энтерококки. Указанная бактериальная флора способна проникать даже через гистологически неизмененную слизистую оболочку кишечной стенки.

Отек слизистой кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем — к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование биопленки из муцина и IgA.

Важным этапом развития бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты. Бактерии, попав в собственную пластинку кишечной стенки, подвергаются фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунитета, что наблюдается у иммунокомпromетированных пациентов с ХЗП, микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы либо поступают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, вызывая бактериемию и эндотоксинемию. При далеко зашедшем цирротическом процессе с проявлениями печеночной недостаточности уменьшается количество клеток Купфера и нарушаются их функциональная активность, а также механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, уменьшение внутриклеточного содержания бактерицидных ферментов и гликогена.

Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Значительное количество эндотоксина попадает в общий кровоток в обход синусоидов, по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксинемия является ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, служит дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки. Более того, при диффузных заболеваниях печени снижается продукция факторов системы комплемента, уменьшается их концентрация в крови и в асцитической жидкости.

У больных циррозом печени с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензии указанные нарушения могут стать одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний. Очевидна роль избыточной бактериальной пролиферации в кишечнике в развитии печеночной энцефалопатии, что обусловлено интенсивным образованием кишечной микрофлорой помимо аммиака других нейротоксических метаболитов — меркаптана, короткоцепочечных жирных кислот, фенолов и др.

Клиническими исследованиями показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с дисбактериозом кишечника, включают как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза [19]. В формировании стеатоза и стеатогепатита выделяют *экзогенные* факторы риска — избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (жирных кислот), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, и *эндогенные* — повышение концентрации и нарушение окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, усиливающимся при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину; накопление в гепатоцитах триглицеридов; относительный или абсолютный дефицит апопротеинов В, С1—С3, Е.

Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена повышением продукции фактора некроза опухоли- α жировой тканью, увеличением концентрации свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром P450—2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит играет избыточный бактериальный рост в кишечнике. Так, по результатам водородного дыхательного теста у 50—75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается при неалкогольном стеатогепатите с исходом в цирроз печени [5].

На сегодняшний день единой классификации дисбиоза у больных ХЗП не существует. Многие авторы придерживаются классификации В. Бондаренко (1994), по степени выраженности основанной на данных клинического и микробиологического (оценка качественного и количественного состава микрофлоры) исследования, и выделяют 4 степени дисбиоза кишечника [2].

Клинические проявления дисбиоза при хроническом гепатите характеризуются рядом особенностей. Наиболее частые из них — расстройства стула (неустойчивый стул, диарея, запор), метеоризм, абдоминальный болевой синдром (монотонная, тянущая, распирающая боль), синдром желудочно-кишечной диспепсии, симптомы полигиповитаминоза и мальдигестии. Частота болевого симптома в эпигастрии при дисбиозе существенно уменьшается по мере его прогрессирования. Напротив, боль в правом подреберье увеличивается при прогрессировании нарушений микрофлоры, что может быть обусловлено растяжением фиброзной капсулы печени, а также расстройствами в билиарной системе на фоне усиления дисбиотических процессов [10]. По мере нарастания кишечного микробиоценоза чаще определяются болезненность в околопупочной

области, правом подреберье, зоне Шофара, шум плеска в слепой кишке. Для данной категории больных характерны проявления астеновегетативного (слабость, утомляемость, сонливость), геморрагического (кровоточивость из десен и носа), холестатического (кожный зуд, иктеричность склер и кожи) синдромов.

В лейкоцитарной формуле у больных ХЗП наблюдается наличие умеренного сдвига влево за счет увеличения содержания палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, увеличение СОЭ. Прогрессирование дисбиоза сопровождается нарастанием содержания общего билирубина, его фракций, активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, снижением уровня альбуминов, протромбинового индекса, усугублением изменений липидограммы. В то же время отмечается выраженность синдрома иммунного воспаления за счет достоверного увеличения содержания γ -глобулинов и иммуноглобулинов, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета [14—17].

Морфологические изменения структуры печени у больных хроническим гепатитом зависят от степени кишечного дисбиоза. Белковая, зернистая и жировая дистрофия гепатоцитов чаще встречается у больных хроническим гепатитом с минимальными проявлениями дисбиоза. По мере его прогрессирования увеличивается выраженность гидропической и жировой дистрофии. Фокальный внутридольковый некроз не зависит от степени дисбиоза. В то же время ступенчатый и мостовидный некроз преобладает у больных с дисбиозом III и IV степени. Перипортальный и перичеселлюлярный фиброз отмечается у пациентов с минимальными проявлениями нарушения микрофлоры, а тяжелый портопортальный и портоцентральный фиброз чаще выявляется при выраженных проявлениях дисбиоза. Изменения морфологической структуры печени коррелируют с содержанием различных групп микроорганизмов.

Лечение пациентов с хроническими заболеваниями печени и проявлениями дисбиоза целесообразно проводить по нескольким направлениям. Это этиотропная терапия, мероприятия по восстановлению нарушенной метаболической функции печени, активизации клеток ретикулоэндотелиальной системы и устранение дисбиоза кишки. Из-за тесной кооперации перечисленные подходы в равной степени важны. Выделить какой-то один из них не представляется возможным.

Полипрагмазия в лечении данной категории больных нецелесообразна; особенно это следует учитывать при использовании препаратов, нарушающих процессы синтеза и секреции желчи, антибиотиков. Нарушение ферментативных систем печеночных клеток, разбалансированность механизмов контроля их функций вследствие изменения кооперации в системе микробиота—моноклеары синусоидов—гепатоцит не оставляют надежд на достижение положительного метаболического эффекта без медикаментозного вмешательства. Успешная их реализация возможна при длительном использовании препаратов желчных кислот, пробиотиков и пребиотиков. Комплекс этих препаратов отличается абсолютным отсутствием гепатотоксического эффекта, что актуально с многих позиций.

Для коррекции нарушенных функций печени при ХЗП применяют препарат урсодезоксихоловой кислоты урсосфальк, относящийся к группе гепатопротекторов. Он

инициирует восстановление физиологических функций гепатоцитов, обладает иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим, цитопротективным, антифибротическим, антиапоптотическим, литолитическим, мембраностабилизирующим эффектами, а также антиоксидантной активностью, усиливает продукцию желчи (холеретический эффект) и обеспечивает достаточное ее поступление из печени в желчные пути (холекинетический эффект), что способствует нормализации пищеварения. Нами также установлен пребиотический эффект препарата Урсофальк.

В настоящее время выделяют 3 направления коррекции нарушений микробиоценоза кишечника:

- селективная деконтаминация; по нашим и литературным данным, могут быть использованы противомикробные препараты широкого спектра действия, в частности из группы нитрофуранов (макмирор);
- заместительная терапия с использованием препаратов пробиотической группы;
- «стимуляция» штаммов нормальной микрофлоры, где применяются пищевые волокна и препараты пробиотической группы.

Важным компонентом в коррекции дисбиоза при ХЗП является функциональное питание, предусматривающее систематическое употребление продуктов естественного происхождения, оказывающих регулирующее воздействие на организм человека. По мнению отечественных ученых, к продуктам функционального питания относятся продукты, содержащие лактобактерии, антиоксиданты, органические кислоты, другие факторы. Функциональное питание оказывает влияние на всасывание микроэлементов (Ca, Mg) в толстой кишке, способствует снижению концентрации холестерина, уровня глюкозы крови, оказывает антиканцерогенное, иммуномодулирующее действие. К компонентам функционального питания относятся пробиотики, пребиотики, синбиотики и симбиотитки.

Пробиотики – препараты или продукты питания, содержащие живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры. Важным механизмом их действия является антагонистический эффект в отношении патогенных штаммов кишечной микрофлоры, обусловленный действием метаболитов нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота.

В последние годы в лечении дисбиоза кишечника у больных с заболеваниями печени используют комбинированные препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии. Из пробиотиков, применяемых у больных с дисбактериозом кишечника на фоне ХЗП, хорошо зарекомендовал себя Линекс, лечебное действие которого заключается во временном замещении функций собственной кишечной микрофлоры пациента в условиях ее подавления, в частности на фоне применения антибиотиков.

Входящие в состав препарата лактобациллы, *S. faecium* и бифидобактерии обеспечивают поступление «лечебной» микрофлоры в разные отделы кишечника в количественно и качественно сбалансированном соотношении, когда микробные его компоненты оказывают не только эубиотическое действие, но и выполняют все функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Н (биотина), РР, К, Е, фолиевой и аскорбиновой кислот, являются поставщиком коферментов

(токоферолов, в-аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты, и т.д.). Снижая рН кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D.

Препарат Линекс нормализует микрофлору толстой кишки у пациентов с ХЗП (снижается количество представителей условно-патогенной флоры – условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков, грибов рода *Candida* и отмечается рост количества представителей нормальной микрофлоры кишечника – бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов).

Таким образом, улучшая микрофлору кишечника, Линекс положительно влияет на течение хронических заболеваний печени, являясь не симптоматическим, а патогенетическим средством лечения больных ХЗП с дисбиозом кишечника и преобладанием в клинической картине болей, метеоризма, диспепсических проявлений. Пробиотик Линекс проявил себя как средство с многогранной клинической эффективностью. В составе комплексной терапии он способствует улучшению результатов лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе печени, и коррекции дисбиоза кишечника.

Применение Линекса в значительной степени снижает выраженность диспепсических расстройств, улучшает кишечное пищеварение, эффективно оптимизирует состав кишечного микробиоценоза, оказывает иммуномодулирующее действие, повышает качество жизни пациентов с ХЗП. У больных с ХЗП на фоне дисбиоза нами выявлены анальгезирующий эффект Линекса, а также его влияние на синдром цитолиза, о чем свидетельствует снижение активности трансаминаз в крови. Из изложенного выше следует, что Линекс обладает системным влиянием не только на микробиоценоз, но и на течение основного заболевания.

Пребиотики – большее число соединений, которые избирательно стимулируют рост и(или) метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов и обитают в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. Пребиотическим эффектом обладают: олиго-, моно- и полисахариды (лактозула, ксилит, пектин, инулин); растворимые и нерастворимые пищевые волокна (псиллиум); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, картофельный, кукурузный, рисовый); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота) и др. Пребиотики благотворно влияют на многие функции организма и не оказывают побочных эффектов при длительном применении.

Перспективным направлением в коррекции микробиоценоза кишечника у пациентов с ХЗП является применение в базисной терапии пищевых волокон. Псиллиум обладает рядом положительных эффектов: пребиотическим, противовоспалительным, гиперлипидемическим, применяется для нормализации стула при запоре и диарее.

Таким образом, существует тесная многоуровневая взаимосвязь между развитием ХЗП и структурными изменениями микрофлоры кишечника, которые во многом определяют тяжесть заболевания печени. С учетом сказанного необходим комплексный и поэтапный подход к диагностике и терапии этих состояний.

НЕ ДОЖИДАЙТЕСЬ СИМПТОМОВ – ПРЕДОТВРАТИТЕ ДИСБАКТЕРИОЗ!



Реклама. Рег. номер - П №012084/01

ДИСКОМФОРТ

ВЗДУТИЕ

ДИАРЕЯ



ДИСБАКТЕРИОЗ

a Novartis company



Бактерии **ЛИНЕКС®** устойчивы к действию большинства антибиотиков.

ЛИНЕКС® необходимо применять с **1-го дня** антибиотикотерапии.

 **SANDOZ**

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Литература

1. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Новости медицины и фармации – Гастроэнтерология*. – 2010; 313: 68.
2. Бондаренко В.М. Дисбактериоз. – М.: Медицина, 1994. – 334 с.
3. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. – СПб., 2003. – С. 36.
4. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. – Казань, 2003. – С. 86.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
6. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 2000. – С. 44.
7. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // *Consilium medicum*. – 2004; 6 (6): 406–409.
8. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М., 1998.
9. Bellantani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // *Ann. Intern. Med.* – 2000; 132: 112–117.
10. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // *Hepatology*. – 2000; 32: 141–156.
11. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999; 69: 1046–1051.
12. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // *Hepatology*. – 1999; 31: 9–16.
13. Malo M., Nasrin Alam S., Mostafa G. Intestinal alkaline phosphatase the preserves the normal homeostasis of gut microbiota // *Gut*. – 2010; 59: 1476–1484.
14. Medina J., Fernández-Salazar L., García-Buey L. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Diabetes Care*. – 2004; 27: 2057–2066.
15. Nagayama K., Kurosaki M., Enomoto N. et al. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression // *Hepatology*. – 2000; 31: 745–750.
16. Nesvizhski I., Vorobeacutev A., Belonosov S. et al. Analysis of ordinary microbial relationships in human colonic dysbacteriosis // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. – 1997; 3: 23–26.
17. Persico M., Persico E., Suozzo R. et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels // *Gastroenterol.* – 2000; 118: 760–764.
18. Seeff L., Miller R., Rabkin C. et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults // *Ann. Intern. Med.* – 2000; 132: 105–111.
19. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005; 41 (3): 422–433.
20. Wigg A., Robert J., Dymock R. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Gut*. – 2001; 48: 206–211.
21. Wu W., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // *World J. Gastroenterol.* – 2008; 14 (2): 313–317.

CORRECTION OF IMPAIRED ENTERIC MICROBIocenosis IN THE PRESENCE OF CHRONIC LIVER DISEASE

P. Seliverstov; E. Chikhacheva, L. Teterina, Professor V. Radchenko, MD

I.I. Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy

Dysbiotic disturbances in chronic liver diseases deteriorate the course of the underlying disease. By improving the intestinal microflora, Linex diminishes the manifestations of dysbiosis (pain, flatulence, dyspepsia), which has a wholesome effect on quality of life and prognosis.

Key words: dysbiosis, Linex, probiotics, hepatitis.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ТОШНОТЕ И РВОТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор,
О. Романова, Т. Илларионова, кандидат биологических наук
РУДН, Москва
E-mail: eushk@yandex.ru

Для устранения тошноты и рвоты в период беременности применяют растительные средства, витамин В₆ и противорвотные препараты разных фармакологических групп. Приводятся данные доказательной медицины об их эффективности и безопасности, а также разработанный канадскими специалистами на основании результатов фармакоэпидемиологической программы Motherisk консенсусный алгоритм лечения тошноты и рвоты у беременных женщин.

Ключевые слова: тошнота, рвота, беременность, терапия.

Тошнота и рвота – распространенная проблема, с которой в I триместре беременности в той или иной мере сталкиваются 50–80% женщин. Симптомы появляются на 8–12-й неделе беременности, а на 16–18-й, как правило, ослабевают или исчезают; у 5% женщин тошнота и рвота сохраняются в течение всей беременности. Наиболее тяжелое проявление тошноты и рвоты у беременных – гиперемезис gravidarum (неукротимая рвота беременных), встречающаяся у 0,05–1% беременных [10]. В США гиперемезис gravidarum является второй по значимости причиной госпитализации пациенток во время беременности (11,4% всех случаев госпитализаций, не связанных с родами) [10].

В большинстве случаев тошнота и рвота не влияют на течение беременности и рассматриваются как физиологическое состояние [10]. Более того, их полное отсутствие связано с повышенным риском невынашивания беременности [12]. Тем не менее наличие тошноты и рвоты (даже слабо выраженных) значительно ухудшает качество жизни беременной женщины.

Для оценки тяжести тошноты и рвоты во время беременности исследователями программы Motherisk (Канада) был разработан сокращенный вариант Родоского индекса – опросника, используемого у пациентов, получающих химиотерапию (табл. 1) [11]. Тяжесть симптомов определяют путем суммирования баллов, полученных при ответах на вопросы: ≥ 6 баллов – легкие симптомы, 7–12 – умеренные, ≤ 13 – тяжелые. При легких симптомах лечение проводится в амбулаторных условиях, тяжелая рвота, особенно гиперемезис gravidarum, требует срочной госпитализации, при среднетяжелой выраженности симптомов вопрос о госпитализации решается в индивидуальном порядке.

Для терапии тошноты и рвоты у беременных используют фармакологические и нефармакологические методы. По возможности лечение следует начинать с последних; нефармакологические методы включают в себя рекомендации по изменению диеты и режима дня.