

Эндобиотоз кишечника и метаболически-ассоциированные заболевания

☞ А.М. Шилов¹, А.А. Марьяновский², Н.Б. Петрухина¹

¹ Кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней
Факультета послевузовского профессионального образования врачей
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

² Кафедра госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета
Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И. Пирогова, Москва

Метаболический синдром характеризуется нарушениями углеводного и липидного обмена, которые являются основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в некоторых случаях на ранних этапах формирования метаболического синдрома ведущая роль в развитии указанных нарушений принадлежит дисбиозу кишечника. В таком случае эффективно применение комбинированной терапии: фибратов, симбиотиков и антиоксидантов.

Ключевые слова: метаболический синдром, дисбиоз кишечника, сахарный диабет, атеросклероз, фибраты, симбиотики, антиоксиданты.

Метаболический синдром (МС) — комплекс метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, патогенетически взаимосвязанных через инсулинорезистентность. Метаболический синдром включает **нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)** или **сахарный диабет (СД) 2-го типа** с характерной атерогенной дислипидемией (повышение уровня **триглицеридов (ТГ)**, **липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)**, снижение уровня **липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)**), артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сочетающиеся с висцерально-абдоминальным типом ожирения.

В последние 20 лет основные компоненты МС — нарушения углеводного и липидного спектра крови — рассматриваются как доминирующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Зарубежные и отечественные исследователи в клинической медицине, эксперты Всемирной организации здравоохранения характеризуют МС как пандемию XXI века. В 2012 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation) представила эпидемиологические данные о распространенности СД как составной части МС. В 47 странах европейского региона (в том числе в России), в которых проводились исследования, зарегистрировано 52,8 млн. пациентов в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих СД, что составляет 8,1% от общей популяции. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, этот показатель к 2030 г. увеличится до 9,5%, что составит 64 млн. человек.

Клинические исследования последних 20 лет, основанные на современных научных достижениях теоретической и практической медицины, свидетельствуют о четкой взаимосвязи нарушений углеводного

Контактная информация: Шилов Александр Михайлович, alexmshilov@mail.ru

(НТГ или СД) и липидного (атеросклероз) спектра крови с функциональным состоянием печени (**неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП)**) и статусом микробиоценоза кишечника (дисбиоз). Одновременно выявлено, что абдоминальный тип ожирения с **индексом массы тела (ИМТ)** $>25 \text{ кг/м}^2$ в 70–90% случаев сочетается с дисбиозом кишечника и в такой же пропорции — со стеатозом или стеатогепатитом как следствие нарушений углеводного и липидного обмена.

В настоящее время клинической практикой доказана патогенетическая взаимосвязь состояния микробиоценоза кишечника не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с атеросклерозом, НТГ, СД 2-го типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (компоненты МС), бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом и желчнокаменной болезнью, что определяет понятие полиморбидности.

В связи с этим возникают определенные трудности при назначении гипополипидемических препаратов, в частности статинов, которые, обладая известными гепатотоксическими эффектами, могут усугублять функциональное состояние печени при наличии доклинических форм НЖБП на фоне дисбиоза, вплоть до развития лекарственного гепатита. В случаях нераспознанного стеатоза или стеатогепатита побочные эффекты лекарственных препаратов могут быть следствием нарушения их метаболизма в печени в результате недостаточности или истощения системы цитохрома P450.

Еще в 1935 г. клиницистами было высказано предположение об участии микрофлоры кишечника в холестеринном обмене через метаболизм экзогенных и эндогенных стероидов. В 2001 г. М. Карнейро де Мура патогенетически обосновал участие микробиоценоза толстой кишки в качестве одного из звеньев нарушений холестеринного метаболизма: **холестерин (ХС)** под

действием микроорганизмов толстого кишечника последовательно метаболизируется в копростанол/копростанон и частично выводится с калом. В свою очередь, при активации реакции брожения в кишечнике копростанол и копростанон выделяют ацетат и пропионат, которые всасываются в кровь и, достигнув печени, оказывают разнонаправленное действие на синтез ХС: ацетат его активирует, а пропионат — угнетает (рис. 1).

Альтернативный биологический механизм влияния микрофлоры кишечника на метаболизм ХС обусловлен облигатным участием бактерий кишечника в метаболизме **желчных кислот (ЖК)**, в частности холевой кислоты. **Конъюгированная холевая кислота (КоХК)** из печени поступает в тонкий кишечник и частично реабсорбируется в гепатоциркуляторную систему. Невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки КоХК в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглицин-гидролазой и дегидроксилированию при участии 7- α -дегидроксилазы. При нормальном состоянии биоценоза образовавшаяся **дезоксихолевая кислота (ДоХК)** связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма с калом. Эти процессы активируются при повышении pH в кишечнике с образованием ионизированной ДоХК, которая хорошо всасывается в толстой кишке. Всосавшаяся ДоХК пополняет пул ЖК в гепатоциркуляции, что является важным фактором для стимуляции синтеза ХС. Повышение pH в толстой кишке может быть следствием недостатка пробиотических компонентов в питании, к которым относят различные углеводы (дисахариды, олигосахариды, полисахариды), что приводит к дефициту роста нормальной микрофлоры кишечника, в частности бифидо- и лактобактерий. Таким образом, нарушение качественного состава микрофлоры сопровождается повышением pH, активацией ферментов с увеличением синтеза ДоХК, ее растворимости и повышением всасыва-

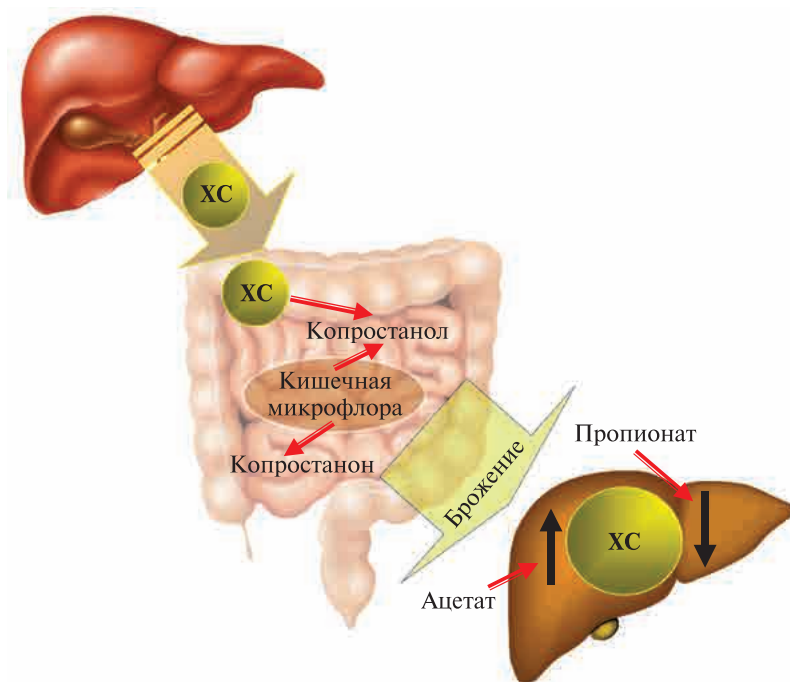


Рис. 1. Схема метаболизма ХС под влиянием микрофлоры кишечника.

ния, что приводит к увеличению уровня ЖК, ТГ и ХС в крови (рис. 2).

Установлено, что в норме бифидобактерии в присутствии солей ЖК секретируют деконъюгазы, которые расщепляют таурин- и глицинсодержащие амины ЖК в труднорастворимые осадки, связывающие ХС в толстой кишке с последующим выведением его с каловыми массами. Одновременно деконъюгазы уменьшают выход ХС из печеночных клеток за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают лимитирующее влияние на количество рецепторов для ХС ЛПНП форменных элементов крови.

Необходимо отметить, что аналогичные свойства имеют и лактобактерии, и некоторые другие кишечные микроорганизмы. При этом превращение ХС в экскретируемые формы происходит при участии ЖК, выработка которых трансформируется при заболеваниях печени.

В патогенезе атерогенной дислипидемии принимают участие продукты метаболизма кишечной микрофлоры, в частности **короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК)**, которые являются основным продуктом микробной ферментации углеводов, жиров и белков (рис. 3). Короткоцепочечные жирные кислоты — монокарбоновые кислоты, имеющие 8 атомов углерода в цепи; к ним относятся уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты. Неразветвленные летучие КЖК — уксусная, пропионовая и масляная — образуются при анаэробном брожении углеводов и тормозят развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма, что способствует угнетению гнилостных процессов и подавлению образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Разветвленные КЖК — изомасляная, изо-

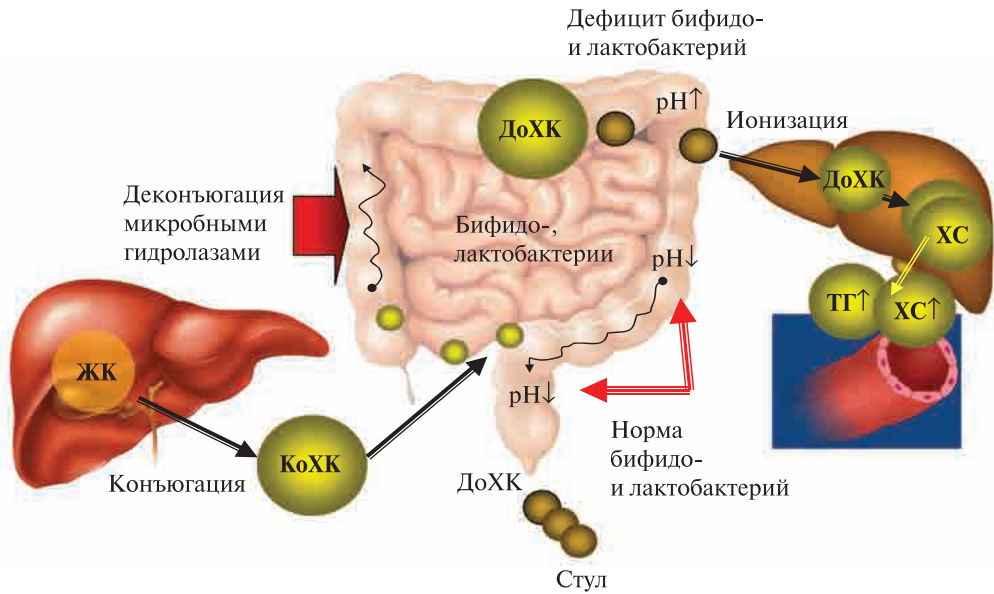


Рис. 2. Схема метаболизма ЖК при участии микрофлоры кишечника.

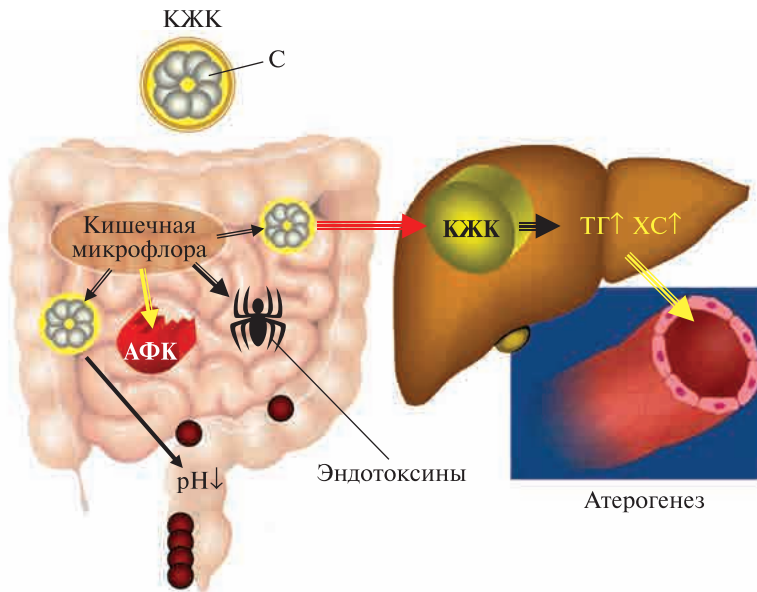


Рис. 3. Роль кишечной микрофлоры в метаболизме КЖК и ХС. АФК — активные формы кислорода. С — атомы углерода.

валериановая — образуются при метаболизме белков, из валина и лейцина соответственно.

Помимо поддержания локальной резистентной колонизации сапрофитной микрофлоры за счет регуляции pH внутрики-

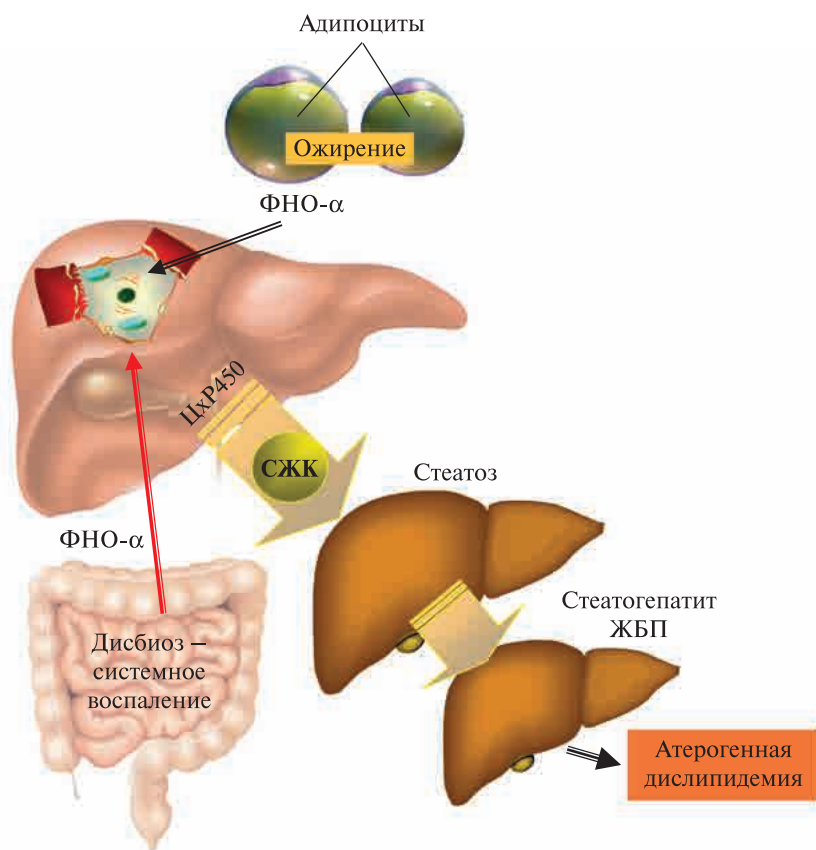


Рис. 4. Схема формирования НЖБП и атеросклероза при дисбиозе кишечника. ЖБП – жировая болезнь печени, СЖК – свободные жирные кислоты, ЦхР450 – цитохром Р450.

печного содержимого КЖК через снижение рН также контролируют моторику кишечника, опосредованно осуществляя дезинтоксикационную функцию.

В формировании атерогенной дислипидемии также принимают участие эндотоксины, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины-1–8, С-пептид), оксид азота, вырабатываемые условно-патогенной или патогенной микрофлорой кишечника. Выработка этих веществ осуществляется за счет формирования системного воспаления, лежащего в основе оксидативного стресса, который приводит к перекисному окислению липидов и атерогенезу.

В свою очередь, атерогенная дислипидемия, провоспалительные цитокины, вырабатываемые микроорганизмами кишечника, способствуют формированию стеатоза, стеатогепатита и развитию НЖБП, что ограничивает применение статинов, гепатотоксический эффект которых известен и клинически проявляется повышением уровня трансаминаз (рис. 4).

Таким образом, при МС атерогенная дислипидемия в ряде случаев может быть следствием системного воспаления, истощения антиоксидантной системы и нарушения метаболизма ХС, вызванных дисбалансом качественного состава биоценоза кишечника.

Материал и методы

С учетом вышеизложенного для изучения влияния микробно-тканевого комплекса кишечника на липидно-углеводный обмен нами было проведено обследование и, при наличии показаний, лечение 69 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет: 54 пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м², клиническими и лабораторными признаками МС (основная группа) и 15 пациентов с ИМТ < 25 кг/м² (группа сравнения). Всем больным до и после лечения (24 нед) проводилось лабораторное исследование липидного и углеводного обмена с расчетом показателей инсулинорезистентности (индекс НОМА IR), **индекса атерогенности (ИА)**, уровня системного воспаления (С-пептид) и активности процессов перекисного окисления липидов по уровню концентрации продуктов их деградации — **малонового диальдегида (МДА)**.

В табл. 1 представлены суммарные результаты исходного обследования пациентов. Как видно из таблицы, при идентичности демографических показателей статистически достоверная разница между группами по показателю ИМТ ($p < 0,001$) сопровождалась статистически достоверными различиями в показателях углеводного и липидного обмена, уровня артериального давления. Высокий уровень артериального давления в основной группе, скорее всего, был обусловлен активацией симпатoadреналовой системы, компенсаторной гиперинсулинемией как следствие инсулинорезистентности и относительным снижением концентрации магния сыворотки крови. В основной группе относительно низкий уровень гликемии натощак на фоне инсулинорезистентности (индекс НОМА IR превышал аналогичный показатель группы сравнения в 5,8 раза, $p < 0,001$) поддерживался компенсаторной гиперинсулинемией (уровень **иммунореактивного инсулина (ИРИ)** натощак превышал аналогичный показатель группы сравнения в 5,2 раза,

Таблица 1. Суммарные результаты исходного обследования пациентов

Показатели	Группа сравнения (n = 15)	Основная группа (n = 54)
Мужчины, абс. (%)	6 (40,0)	23 (42,6)
Женщины, абс. (%)	9 (60,0)	31 (57,4)
Средний возраст, годы	44,5 $\pm$ 3,5	43,3 $\pm$ 4,7
ИМТ, кг/м ²	20,1 $\pm$ 0,5	32,7 $\pm$ 0,8***
Обхват талии/обхват бедер	0,78 $\pm$ 0,12	1,05 $\pm$ 0,71**
Длительность ожирения, годы	—	4,7 $\pm$ 1,2
САД, мм рт. ст.	135,5 $\pm$ 5,2	155,3 $\pm$ 7,2**
ДАД, мм рт. ст.	84,2 $\pm$ 3,5	92,1 $\pm$ 4,3**
Гликемия натощак, ммоль/л	4,7 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,1*
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	2,5 $\pm$ 0,4	13,1 $\pm$ 1,1***
Индекс НОМА IR	0,52 $\pm$ 0,12	3,0 $\pm$ 0,2***
Гликированный гемоглобин, %	5,1 $\pm$ 0,2	6,6 $\pm$ 0,3**
ОХС, ммоль/л	4,55 $\pm$ 0,18	6,64 $\pm$ 0,18*
ТГ, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,2**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 $\pm$ 0,15	3,9 $\pm$ 0,15**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,11	1,1 $\pm$ 0,1*
ИА	2,1 $\pm$ 0,15	3,55 $\pm$ 0,3**
Магний, ммоль/л	0,85 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,02**
С-пептид, нг/мл	1,8 $\pm$ 0,2	3,75 $\pm$ 0,3**
МДА, мкмоль/л	4,71 $\pm$ 0,31	6,41 $\pm$ 0,74**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к показателю группы сравнения.

Обозначения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий ХС, САД — систолическое артериальное давление.

$p < 0,001$). Интегральный показатель липидного спектра крови — **ИА** — в основной группе превышал аналогичный показатель группы сравнения в 1,7 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о нарушениях холестеринового обмена в сторону атерогенности плазмы крови. В основной группе отмечена активация оксидативных процессов (уровень МДА статистически достоверно превышал аналогичный показатель группы сравнения в 1,4 раза, $p < 0,01$) и системного воспаления (уровень С-пептида превышал

Таблица 2. Динамика основных параметров углеводно-липидного обмена, воспалительного и оксидативного процессов до и после лечения

Показатели	Подгруппа А (контрольная)		Подгруппа Б (основная)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество пациентов, абс.	23	23	27	27
ИМТ, кг/м ²	32,6 ± 0,6	29,7 ± 0,5	32,8 ± 0,5	30,1 ± 0,6
САД, мм рт. ст.	154,1 ± 7,2	138,7 ± 5,8**	155,9 ± 4,9	135,6 ± 5,8**
ДАД, мм рт. ст.	93,2 ± 4,3	79,8 ± 3,8**	91,2 ± 3,8	81,4 ± 3,3**
Гликемия натощак, ммоль/л	5,1 ± 0,1	4,9 ± 0,1	5,3 ± 0,1	4,8 ± 0,1*
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	13,5 ± 1,1	12,9 ± 1,1	13,1 ± 1,1	10,1 ± 0,6**
Индекс НОМА IR	3,06 ± 0,08	2,8 ± 0,1*	3,08 ± 0,05	2,1 ± 0,04**
Гликированный гемоглобин, %	6,4 ± 0,2	6,1 ± 0,3*	6,6 ± 0,2	5,74 ± 0,05*
ОХС, ммоль/л	6,64 ± 0,18	5,8 ± 0,2*	6,7 ± 0,2	5,1 ± 0,2**
ТГ, ммоль/л	2,0 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,95 ± 0,1	1,35 ± 0,06**
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,15	3,5 ± 0,15*	3,95 ± 0,1	3,2 ± 0,1**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,09	1,05 ± 0,09	1,23 ± 0,02
ИА	3,55 ± 0,3	2,67 ± 0,12*	3,6 ± 0,12	2,5 ± 0,07**
Магний, ммоль/л	0,59 ± 0,02	0,87 ± 0,04*	0,57 ± 0,04	0,89 ± 0,02**
С-пептид, нг/мл	3,7 ± 0,3	2,9 ± 0,1*	3,8 ± 0,2	2,4 ± 0,1**
МДА, мкмоль/л	6,55 ± 0,74	4,9 ± 0,4*	6,7 ± 0,4	3,5 ± 0,3***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по отношению к исходной величине.

аналогичный показатель группы сравнения в 1,5 раза, p < 0,01).

В настоящее время при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника на фоне МС у пациентов с хроническими заболеваниями печени выделяют 4 направления:

1) стимуляция роста штаммов эндогенной нормальной микрофлоры — пребиотики;

2) заместительная терапия — пробиотики;

3) антиоксидантная терапия — естественные антиоксиданты (Убихинон, витамины В, С, Е, К);

4) селективная деконтаминация — антибиотики с минимальным всасыванием, гарантированно очищающие кишечник от аммиакпродуцирующей флоры — клостридий (рифаксимин).

Сообразно программе лечения основная группа была разделена на две подгруппы по 27 человек: подгруппу А (контрольная) — стандартного лечения (β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента, фибраты) и подгруппу Б (основная) — к стандартной терапии были добавлены симбиотики (СимбиоЛакт Комп. — 1 саше в день) и антиоксиданты (Убихинон композитум 2,2 мл внутримышечно 2—3 раза в неделю).

Принцип распределения больных по подгруппам был произвольным — через одного по мере включения в программу исследования. В процессе наблюдения 4 пациента из контрольной подгруппы были исключены из программы в связи с несоблюдением регламента лечения.

Результаты

В табл. 2 представлены результаты обследования до и после лечения пациентов с МС в зависимости от программы лечения в течение 24 нед.

Как видно из таблицы, до лечения по всем исследуемым параметрам статистически достоверной разницы между подгруп-

пами А и Б не было, что свидетельствовало об идентичности стадийности развития и полиморфизма МС в подгруппах.

В конце лечения отмечена статистически недостоверная разница в снижении ИМТ между подгруппами: в подгруппе А — на 8,9%, в подгруппе Б — на 8,2% ($p > 0,05$). В свою очередь, при анализе исследуемых параметров выявлена статистически достоверная разница между подгруппами в динамике показателей углеводно-липидного обмена (индекс НОМА IR, гликированный гемоглобин, ИА), системного воспаления (С-пептид) и оксидативной активности (МДА).

На фоне приема симбиотиков и антиоксидантов в подгруппе Б по сравнению с подгруппой А наблюдались более выраженные статистически достоверные изменения показателей системного воспаления и оксидативного стресса: концентрация С-пептида в подгруппе Б снизилась на 36,8%, в подгруппе А — на 21,6% ($p < 0,01$), уровень МДА — на 47,8 и 25,8% соответственно ($p < 0,01$).

Подобная положительная динамика со стороны системного воспаления и оксидативной активности в подгруппе Б сопровождалась более выраженным снижением инсулинорезистентности: индекс НОМА IR в подгруппе Б снизился на 31,8%, в подгруппе А — только на 8,5% ($p < 0,001$). Более эффективное восстановление чувствительности инсулиновых рецепторов способствовало снижению компенсаторной гиперинсулинемии: ИРИ в подгруппе Б снизился на 22,9%, в подгруппе А — только на 4,5% ($p < 0,001$). Стабилизация гликемического профиля в подгруппе Б была документирована снижением уровня гликированного гемоглобина на 13,0%, в то время как в подгруппе А аналогичный показатель уменьшился только на 4,7% ($p < 0,01$).

На фоне гиполипидемической терапии (Трайкор 145) добавление симбиотиков и антиоксидантов (в подгруппе Б) способствовало более выраженной нормализации

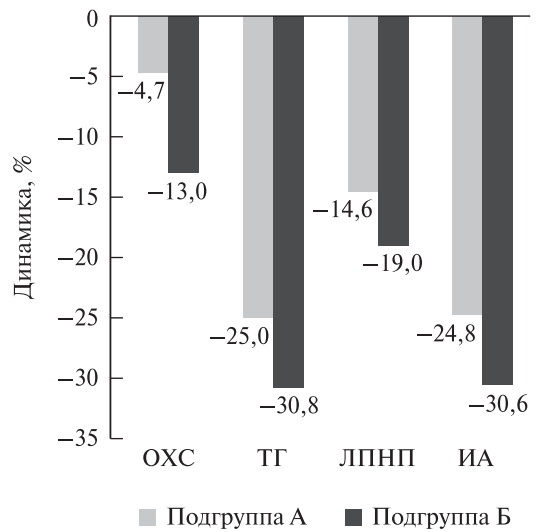


Рис. 5. Динамика липидного спектра крови по подгруппам после лечения.

липидного спектра крови: уровни ОХС, ТГ, ЛПНП снизились в подгруппе Б на 13,0; 30,8 и 19,0% соответственно, в подгруппе А — на 4,7; 25,0 и 14,6% соответственно ($p < 0,05-0,01$). Одновременно наблюдалось увеличение концентрации ЛПВП — на 19,0% в подгруппе Б и на 14,6% в подгруппе А. Подобная положительная динамика показателей липидного спектра крови способствовала более выраженному уменьшению ИА: в подгруппе Б — на 30,6%, в подгруппе А — на 24,8% ($p < 0,05$) (рис. 5).

В целом по группе больных МС отмечено снижение ИМТ на 8,6% (с $32,7 \pm 0,8$ до $29,9 \pm 0,6$ кг/м²), индекса НОМА IR — на 20,0% (с $3,0 \pm 0,2$ до $2,4 \pm 0,15$), ИРИ натошак — на 13,0% (с $13,1 \pm 1,1$ до $11,4 \pm 0,9$ мкМЕ/мл). Уменьшение активности симпатoadреналовой системы способствовало восстановлению артериального давления до целевого уровня.

Обсуждение

Таким образом, согласно данным литературы и результатам наших исследований, на ранних этапах формирования МС пус-

ковым моментом развития нарушений углеводно-липидного метаболизма в ряде случаев (от 70 до 90%) могут быть дисбиотические расстройства микрофлоры кишечника, индуцирующие системное воспаление и оксидативный стресс. В свою очередь, атерогенная дислипидемия и НТГ способствуют развитию стеатоза или стеатогепатита (ранние этапы НЖБП), что ограничивает применение статинов и ряда инсулиновых сенситайзеров в программе лечения МС. Для некоторых гипогликемических препаратов (инсулин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы) одним из побочных эффектов является увеличение массы тела на фоне улучшения углеводного профиля крови из расчета плюс 2 кг на 1% снижения уровня гликированного гемоглобина. К другим нежелательным клиническим эффектам этих средств относятся эпизоды гликемии и отеки, что снижает их терапевтическую ценность.

С учетом вышеизложенной схемы формирования метаболических расстройств на ранних этапах развития МС коррекция дисбиотических нарушений кишечника с помощью симбиотиков, восполнение антиоксидантной системы с использованием Убихинона представляются целесообразными и патогенетически обоснованными. Опубликованные результаты ряда клинических исследований и наш опыт, представленный в данной статье, свидетельствуют о том, что комбинированная терапия симбиотиками, антиоксидантами, гиполипидемическими препаратами (фибраты) на ранних этапах развития МС оказывает более выраженный гиполипидемический эффект с сохранением нормального уровня печеночных ферментов.

*С рекомендуемой литературой
вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Gut Flora and Metabolic Associated Diseases

A.M. Shilov, A.A. Mariyanovsky, and N.B. Petrukhina

Metabolic syndrome involves disorders of carbohydrate and lipid metabolism, the main risk factors of cardiovascular diseases. The study showed that in some patients with early stage metabolic syndrome intestinal dysbiosis played the main role in above-mentioned disorders. Such patients can be effectively treated with combination therapy: fibrates, synbiotics, and antioxidants.

Key words: metabolic syndrome, intestinal dysbiosis, diabetes mellitus, atherosclerosis, fibrates, synbiotics, antioxidants.

Книги и журналы издательства АТМОСФЕРА

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок. Также на сайте **atm-press.ru** В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архив журналов издательства “Атмосфера”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр.