

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А., Самсонова Н. Г., Нилова Т. В., Сильверстова С. Ю.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Черкашова Елизавета Андреевна  
111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86  
E-mail: cherry-liza@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Одним из основных компонентов метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП признана одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку синтез холестерина осуществляется главным образом в печени. В связи с этим подбор гиполипидемической терапии, обладающей известным гепатотоксическим действием, является сложной задачей. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет нарушение микрофлоры толстой кишки и, как следствие, повышение содержания продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (короткоцепочечные жирные кислоты, эндотоксин, оксид азота), что необходимо также учитывать в лечении атерогенной дислипидемии. У больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией назначение комбинированной терапии статином и пробиотиком является более эффективной в снижении уровня холестерина и продуктов метаболизма кишечной микрофлоры по сравнению с монотерапией.

**Ключевые слова:** атерогенная дислипидемия; неалкогольная жировая болезнь печени; гиполипидемическая терапия; дисбиоз; пробиотики.

### SUMMARY

One of the main components of the metabolic syndrome is a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Currently, NAFLD is recognized as one of the main factors for cardiovascular disease because cholesterol synthesis is carried out mainly in the liver. In connection with this selection of lipid-lowering therapy, which has a known hepatotoxic effect, is a challenge. In the pathogenesis of NAFLD important role played by the violation of the colon microflora and, consequently, elevated levels of metabolic products of microorganisms (short chain fatty acids, endotoxin, nitric oxide), which must also be considered in the treatment of atherogenic dyslipidemia. In patients with NAFLD and atherogenic dyslipidemia appointment of combination therapy of statins and probiotics are more effective in lowering cholesterol and products of metabolism of intestinal microflora compared with monotherapy.

**Keywords:** atherogenic dyslipidemia; non-alcoholic fatty liver disease; hypolipidemic therapy; dysbiosis; probiotics.

### ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет, основанные на современных достижениях клинической медицины, доказали, что неалкогольная жировая болезнь печени играет важную роль в формировании факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Связано это с тем, что синтез холестерина осуществляется главным образом в печени. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени является одним из наиболее важных факторов развития дислипидемии (ДЛП), так как изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой — печень

является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии (рис. 1). Поэтому возникают сложности в назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые сами по себе обладают известным гепатотоксическим эффектом, и увеличение их дозы может привести к развитию лекарственного гепатита на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В случаях нераспознанного стеатогепатита побочное действие лекарственных препаратов может быть связано с нарушением метаболизма препарата в печени.

В последнее время была доказана патогенетическая связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с такими заболеваниями, как атеросклероз и артериальная гипертония, мочекаменная болезнь и пиелонефрит, желчнокаменная болезнь и гепатиты, бронхиальная астма и экзема [2; 5; 7; 8; 14; 18; 21–23]. Наиболее важными и изученными функциями кишечной микрофлоры являются обеспечение антиинфекционной защиты, стимуляция иммунных функций макроорганизма, обеспечение всасывания минералов и воды, синтез витаминов группы В и К, регуляция липидного и азотистого обмена, регуляция кишечной моторики [20]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган. До настоящего времени необоснованно мало внимания уделяется микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии. В этой связи формирование и прогрессирование дислипидемии необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

С 1935 года существует гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестериновом обмене. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзиторная микрофлора

хозяйина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стерины, активно участвует в стериновом метаболизме. В 2001 году Карнейро Де Мура предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке как один из путей реализации нарушений липидного метаболизма [6].

Микроорганизмы, обитающие в кишке, метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку в копростанол и далее — в копростанон (рис. 2).

Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат — тормозит. Третий путь влияния микрофлоры на обмен липидов в макроорганизме связан со способностью бактерий метаболизировать желчные кислоты, в частности холевую (рис. 3).

Невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглицингидролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы. Этот процесс стимулируется при повышении значений рН в кишке. Образовавшаяся деоксихолева кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. При повышении значений рН деоксихолева кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении — выводится. Всасывание деоксихолева кислоты обеспечивает

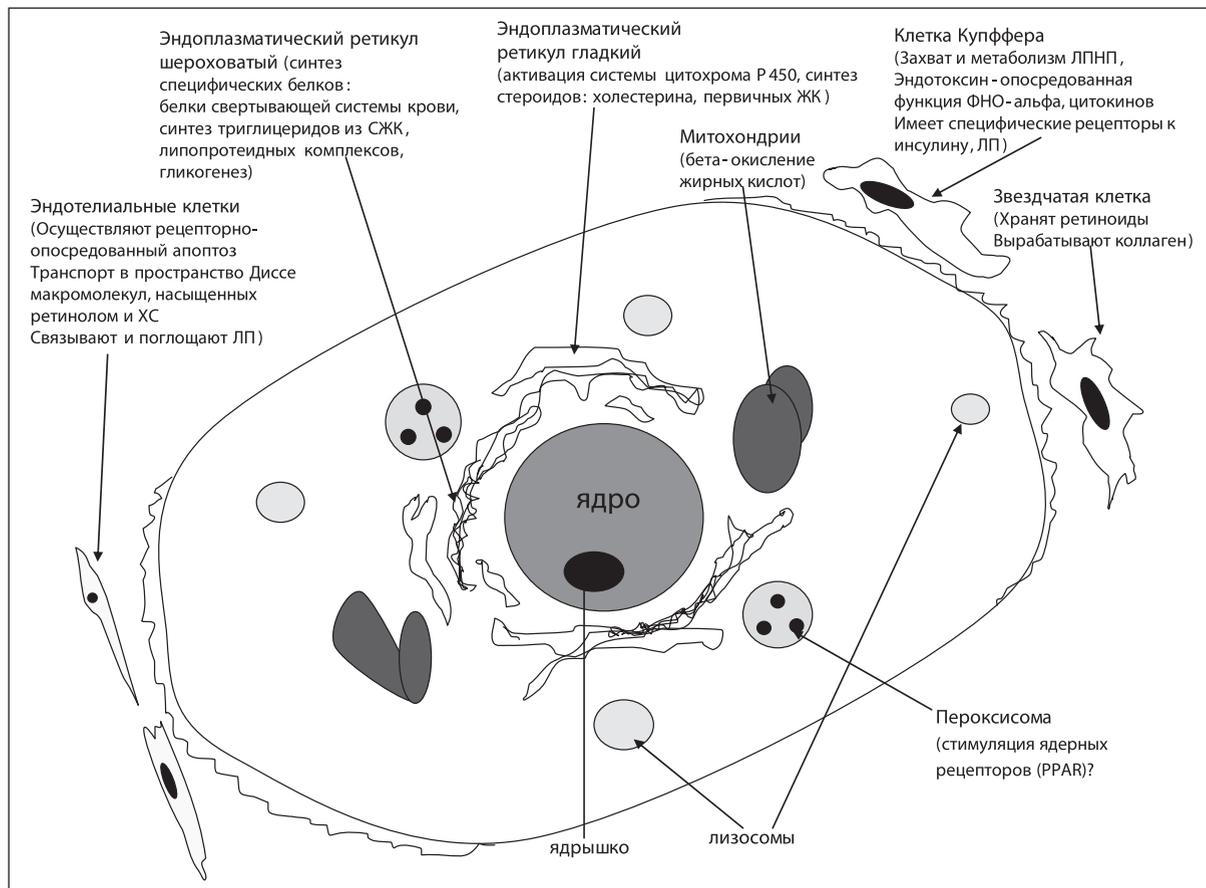


Рис. 1. Строение и функции гепатоцита

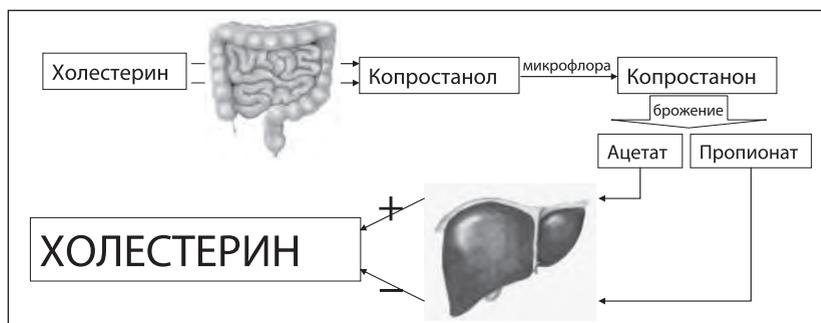


Рис. 2. Роль ацетата и пропионата в обмене липидов

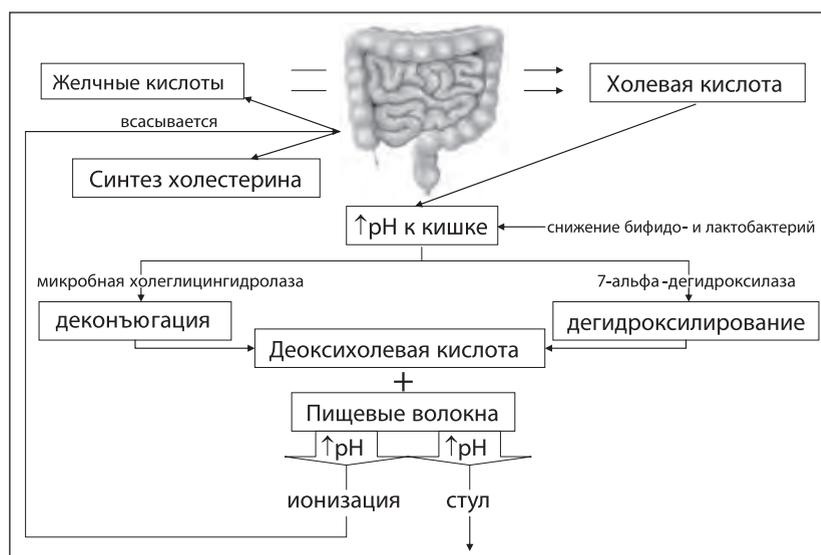


Рис. 3. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот

не только пополнение пула желчных кислот в организме, но также является важным фактором, стимулирующим синтез холестерина. Повышение значений pH в толстой кишке, которое может быть связано с различными причинами, ведет к росту активности ферментов, приводящих к синтезу деоксихолевой кислоты, увеличению ее растворимости и всасывания и, как следствие, повышению в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов. Одной из причин повышения pH может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [8; 10; 15].

Также установлено, что покоящиеся и растущие клетки бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгазы, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерин и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами, уменьшают выход холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают влияние на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности у форменных элементов крови (рис. 4).

Аналогичные свойства отмечаются у лактоцилл и некоторых других кишечных микроорганизмов [11; 12; 19]. Стоит еще раз подчеркнуть,

что трансформация холестерина в экскетируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых имеет свойство уменьшаться при паренхиматозных заболеваниях печени.

Надо отметить, что в патогенезе атерогенной дислипидемии немаловажную роль играют продукты метаболизма кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), эндотоксин, оксид азота [1; 4; 13; 16]. КЖК — основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЖК — монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. Неразветвленные летучие жирные кислоты — уксусная, пропионовая и масляная — образуются при анаэробном брожении углеводов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [20]. Образование разветвленных КЖК — изомасляной и изовалериановой — происходит при метаболизме белков из валина и лейцина соответственно.

Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция рН внутрикишечного содержимого. Локально КЖК определяют снижение рН и обеспечивают колонизационную резистентность, а также принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [17].

Также доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов глюконеогенеза, поддержании ионного и газового обменов, активации местного и системного иммунитета и многое другое [3].

Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами. Важнейшими энергетическими источниками для нее являются углеводы: ди-, олиго- и полисахариды, не расщепляющиеся в просвете тонкой кишки, которые получили название пребиотиков. Для нормальной жизни бактерий толстой кишки нужны также витамины, некоторые из которых они синтезируют сами.

Итак, кишечная микрофлора выполняет многочисленные функции, жизненно необходимые для макроорганизма. Участие ее в метаболизме липидов позволило сформулировать цель исследования: оценить состояние кишечной микрофлоры, качественный и количественный состав продуктов, характеризующих метаболическую активность микроорганизмов, а также определить роль коррекции дисбиоза в лечении больных с атерогенной дислипидемией и НАЖБП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены клинические наблюдения за 75 больными, из них 50 женщин (67,6%) и 24 мужчины (32,4%) в возрасте от 37 до 65 лет (средний возраст —  $53,6 \pm 8,9$  года) с различными типами дислипидемии (по Фридрексону, 1967). Больные находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в отделении сочетанных заболеваний органов пищеварения.

В исследование включались больные с морбидным ожирением ( $ОТ / ОБ > 0,9$ ,  $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ), дислипидемией, отсутствием органического заболевания толстой кишки (исключались после проведения колоно- и/или ирригоскопии), а также до начала исследования всем больным исключался прием гиполипидемических препаратов, кишечных антисептиков, пре- и пробиотиков в течение трех месяцев. Критерии исключения больных: возраст старше 65 лет, органические заболевания толстого кишечника, вторичное ожирение (установленные генетические дефекты, церебральное ожирение (опухоль головного мозга, травма основания черепа и последствия хирургических операций), синдром

пустого турецкого седла, травмы черепа, воспалительные заболевания (энцефалит и др.), эндокринное ожирение (гипофизарное, гипотиреоидное, надпочечниковое), ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков), наличие гепатита другой этиологии (вирусной, алиментарной), отказ больного от исследования.

У всех обследуемых больных кроме тщательного сбора анамнеза и клинического обследования проводили оценку биохимических показателей крови (липидного спектра: общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды, показателей функции печени: аланинаминотрансаминаза (АЛТ), аспаратаминотрансаминаза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП)), исследование КЖК в кале методом газожидкостного хроматографического анализа, определение степени выраженности дисбиоза кишечника по классификации Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанской (1977), а также проводилось определение уровня эндотоксина и оксида азота в сыворотке крови (по методу В.А. Метельской, 2005). Указанные исследования проводились до и после лечения. Кроме этого, проводилось серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов (В, С) иммуноферментным методом, а также исследование крови на АМА-М2 и АНА. Также 12 больным провели пункционную биопсию печени с изучением гистологической картины.

Больные были разделены на две группы в зависимости от стадии НАЖБП (рис. 5):

- 1) НАЖБП в стадии стеатоза;
- 2) НАЖБП в стадии стеатогепатита.

По проводимой терапии больные были разделены на три подгруппы:

- а) больные, получавшие гиполипидемическую терапию (статины 10 мг);
- б) больные, получавшие пробиотик;
- в) больные, получавшие пробиотик в комбинации с гиполипидемической терапией (статины 10 мг).

Для обработки данных был использован стандартный статистический пакет *Statistica 6,0* с применением непараметрических методов оценки (критерий Уилкоксона — Манна — Уитни). Критический уровень значимости в исследовании принимался  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании специфичности жалоб у больных отмечено не было (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления, у 20% больных жалобы отсутствовали). При осмотре гепатомегалия диагностирована у 35%, морбидное ожирение — у 68% больных. Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет был у 15% больных, нарушение толерантности к глюкозе — 16%. В биохимическом анализе крови повышение уровня АЛТ отмечалось у 24% больных,

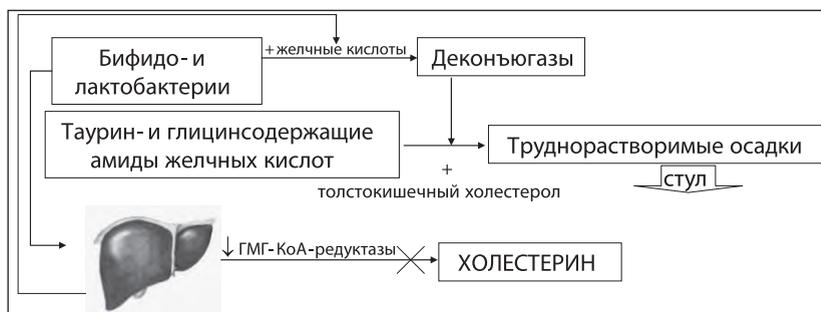


Рис. 4. Роль кишечной микрофлоры в регуляции липидного обмена

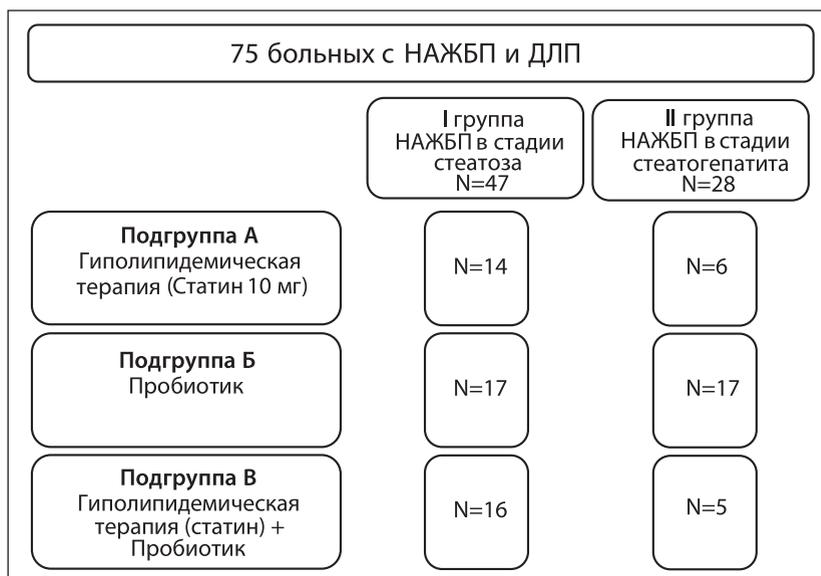


Рис. 5. Дизайн исследования

АСТ — у 23%, ГГТП — у 48,6%, ЩФ — 6,6% больных. У этой же группы больных при проведении пункционной биопсии печени определялись признаки неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 6 см. на цветной вклейке), внутридольковые инфильтраты (рис. 7 см. на цветной вклейке), реже — портальное воспаление, перигепатоцеллюлярный фиброз и перипортальный

фиброз (рис. 8 см. на цветной вклейке), а также изменения мелких желчных протоков (рис. 9 см. на цветной вклейке): перидуктулярная лимфоцитарная инфильтрация, перидуктулярный фиброз и пролиферация дуктул.

Однако в ходе исследования не выявлено прямой корреляции между биохимическими показателями функции печени и тяжестью ее морфологических изменений (появление морфологических признаков

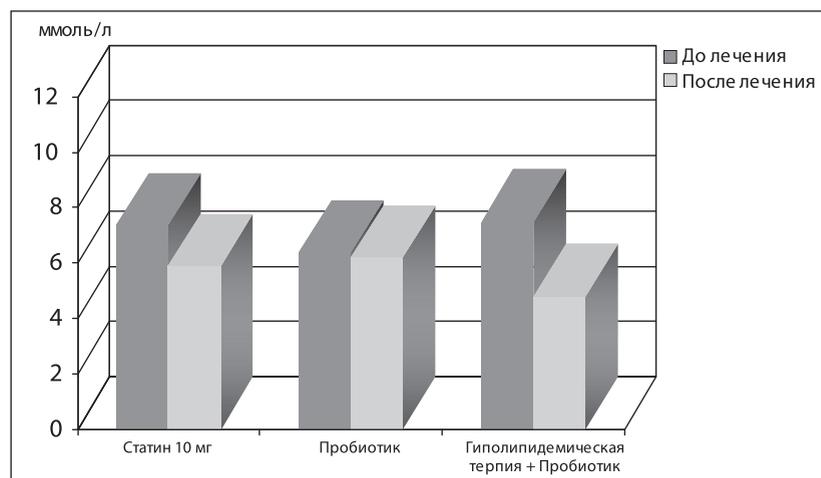
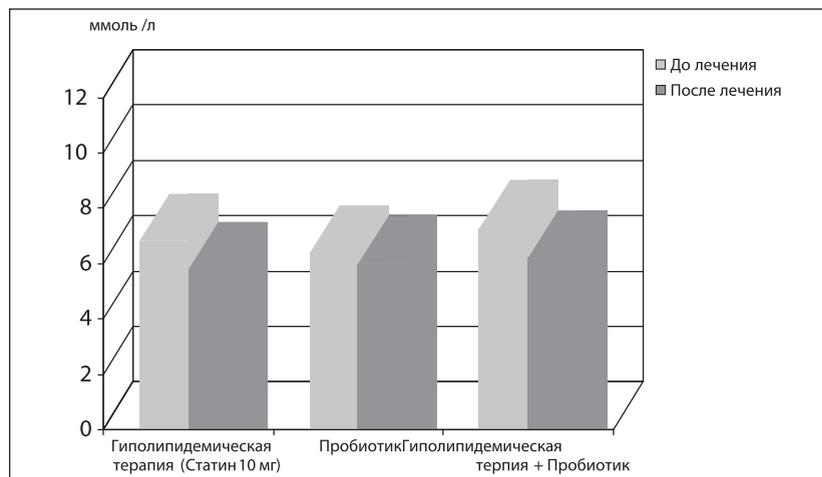
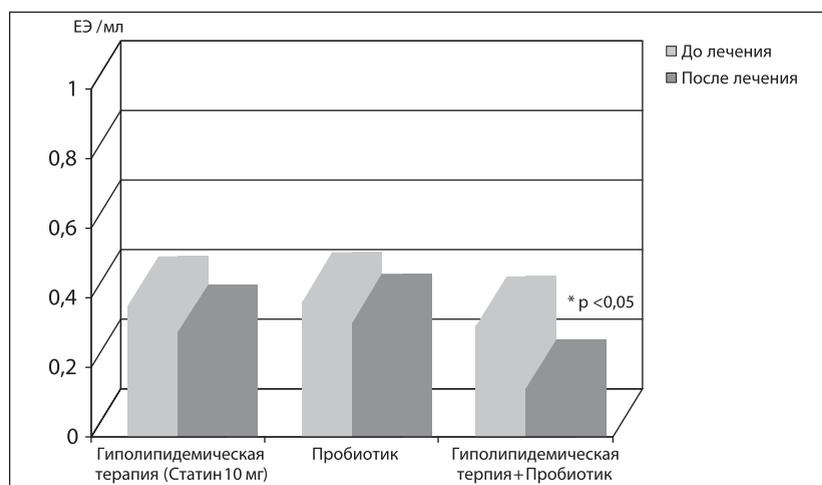


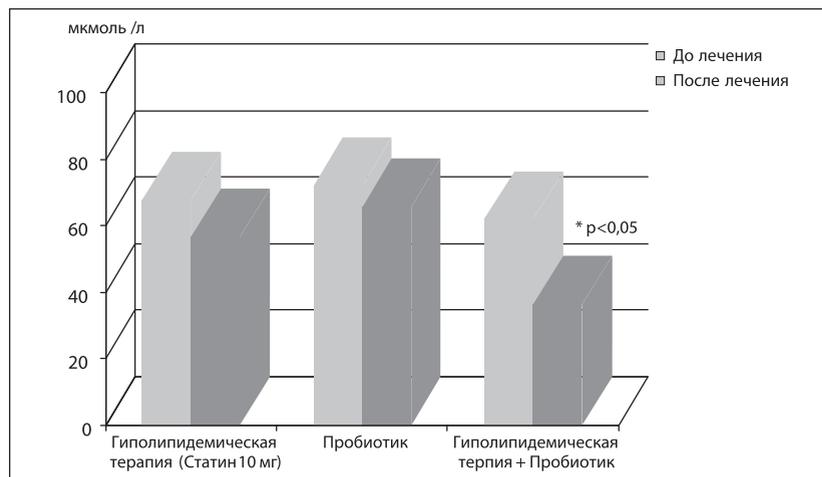
Рис. 10. Динамика изменений уровня общего холестерина у больных НАЖБП в стадии стеатоза в зависимости от проводимой терапии



**Рис. 11.** Динамика изменений уровня общего холестерина у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита в зависимости от проводимой терапии



**Рис. 12.** Динамика изменений эндотоксина в зависимости от проводимой терапии



**Рис. 13.** Динамика изменений оксида азота в зависимости от проводимой терапии

стеатогепатита предшествует развитию цитолитического и холестатического синдромов по данным лабораторного обследования).

В анализе кала на флору у части больных (68%) отмечалось снижение бифидобактерий ( $(6,67 \pm 0,48) \times 10^7$ ), а также в ряде случаев увеличение условно патогенной и наличие патогенной микрофлоры.

До лечения у всех больных диагностировано снижение суммарного количества КЖК в кале.

На фоне сочетания приема пробиотика и статина у больных с дислипидемией и НАЖБП в стадии стеатоза отмечалось более эффективное снижение липидов по сравнению с монотерапией статинами. При изолированном приеме пробиотика

не происходило снижения общего холестерина и ЛПНП в крови (рис. 10).

При прогрессировании НАЖБП, повышении уровня ГГТП и трансаминаз, а также гистологических признаках стеатогепатита столь выраженного снижения холестерина не отмечалось (рис. 11).

На фоне терапии пробиотиками и при сочетании их с гиполипидемическими препаратами отмечалось улучшение качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки (увеличение бифидобактерий, снижение или полное устранение патогенной флоры, нормализация соотношения условно патогенных микроорганизмов). Однако достоверное повышение суммарного количества микробных метаболитов было отмечено лишь при сочетании статины и биопрепаратов. Монотерапия статинами не оказывала влияния на уровень КЖК в кале.

Исследование не показало достоверной связи дисбиоза толстой кишки и количества КЖК в крови с уровнем липидов в крови. Однако в 70% случаев определялось повышение эндотоксина ( $0,37 \pm 0,01$ ) и оксида азота ( $72,25 \pm 2,22$ ) в крови (нормальные значения: эндотоксин —  $0,18 \pm 0,05$  ЕЭ/мл, оксид азота —  $32,15 \pm 0,51$  мкмоль/л). При изолированном назначении пробиотиков, а также

при их сочетании со статинами снижался уровень эндотоксина (рис. 12) и оксида азота в крови (рис. 13).

## ВЫВОДЫ

1. Выявленные изменения метаболитов кишечной микрофлоры (повышение оксида азота, эндотоксина, снижение суммарного количества КЖК) у больных с НАЖБП являются наиболее достоверными показателями, характеризующими степень дисбиоза толстой кишки.

2. Применение комбинированной терапии (гиполипидемическая терапия в сочетании с пробиотиком) более эффективно в достижении целевых уровней липидов (рекомендации ВНОК 2009 года) по сравнению с монотерапией статинами.

3. Снижение эффективности гиполипидемической терапии обусловлено наличием у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита, так как снижается метаболизм препаратов в печени из-за жировой дегенерации гепатоцитов и, как следствие, отсутствия точки приложения статинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артюнов Г. А., Кафарская Л. И., Власенко В. К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 224–229.
2. Карнаушкина М. А. Бронхиальная проходимость у больных крапивницей и токсикодермией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 24 с.
3. Клеменов А. В., Мартынов В. Л. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана // Аллергология. — 2003. — № 1. — С. 23–26.
4. Конев Ю. В., Лазебник Л. Б., Яковлев М. Ю. и др. Атеросклероз и эндотоксин // Клини. геронтол. — 2004. — № 7. — С. 36–42.
5. Коннов П. Е. Состояние органов пищеварения и гуморальных факторов иммунитета при экзематозном процессе с сенсibilизацией к пылевым аллергенам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2003. — 17 с.
6. Conraads V. M., Jorens P. G., De Clerck L. S. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // Europ. J. Heart. Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 483–491.
7. Kruger S., Kunz D., Graf J. et al. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 343, № 1–2. — P. 135–139.
8. Sontag S. J., O'Connell S., Khandelwal S. et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99, № 3. — P. 613–620.
9. Tsunooka N., Hamada Y., Imagawa H. et al. Ischemia of the intestinal mucosa during cardiopulmonary bypass // Artif. Organs. — 2003. — Vol. 6, № 2. — P. 149–151.
10. Wigg A. J., Robert-Thompson J. G., Dymock R. B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- $\alpha$  in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 206–211.
11. Rolfe R. D. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // Rev. Infect. Dis. — 1984. — Vol. 6, Suppl. 1. — S. 73–79.
12. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 12–15.
13. Репин В. С., Сухих Г. Т. Медицинская клеточная биология. — М., 1998.
14. Heaton K. W. The role of the large intestine in cholesterol gallstone formation // Bile acids in hepatobiliary diseases/Eds.: T. C. Northfield, H. A. Ahmed, R. P. Jazrawl, P. L. Zeutler-Munro. — Dordrecht: Kluwer Publisher, 2000. — P. 192–199.
15. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 590 с.
16. Ткаченко Е. И., Суворова А. Н. Дисбиоз кишечника: Руководство по диагностике и лечению. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 238 с.
17. Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B. et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol mark. Influence of antibiotics // Acta Path. Microbiol. — 1990. — Vol. 98. — P. 967–981.
18. Ардатская М. Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 3. — С. 36–41.
19. Cherbut C., Aube A. C., Blottiere H. M. et al. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32, Suppl. 222. — P. 58–61.
20. Husebye E., Hellstrom R., Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility // Microbiol. Ther. — 1990. — Vol. 20. — P. 389–394.
21. Jenkins D. J. A., Kendall C. W. C., Vuksan V. Inulin, oligofructose and intestinal function // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129. — P. 1431–1433.
22. Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение. — М.: РГМУ, 2000. — 47 с.