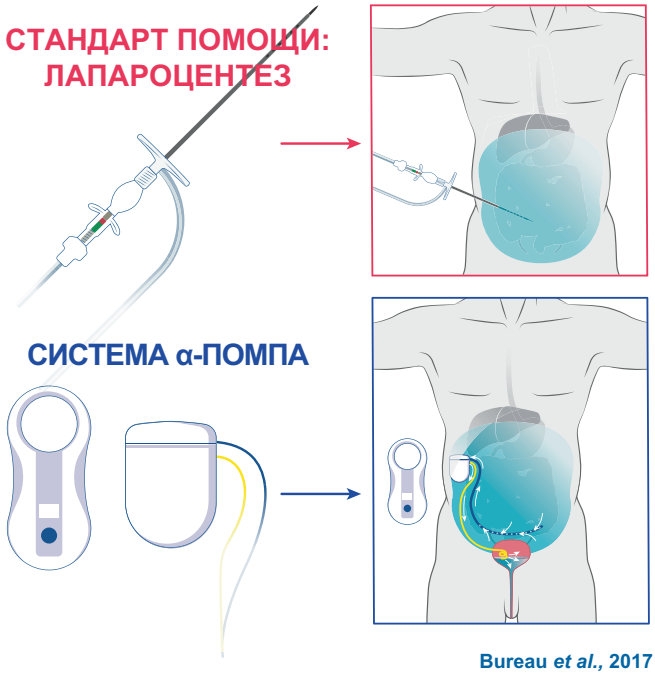
Выбор редакции

Richard Moreau*, Ramon Bataller, Thomas Berg, Jessica Zucmann-Rossi, Rajiv Jalan

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Альфа-помпа: новый метод лечения рефрактерного асцита

Возможности помощи при рефрактерном асците ограничиваются трансплантацией печени и, у немногих больных, трансъюгулярным внутрипеченочным портосистемным шунтированием путем постановки стента. Во всех остальных случаях требуется регулярно удалять большие объемы жидкости путем лапароцентеза. α-помпа (alfapump) — новая, полностью имплантируемая автоматическая низкопотоковая система удаления асцитической жидкости в мочевой пузырь. **Bureau et al. описали результаты первого европейского многоцентрового ее испытания по сравнению с регулярной эвакуацией больших объемов асцитической жидкости путем лапароцентеза. Оно показало, что α-помпа значительно снижает потребность в лапароцентезе и улучшает качество жизни и нутритивный статус больных**. Применение α-помпы чаще, чем традиционный лапароцентез, сопровождалось острым повреждением почек, но отрицательного влияния на выживаемость это не оказывало. При усовершенствовании технологии и регулярных инфузиях альбумина α-помпа станет новой возможностью помощи больным с рефрактерным асцитом.



Bureau *et al.*, 2017
Система α-помпа при рефрактерном асците по сравнению с эвакуацией большого объема жидкости путем лапароцентеза

Гомеостаз эндоплазматического ретикулума (ЭР) при заболеваниях печени

Стресс ЭР-гепатоцитов при ожирении и гепатоцеллюлярном раке (ГЦР)

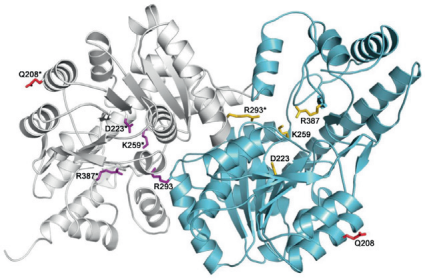
Специализированные выделительные клетки, такие как гепатоциты, взаимодействуют с окружающей их средой посредством секреторных белков и белков, представленных на поверхности клетки. Чтобы занять свое место, белки должны вступить в секреторные пути, войдя в ЭР, где они подвергаются укладке полипептидных цепей (фолдингу) и созревают. Важно знать, что концентрация белков в просвете ЭР составляет около 100 мг/мл, а скорость белкового синтеза в гепатоците равна приблизительно 13 млн секреторных белков в минуту. Выполнение клеткой такого термодинамически неблагоприятного действия в столь стесненных условиях без ущерба для его качества требует большого количества энергии. Гомеостаз в просвете ЭР, в частности концентрация Ca^{2+}, которая в нем выше, чем в цитозоле, поддерживается очень точно. **Разнообразные травмирующие факторы вызывают стресс ЭР и активацию скоординированной адаптивной программы, так называемого ответа неукладки полипептидных цепей (unfolded protein response — UPR), кратко обозначаемого ER^{UPR}.** В ответ на накопление не подвергшихся фолдингу белков ослабевает уровень инициации трансляции в целом, индуцируется экспрессия резидентных белковых шаперонов ЭР и уклада полипептидных цепей в правильную структуру, расширяются пространства ЭР и активируется связанная с ЭР деградация, направленная на удаление белков с необратимо искаженной пространственной структурой. При исчерпании возможностей поддержания жизнеспособности вступает в действие связанный со стрессом ЭР апоптоз. ER^{UPR} в зависимости от ситуации может быть полезным или вредным для организма. В текущем выпуске журнала опубликованы статьи, иллюстрирующие оба варианта. Wires et al. описали результаты эксперимента, в котором исследовали влияние высокожировой диеты на гомеостаз Ca^{2+} в ЭР печени крыс. Авторы выявили корреляцию между поступлением жира с пищей и снижением уровня кальция в ЭР печени. Интерпретируя этот результат, следует иметь в виду, что низкая концентрация Ca^{2+} в ЭР может вызывать ER^{UPR}. Кроме того, давно известно, что ожирение может сопровождаться стрессом ЭР и последующим хроническим ER^{UPR} в печени, приводящим к ее инсулинорезистентности. Таким образом, **находки Wires et al. прямо указывают на то, что снижение концентрации Ca^{2+} в просвете ЭР гепатоцитов является первым звеном стимуляции неадекватного ER^{UPR} в печени при ожирении**. Пример полезного для организма ER^{UPR} иллюстрирует исследование Ma et al., на первом этапе которого авторы показали, что десатурация ацил-КоА (называемая также десатурацией стерил-КоА — SCD), сверхэкспрессированная при ГЦР, коррелирует с низкой выживаемостью; на втором, пользуясь разными методами, в т. ч. лекарственными ингибиторами, — что подавление десатурации ацил-КоА вызывает ER^{UPR},

препятствующий пролиферации стволовых раковых клеток и устойчивости к сорафенибу. По заключению авторов **«целенаправленное воздействие на SCD1 само по себе или в сочетании сорафенибом может стать новым вариантом индивидуализированной терапии ГЦР».**

Наследственные заболевания печени

Генетический вариант, связанный с макро-аспартатаминотрансфераземией (макро-АсАТ-емией)

Макро-АсАТ-емия — редкое состояние наследственной природы, характеризующееся стойким повышением уровня АсАТ (глутамат оксалоацетат трансаминазы 1, ген *GOT1*) вследствие соединения этого фермента с иммуноглобулинами. Недавно опубликована статья Kulecka et al.; авторы определили генотип у 32 лиц с предполагаемой наследственной макро-АсАТ-емией. **Аллель гена *GOT1* rs374966349 [C], кодирующий p.Gln208Glu, выявлен у 54 % пробандов из семей, в которых предполагалось наличие макро-АсАТ-емии,** и только у 0,18 % здоровых лиц контрольной группы. Виртуальная ПЦР продемонстрировала возможность прочной фиксации иммуноглобулинов отрицательно заряженным глутаматом на поверхности кодируемого *GOT1* белка. Это интересное исследование четко показывает, что определение данного генетического варианта можно использовать в диагностике макро-АсАТ-емии.



Kulecka *et al.*, 2017
Гетерозиготные мутации гена GOT1, связанные с наследственной макро-АсАТ-емией

Алкогольная болезнь печени

Фактор ингибирования миграции (MIF) как возможный молекулярный драйвер алкогольного повреждения печени

Единственная эффективная при алкогольной болезни печени (АБП) мера — отказ от употребления алкоголя. Идентификация молекулярных драйверов может помочь в разработке новых методов целенаправленной терапии. В данном номере журнала опубликовано исследование Marin et al., посвященное оценке роли макрофагального MIF, мощного воспалительного цитокина, как драйвера АБП. На первом этапе авторы установили, что в клеточной культуре гепатоциты выделяют MIF в ответ на воздействие этилового спирта; затем на различных моделях у трансгенных мышей обнаружили доказательства повышающей регуляции MIF в гепатоцитах под его влиянием, за счет чего наступают воспалительные изменения. У больных алкогольным гепатитом авторы выявили сверхэкспрессию MIF в гепатоцитах. Примечательно, что уровень сывороточного MIF в надпеченочных венах был повышен и коррелировал с тяжестью АБП. **Данное исследование продемонстрировало роль выделяемого гепатоцитами MIF как молекулярного драйвера АБП и возможной точки приложения новых методов терапии.**

Гепатит С

Отсутствие заметной разницы в частоте ГЦР и его рецидивирования после терапии противовирусными препаратами прямого действия (ППРД) по сравнению с терапией на основе интерферона

Оказывает ли безынтерфероновая (ППРД–) терапия такое же влияние на риск возникновения и рецидива ГЦР, как терапия на основе интерферона, остается предметом споров. Ретроспективный обзор большого объема проспективных наблюдений (1897 пациентов), выполненный Nagata et al., не выявил сколько-нибудь значимой разницы в частоте возникновения и рецидивирования ГЦР между получавшими лечение на основе интерферона и безынтерфероновую терапию. **Более того, эрадикация вируса оказывала раннее подавляющее действие на канцерогенез независимо от типа противовирусной терапии.** Авторы идентифицировали биомаркеры развития ГЦР, в т. ч. впервые описали агглютинин wisteria floribunda-позитивный mac-2-связывающий белок (WFA+ M2BP) как ранее неизвестный предиктор, связанный с развитием ГЦР после устойчивого вирусологического ответа, независимый от стадии фиброза печени. Это исследование добавило новые данные к возрастающему количеству свидетельств о необходимости длительного наблюдения в целях ранней диагностики ГЦР после эрадикации HCV и об отсутствии связи риска ГЦР в целом с типом терапии.

Диагностика гепатитов В и С

Важность своевременной диагностики

Запоздалая диагностика гепатитов В и С — это упущенная возможность снизить риск тяжелого поражения печени. Samji et al. анализировали сроки постановки диагноза гепатитов В и С относительно выявления декомпенсированного цирроза и ГЦР в период между 1990 и 2012 г., по данным British Columbia Hepatitis Testers Cohort (90 510 человек). **Хотя за этот период положение улучшилось, гепатит В диагностируется с запозданием в 46–49 % случаев, гепатит С — в 31–40 %.** Авторы убедительно доказывают, что своевременная постановка диагноза, особенно в эпоху высокоэффективной терапии, снижает частоту осложнений и смертность; важным ее методом остается скрининг-обследование, т. к. о факторах риска сообщают не все больные.

Гепатит В

Чем меньше, тем лучше? Ограничение продолжительности терапии нуклеоз(т)идными аналогами (НА) при HbeAg-негативном хроническом гепатите В и риск ГЦР, не исчезающий после элиминации HbsAg, в зависимости от возраста и пола

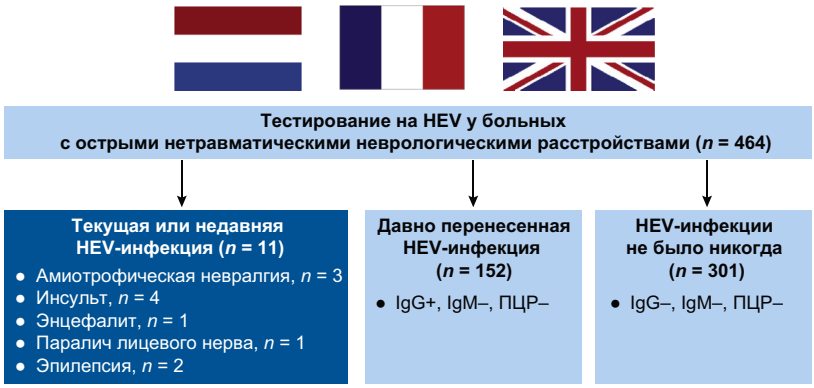
Прекращение приема НА при хроническом гепатите В часто приводит к вирусологическому рецидиву, поэтому пожизненную терапию принято считать оптимальной стратегией. Однако, по данным неконтролируемых исследований, благодаря сопровождающему рецидив HBV-специфическому иммунному ответу может наступить продолжительная ремиссия и даже элиминация HBsAg. Berg et al. первые выполнили рандомизированное исследование возможности прекращения терапии тенофовира дизопроксилом фумаратом (TDF) у HBeAg-негативных больных. **Основные результаты проверки этой концепции: 62 % больных, у которых терапия была прекращена, через 2 года в ней не нуждались; у 19 % наступила элиминация HBsAg, тогда как у продолжавших получать TDF значительного снижения уровня HBsAg не наблюдалось.** Хотя исследование невелико по числу больных, его результаты открыли возможность более индивидуализированного подхода к длительной НА-терапии. Для более точного определения того, в каких случаях преимущества прекращения терапии наиболее вероятны, требуются дальнейшие исследования.

Постоянный риск ГЦР у инфицированных HBV людей, даже при HBsAg-негативности, объясняется генетической нестабильностью, обусловленной как частичной интеграцией ДНК HBV в геном организма-хозяина, так и пожизненным персистированием ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса. Согласно ранее опубликованным данным, риск особенно высок у мужчин с далеко зашедшим фиброзом печени, которым к моменту достижения HBsAg-негативности было более 50 лет. Yip et al. анализировали риск ГЦР после элиминации HBsAg и влияние на него половой принадлежности у большой (n = 4568) группы больных в Гонконге. Кумулятивная частота ГЦР после элиминации HBsAg составила 0,9, 1,3 и 1,5 % за 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно. **Возраст старше 50 лет и мужской пол были независимыми факторами риска ГЦР, тогда как женский пол и возраст до 50 лет не влекли за собой риск развития ГЦР в течение 5 лет**. Результаты данного исследования важны практически, т. к. указывают на отсутствие необходимости наблюдения относительно ГЦР после элиминации HBsAg у женщин и больных не старше 50 лет, что позволит сберечь дополнительные ресурсы для помощи другим больным.

Гепатит Е

К вопросу о нейротропности вируса гепатита Е (HEV)

Неврологические расстройства принадлежат к числу самых частых из внепеченочных проявлений HEV-инфекции, но их причинная связь с этой инфекцией не доказана. Dalton et al. посвятили этой проблеме исследование, в котором пациентов, поступавших с нетравматическими неврологическими расстройствами в 4 больницы 3 стран Европы, систематически тестировали на HEV. Оно показало, что распространенность HEV-виремии среди этих больных по крайней мере в 10 раз выше, чем, по последним данным, среди доноров крови. **Наиболее удивительная находка этого исследования — связь с HEV 3 из 5 случаев амиотрофической невралгии.** Результаты исследования указывают на нейтротропность HEV и подтверждают специфическую, вероятно причинную, связь амиотрофической невралгии с этим вирусом. Интересно, что уровень АлАТ у неврологических больных с HEV-инфекцией был нормальным или лишь незначительно повышенным. Возможно, некоторые штаммы HEV скорее нейротропны, чем гепатотропны.



Dalton *et al.*, 2017
Гепатит Е и острые нетравматические неврологические расстройства: проспективное многоцентровое исследование

ГЦР

Предикторы благоприятного действия сорафениба; оценка качества рекомендаций с помощью инструмента AGREE II

2 рандомизированных клинических испытания сорафениба III фазы с двойным слепым контролем показали, что этот препарат значительно увеличивает общую выживаемость больных с неоперабельным ГЦР. Bruix et al. опубликовали исследование прогностических факторов ГЦР и предикторов благоприятного действия сорафениба на основании сводных данных плацебо-контролируемых испытаний III фазы. Они показали, что прогностическими факторами низкой общей выживаемости являются макроскопическая инвазия в сосуды, высокий уровень α-фетопротеина и высокие значения соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. Благоприятное действие сорафениба стабильно не зависело от этих факторов. **Предикторами увеличения продолжительности общей выживаемости под влиянием сорафениба оказались отсутствие внепеченочных метастазов, сопутствующий гепатит С и низкие значения отношения нейтрофилов и лимфоцитов.**

AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) представляет собой только инструмент оценки качества методологии рекомендаций, надежность которого подтверждена. Gavriilidis et al., приложив AGREE II к рекомендациям по хирургическому лечению ГЦР, пришли к выводу о неудовлетворительном в целом качестве их методологии. **При разработке будущих рекомендаций необходимо исходить из критериев AGREE II в оценке методологии. Рекомендации, опирающиеся на данные высокого уровня доказательности, дадут возможность точнее стратифицировать больных и индивидуализировать терапевтическую стратегию.**

Цирроз

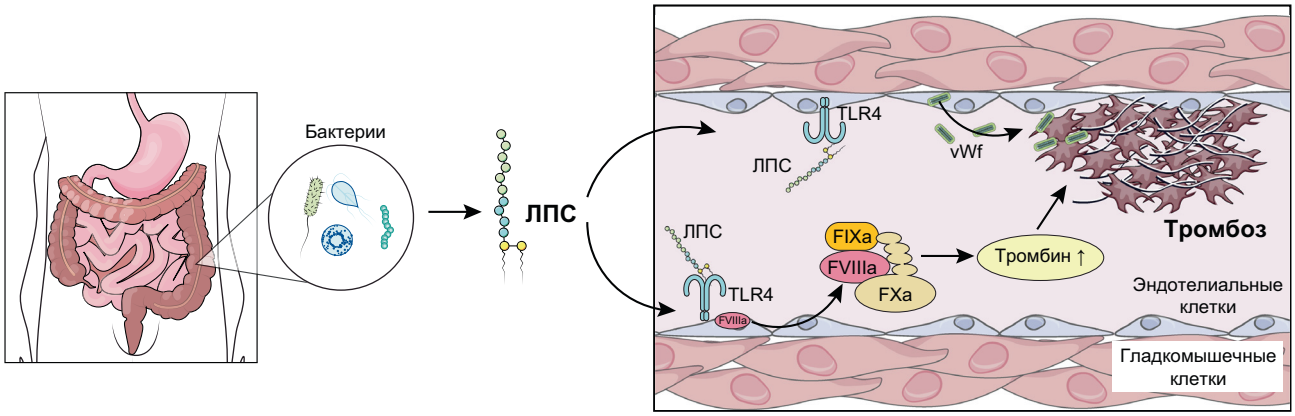
Роль эндотоксинов бактерий толстой кишки в дисфункции эндотелия и высвобождении фактора VIII

Механизмы предрасположенности к тромбозу воротной вены (ТВВ) при циррозе остаются неясными. Опубликованные данные указывают на связь риска ТВВ с повышением концентрации фактора VIII. **Carnevale et al. выполнили важное исследование, демонстрирующее связь между эндотоксемией и уровнем фактора VIII (FVIII) и фактора фон Виллебранда (vWf) у больных с циррозом.** Далее на изолированных эндотелиальных клетках авторы показали, что блокада Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), подавляющая сигнальный путь эндотоксина, предотвращает вызванный липополисахаридом (ЛПС) выброс фактора VIII из эндотелиальных клеток. Результат данного исследования указывает на участие микробиома в патогенезе ТВВ и возможные пути профилактики последнего.

Острая печеночная недостаточность

Отрицательное влияние микроРНК 1224 (miR1224) на исход острой печеночной недостаточности за счет подавления пролиферации клеток

Исход острой печеночной недостаточности определяется соотношением между гибелью и регенерацией клеток. Пока стратегий усиления регенерации при острой печеночной недостаточности не



Carnevale *et al.*, 2017
Эндотоксины бактерий толстой кишки стимулируют секрецию фактора VIII эндотелиальными клетками

существует. **Roy et al. исследовали роль микроРНК (miRNA)1224 — малой некодирующей РНК, экспрессированной в гепатоцитах, и установили на модели острой печеночной недостаточности у мышей, что экспрессия miR1224 в гепатоцитах сопровождается ослаблением их пролиферации и усилением апоптоза.** Они подтвердили эти данные исследованием биоптатов печени у больных с острой печеночной недостаточностью. Более того, miR1224 присутствует в сыворотке и повышение ее сывороточного уровня служит предиктором летального исхода. miR1224 может стать новым биомаркером и точкой приложения таргетной терапии.

Трансплантация печени

Исход при трансплантации трупной печени у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) не хуже, чем при трансплантации от доноров со смертью головного мозга

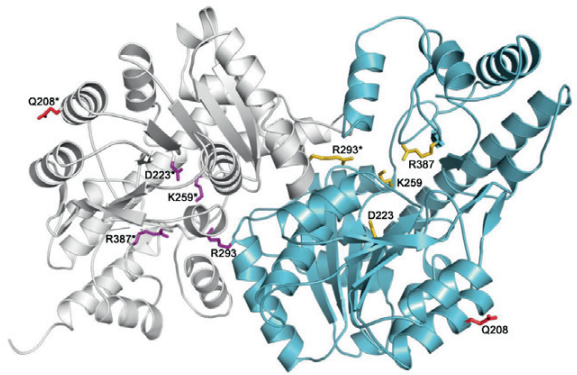
Трансплантация печени — единственный в настоящее время способ продлить жизнь больных ПСХ. Резерв донорских органов для трансплантации может быть увеличен за счет использования трупной печени. Одним из ее осложнений является риск посттрансплантационного сужения желчных протоков. Многие клиники из опасений этого осложнения при ПСХ используют для трансплантации только печень от доноров со смертью головного мозга. **Trivedi et al. анализировали исходы трансплантации печени у больных ПСХ, получивших орган от донора со смертью головного мозга (*n* = 108) или трупный орган (*n* = 35). Заслуживает внимания то, что значимой разницы между группами в жизнеспособности трансплантата и выживаемости больных авторы не выявили. Риск посттрансплантационного сужения желчных протоков также был одинаков в обеих группах.** Увеличение резерва донорских органов путем использования трупной печени может уменьшить смертность больных ПСХ в период ожидания трансплантации.

Richard Moreau* at Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), INSERM, Universite Paris Diderot, Paris, France; DHU UNITY, Service d'Hepatologie, Hopital Beaujon, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Clichy, France; Laboratoire d'Excellence (Labex) Inflamex, COMUE Sorbonne Paris Cite, Paris, France.
* Автор, ответственный за переписку. *E-mail:* richard.moreau@inserm.fr
Ramon Bataller at Division of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.
Thomas Berg at Section Hepatology, Clinic for Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany.
Jessica Zucman-Rossi at Inserm UMR-674; Genomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides; IUH; Paris, France; Universite Paris Descartes; Labex Immuno-oncology; Faculte de Medecine; Sorbonne Paris Cite; Paris, France.
Rajiv Jalan at Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Hospital, UK.

Bureau *et al.*, 2017
Система α-помпа при рефрактерном асците по сравнению с эвакуацией большого объема жидкости путем лапароцентеза

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Альфа-помпа: новый метод лечения рефрактерного асцита



Kulecka *et al.*, 2017
Гетерозиготные мутации гена GOT1, связанные с наследственной макро-АсАТ-емией

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Генетический вариант, связанный с макро-аспартатаминотрансфераземией (макро-АсАТ-емией)

Тестирование на HEV у больных с острыми нетравматическими неврологическими расстройствами (*n* = 464)

Текущая или недавняя HEV-инфекция (*n* = 11)

- Амиотрофическая невралгия, *n* = 3
- Инсульт, *n* = 4
- Энцефалит, *n* = 1
- Паралич лицевого нерва, *n* = 1
- Эпилепсия, *n* = 2

Давно перенесенная HEV-инфекция (*n* = 152)

- IgG+, IgM–, ПЦР–

HEV-инфекции не было никогда (*n* = 301)

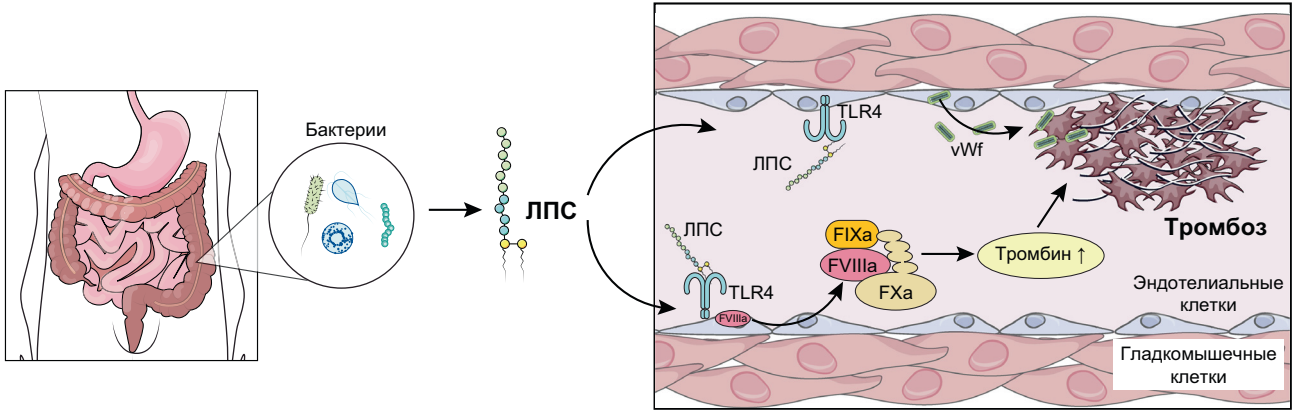
- IgG–, IgM–, ПЦР–

Dalton *et al.*, 2017

Гепатит Е и острые нетравматические неврологические расстройства: проспективное многоцентровое исследование

ГЕПАТИТ Е

К вопросу о нейротропности вируса гепатита Е (HEV)



Carnevale *et al.*, 2017

Эндотоксины бактерий толстой кишки стимулируют секрецию фактора VIII эндотелиальными клетками

ЦИРРОЗ

Роль эндотоксинов бактерий толстой кишки в дисфункции эндотелия и высвобождении фактора VIII