

**Е. В. Колесникова**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН України»,
Харьков

Нарушения функциональной активности кишечника у пациентов с метаболически-ассоциированными заболеваниями: как улучшить прогноз?

Приведены данные, доказывающие наличие взаимосвязи между нарушением функциональной активности кишечника и метаболически-ассоциированными заболеваниями. Показано, что нарушение эндоэкологии кишечника может играть роль пускового фактора в развитии этих заболеваний, хроническое течение которых усугубляет дисбиоз и моторно-эвакуаторную функции кишечника, формируя порочный круг. Применение пребиотиков и пробиотиков существенно улучшает прогноз и качество жизни пациентов, а назначение *Lactobacillus plantarum* 299v позволяет качественно и количественно влиять на экосистему кишечника и является средством профилактики прогрессирования метаболически-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: кишечник, метаболически-ассоциированные заболевания, дисбиоз, факторы риска.

В последние десятилетия воспалительные изменения разных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и в частности кишечника, рассматривают в качестве факторов риска формирования атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт и т. д. Еще Гиппократ считал, что «смерть человека начинается в его толстой кишке». Как же продлить человеческую жизнь, предупредить изменения в кишечнике, влияющие на качество жизни, и улучшить прогноз заболевания?

Данные теоретической и практической медицины подтвердили роль кишечника в качестве метаболически активного органа, выполняющего эндокринную, иммунную, метаболическую и механическую барьерную функции, обеспечивающего непосредственную связь и постоянный обмен информацией с головным мозгом и функционирующего в зависимости от соотношения населяющей его микрофлоры.

Механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие метаболических нарушений представлены на рисунке.

Функции кишечной микрофлоры могут нарушаться в случае изменения состава кишечного биоценоза. У здорового человека слизистая оболочка кишечника постоянно обновляется, имеет высокую степень метаболической активности, благодаря которой обеспечивается ее целостность. Слизистая оболочка кишечника активно взаимодействует с его микробиотой, обеспечивая гомеостаз организма в целом.

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — яркий пример участия микробиоты в метаболических процессах человеческого организма и влияния на его иммунитет. КЦЖК не перевариваются в кишечнике, поскольку человек не обладает набором ферментов — гликозид-гидролаз и полисахаридлаз, необходимых для расщепления гликозидных связей в гликанах. Эти отсутствующие ферменты восполняются микрофлорой. КЦЖК — важный энергетический ресурс для организма хозяина, обеспечивающий более 10 % потребности в энергии. В раннем возрасте, когда основными представителями кишечной микробиоты являются бифидобактерии, среди КЦЖК доминирует ацетат, впоследствии с увеличением доли облигатных анаэробов возрастает количество бутирата и пропионата.

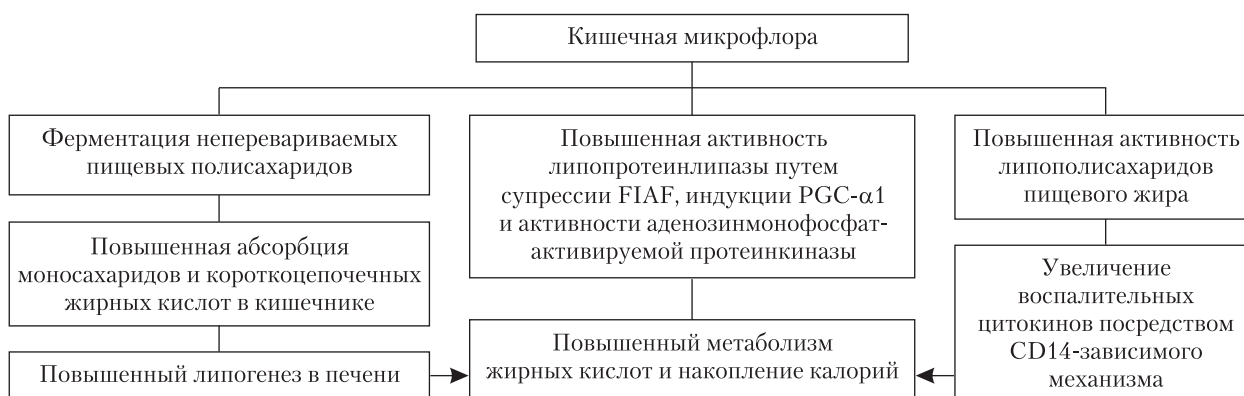


Рисунок. **Механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие метаболических нарушений** (по J. K. DiBaise, 2008, с изменениями)

КЦЖК оказывают влияние на иммунитет. Бутират усиливает регенерацию и снижает пролиферацию кишечного эпителия, а также модифицирует продукцию цитокинов Th-клетками и повышает плотность межклеточных соединений, что препятствует проникновению микрофлоры и предотвращает аберрантный воспалительный ответ. Продукция ацетата оказывает противовоспалительный эффект благодаря воздействию на рецептор GPR43. Недавние исследования выявили роль ацетата в усилении барьерных функций эпителия. КЦЖК могут регулировать ацетилирование лизиновых остатков — ковалентную модификацию белков, вовлеченных в сигнальные и метаболические процессы.

В случае возникновения и развития метаболически-ассоциированных заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, системный атеросклероз, высокая концентрация метаболитов, делает стенку кишечника более уязвимой для развития ишемии и атрофии. Если эпителиоциты лишены адекватного притока питательных веществ, то активность репродукции и миграции клеток, синтеза ДНК снижается, нарушается барьерная функция кишечника.

Предрасположенность слизистой оболочки к ишемии, гипоксии и атрофии в условиях гиперпродукции бактерий в просвете кишечника лежит в основе гипотезы бактериальной транслокации при метаболически-ассоциированных состояниях и связанных с ними поражениях кишечника.

Показано, что гипоксическое повреждение слизистой ЖКТ приводит к попаданию эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносные сосуды. Транслокация эндотоксина грубо нарушает физиологические процессы, приводя к повреждению кишечника с активацией нейтрофилов и выбросом мощных медиаторов системного вос-

паления — цитокинов, эйкозаноидов и т. д., что усугубляет расстройства органной перфузии и дисфункцию кишечника.

Сокращения продольных и циркулярных мышечных волокон кишки в значительной степени определяют количественное и качественное соотношение микроорганизмов в кишечнике. Нарушение этого соотношения характерно для ряда метаболически-ассоциированных заболеваний, при которых преобладание условно-патогенных штаммов микроорганизмов приводит к структурным изменениям слизистой оболочки, прорыву защитного кишечного барьера — к порталной бактериемии и эндотоксемии, что способствует подавлению системы антиоксидантной защиты, повышению уровня модифицированных форм липопротеидов в крови, активации гормонов жировой ткани и развитию метаболического синдрома (МС).

С другой стороны, потеря барьерной функции — одной из главных функций кишечника, может быть как следствием метаболических нарушений, так и причиной развития местного (воспалительные заболевания кишечника) и системного воспаления с развитием не только ожирения, сахарного диабета, стеатоза печени и поджелудочной железы, но и рака разной локализации [24].

Роль кишечника в системной воспалительной реакции

Кишечник — важная составляющая порочно-го круга системного воспалительного ответа, поскольку в нем происходят изменения метаболических процессов, приводящие к нарушению в работе медиаторных систем.

Иницирующим фактором выброса медиаторов системного воспаления может быть как дисбиоз кишечника, так и ишемия кишечника

при метаболически-ассоциированных заболеваниях — ишемический колит при атеросклерозе, СД 2 типа, ожирении и др. Важную роль в запуске системных расстройств метаболизма играют цитокины с выраженными метаболическими эффектами — интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО). Они способны оказывать как местное, так и дистальное воздействие (на отдаленные органы и ткани). Общим для цитокинов является усиление адгезии и агрегации лейкоцитов, а также гиперкатаболический и гипердинамические эффекты.

Продукты распада арахидоновой кислоты — эйкозаноиды (тромбоксаны, лейкотриены), эпоксиды участвуют в развитии микротромбов, адгезии, агрегации, дегрануляции лейкоцитов, повышении проницаемости мембран. Преобладание эйкозаноидов характерно для запуска и прогрессирования атеросклероза, СД 2 типа, ожирения и МС в целом.

Повышение содержания цитокинов и эйкозаноидов с последующим каскадом хронической воспалительной реакции лежит в основе всех метаболически-ассоциированных заболеваний.

Основными факторами, усугубляющими «медиаторно-цитокиновый каскад», являются гипоксия, дизоксия, глубокие нарушения микроциркуляции, аномально высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, циркулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления.

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют генерализованную системную воспалительную реакцию, или синдром системного воспалительного ответа (ССВО), — симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов, а следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение.

Остается не до конца понятным, что первично — изменения микробиоты, нарушение работы кишечника или ССВО, который является пусковым элементом метаболических нарушений?

Формирование микробиоты

Микробиота представляет собой сложный метаболический «орган», который не только способен получать калории из компонентов пищи, но и выделяет биологически активные вещества — от КЦЖК и газов до антибиотиков и нейромодуляторов. Применение современных молекулярных методов, в том числе геномного и метаболического анализа, позволило получить истинные представления о количестве, генетической неоднородности и метаболической сложности бакте-

риальных компонентов микробиоты кишечника [2], в то время как клинические исследования продемонстрировали важную роль микробиоты и ее взаимодействия с хозяином в развитии ряда метаболических заболеваний [1,4].

Изучение последовательностей 16S рРНК показало, что микробиота человека значительно разнообразнее, чем считалось ранее, и включает некультивируемые и новые бактерии.

Взаимоотношения между микробиотой и моторикой кишечника складываются в раннем детском возрасте. Изучение эволюции микробиоты с детских лет подтвердило ее участие в патогенезе метаболических заболеваний. Сразу после родов ЖКТ новорожденного стерилен, а бактерии начинают поступать в кишечник с пищей. В последующем состав микробиоты кишечника ребенка остается относительно стабильным. В этот период формируются двигательная функция ЖКТ и физиологические нейромышечные механизмы. Взаимосвязь между моторикой кишки и формированием микробиоты подтверждена результатами исследований у стерильных животных, у которых наблюдали не только расстройства двигательной функции, но и изменения морфологии и функции нервной и мышечной ткани кишки. Микробиота характеризуется уникальной способностью восстанавливать свой состав [1]. Однако неясно, насколько эта способность выражена у новорожденного. Нельзя исключить, что изменения микробиоты на раннем этапе ее эволюции могут привести к стойким последствиям. Недавно было высказано предположение о том, что лечение антибиотиками в раннем детском возрасте значительно увеличивает риск развития ожирения и других метаболических расстройств, воспалительных заболеваний кишечника и т. п. в зрелом возрасте.

Моторика и микробиота кишечника

Взаимосвязь между моторикой и микробиотой определяется в неизменной кишке. Именно благодаря нормальной моторике, в частности перистальтике и мигрирующему моторному комплексу, в сочетании с антимикробными эффектами кислого желудочного секрета в желудке и начальном отделе тонкой кишки здоровых людей содержится относительно небольшое число бактерий. При посеве содержимого тощей кишки рост бактерий отсутствовал у 33 % людей. Связь между сохраненным мигрирующим моторным комплексом и отсутствием избыточного бактериального роста в тонкой кишке описана почти 35 лет назад [12]. В толстой кишке концентрация бактерий и состав микробиоты

резко изменяются вследствие особенностей моторики терминальной части подвздошной кишки, где у человека менее выражен мигрирующий моторный комплекс [18].

Считается, что особенности моторики кишечника определяют объем и состав микробиоты, а нарушения двигательной функции ассоциируются с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Влияние самой микробиоты на моторику кишечника установлено не только в упоминавшихся исследованиях у стерильных животных, но и в специальных экспериментах, в которых резекция дистальных отделов неизменной тонкой кишки приводила к выраженным нарушениям двигательной функции проксимальных ее сегментов на фоне резкого увеличения популяции бактерий, а также концентрации их продуктов (КЦЖК) в сохраненных отделах тонкой кишки [20]. Эти нарушения объясняются тем, что изменения моторики кишки должны обеспечить удаление из нее содержимого, которое воспринимается как патогенное.

G. Barbara и соавт. [1, 2] выделили три механизма влияния микробиоты на моторную функцию кишки: 1) выделение компонентов или конечных продуктов ферментации бактерий, 2) нейроэндокринные факторы кишечника, 3) выделение медиаторов в рамках иммунного ответа кишечника.

В прошлом связь между моторикой и микробиотой кишечника считали однонаправленной, то есть предполагали, что нормальная моторика поддерживает стерильность верхних отделов ЖКТ, а нарушения моторной функции predisполагают к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Эта концепция была пересмотрена, когда были установлены влияние микробиоты на формирование нормальной моторной функции кишечника и возможная роль нарушений микробиоты в развитии сенсорномоторной дисфункции кишечника и функциональных патологических состояний. В связи с этим актуальным является изучение эффективности лекарственных средств, модифицирующих микробиоту у больных с метаболическими заболеваниями, включая пребиотики, пробиотики и антибиотики.

На протяжении нескольких десятилетий предлагались различные теории, объясняющие патогенез проявлений поражения кишечника на фоне МС, включая изменения моторики, висцеральную гиперчувствительность и нарушения психики. Концепция оси «головной мозг — кишечник», акцентирующая на взаимодействии между головным мозгом и ЖКТ на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях, стала парадигмой,

объединяющей все перечисленные факторы. В настоящее время многие авторы продлевают эту ось, включая в нее взаимодействие между микробиотой кишечника, иммунной системой (слизистой оболочкой кишечника), кишечником и головным мозгом (ось «кишечник — головной мозг — иммунная система — микробиота»). Согласно этой теории взаимодействие между микрофлорой (как нормальной, так и измененной) и иммунной системой кишечника (лимфоидной тканью) приводит к выделению пептидов и других нейроактивных веществ, которые вызывают локальные и системные нейромышечные расстройства, лежащие в основе проявлений поражения кишечника при метаболически-ассоциированных заболеваниях.

Кишечная микробиота и поражение кишечника при ожирении

Доказана связь кишечной микрофлоры с ожирением. Повышение индекса массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² тесно связано с видовыми особенностями кишечной микрофлоры пациента: ожирение и МС сопровождаются уменьшением видового разнообразия кишечной микробиоты и изменением пула работающих микробных генов. Состав микрофлоры у людей с разным ИМТ значительно отличается. При избыточном весе характерным является преобладание в кишечной микрофлоре бактерий *Firmicutes*, способствующих накоплению большого количества калорий и препятствующих адекватному снижению массы тела, у худых лиц преобладают *Bacteroidetes*.

Именно кишечной микробиоте в последнее время отводится ведущая роль в развитии системных обменных нарушений, которые, как предполагают, возникают еще в младенческом возрасте. Склонность к избыточному весу у младенцев, принимавших антибиотики в первые 6 мес жизни, на 20 % выше, чем у детей, которые их не употребляли. Предполагается, что причиной этого является антибиотикассоциированный дисбиоз.

В исследовании F. Bäckhed и соавт. показано, что мыши дикого типа (WT) имеют на 42 % больше общего жира в организме, чем стерильные мыши (GF) [3]. Колонизация мышей GF микрофлорой от WT приводила к 60 % увеличению жировой массы тела, что связано с повышенной устойчивостью к инсулину. Ожирение ассоциируется со снижением бактериального разнообразия, изменением типов микрофлоры и репрезентации бактериальных генов и метаболических путей. Изменение в кишечнике соотношения микроорганизмов (снижение содержа-

ния *Bacteroidetes* и пропорциональное увеличение количества *Firmicutes*) характеризуется резким снижением разнообразия микроорганизмов, увеличением содержания одного класса — *Firmicutes*, что приводит к изменению метаболического потенциала, активности систем фосфотрансферазы и экспрессии генов, кодирующих β -фруктозидазы. Следствием этого является повышение потенциала для усвоения типичных углеводов «западной диеты» и метаболизма потребляемых сахаров [21].

Кишечная микробиота через систему распознающих эпителиальных рецепторов (Toll-like receptors (TLR)) постоянно взаимодействует с иммунной системой хозяина. A. Gummesson и соавт. (2011) продемонстрировали связь между ожирением, потреблением жиров и нарушением проницаемости кишечной стенки: кишечная гиперпроницаемость была связана с высоким содержанием жиров и определялась активацией TLR4. Последняя усиливает стойкость вагусных афферентов к лептину. Авторы исследования сделали вывод о том, что высокое потребление жиров изменяет проницаемость кишечной стенки, делая его более уязвимым для атрофических изменений и нарушения иннервации [11].

Начиная с 2013 г., появились сообщения о том, что фенотип ожирения определяется кишечной микрофлорой. Исследования, проведенные на мышах, показали, что если провести колонизацию кишечника мышей микробиотой, свойственной жирным мышам, то они быстро набирают избыточный вес. Если же использовать для колонизации микробиоту худых мышей, то быстрого набора массы тела не происходит. После колонизации флорой от близнецов толстая мышь похудела, а худая — не изменилась [23]. Инфекционная кишечная составляющая каскада метаболических нарушений при ожирении описана A. Everard и соавт., в частности свойства *Akkermansia muciniphila* — муцин-разлагающей бактерии, содержащейся в слизистой оболочке кишечника [10]. Более низкое распространение *A. muciniphila* отмечено у мышей с лептин-дефицитным ожирением по сравнению с худыми мышами, а 100-кратное снижение содержания *A. muciniphila* — у мышей при диете с высоким содержанием жиров.

Внутренний слой слизистой оболочки кишечника плотный и не позволяет проникать бактериям, сохраняя поверхность эпителиальных клеток свободной от бактерий. В данном исследовании показано, что толщина стенки кишечника прямо пропорционально зависит от количества жиров в рационе питания. У мышей, на-

ходящихся на жирной диете, слой слизистой оболочки был на 46 % тоньше, чем у контрольных особей. Показано, что лечение *A. muciniphila* препятствовало истончению слизистой оболочки кишечника [10], что может стать первичной профилактикой атрофических и ишемических изменений стенки кишечника.

Обнаружена связь между компонентами системы врожденного иммунитета, склонностью к ожирению и микробиотой. Так, у мышей с недостаточностью TLR-5 развиваются гиперфагия и инсулинорезистентность, быстро увеличивается масса тела. Если перенести микробиоту кишечника от таких мышей здоровым животным, то у последних развиваются признаки МС. Таким образом, микробиота кишечника ассоциирована как с ожирением, так и МС.

Поражение кишечника у пациентов с ожирением связано не только с дисбиотическими изменениями, но и с хроническим повышением уровня маркеров воспаления жировой ткани и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-17, ИФН- γ). В отличие от ожиревших особей в жировой ткани тощих мышей обнаружены лишь популяции иммуносупрессивных Treg-клеток, которые препятствуют развитию воспаления [18]. На фоне метаболической эндотоксемии повышается уровень провоспалительных цитокинов в крови через CD14-зависимый механизм. CD14-клетки обеспечивают связывание липополисахаридов (ЛПС) с поверхностью иммунных клеток и являются триггером секреции провоспалительных цитокинов. Подавление активации CD14-клеток нивелирует проявление МС. У мышей, дефицитных по СС-хемокиновому рецептору 2 (Ccr2), с ожирением, индуцированным потреблением высококалорийной богатой жирами пищи, не выражена макрофагальная инфильтрация жировой ткани, они имеют лучшую толерантность к глюкозе, чем мыши с ожирением из группы контроля. Блокада ФНО- α или расходование Treg-клеток с использованием анти-CD3 моноклональных антител предотвращает развитие ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности у мышей с ожирением, индуцированным диетой. Становится все более очевидным, что хроническое воспаление низкой степени интенсивности является одной из ведущих причин инсулинорезистентности.

Кишечная микробиота и поражение кишечника при сахарном диабете

Диабетическая энтеропатия, автономная нейропатия и изменения кишечной микробиоты —

клиническая триада, которая обуславливает метаболический прогноз у пациентов СД 2 типа.

Микроорганизмы воздействуют на нейроэндокринную функцию слизистой оболочки кишечника. Показано, что компоненты микробиоты выделяют вещества, которые могут вызывать изменения моторной и сенсорной функций кишечника. Некоторые виды бактерий синтезируют нейромедиаторы, а также оксид азота.

Состав микробиоты кишечника у пациентов с СД 2 типа имеет свои особенности. В метагеномном исследовании случай — контроль (MGWAS), в котором оценивали образцы ДНК из фекалий 345 китайских пациентов с СД 2 типа и группы контроля без СД 2 типа, обнаружено снижение содержания бутират-продуцирующих бактерий (*E. rectale*, *F. prausnitzii* и др.) и повышение количества оппортунистических патогенов (*C. hathewayi*, *C. ramosum*, *E. coli*), муцин-расщепляющих и сульфат-редуцирующих видов [22]. Снижение уровня лакто- и бифидобактерий, типичных *E. coli*, увеличение количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* и последующие нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с СД 2 типа приводят к повышению проницаемости кишечной стенки, нарушению процессов детоксикации экзо- и эндогенных субстратов и иммунитета.

Наличие автономной нейропатии в виде диабетической энтеропатии усугубляет поражение кишечника. Микроциркуляторные нарушения (микроангиопатии) и нейропатия способствуют развитию у пациентов с СД 2 типа ишемического колита, который клинически проявляется в виде диабетической энтеропатии (спастические боли, нарушения моторики кишечника, связанные с транслокацией, качественными и количественными изменениями состава кишечной микробиоты, симптомы дисбиоза). Диабетическая энтеропатия характеризуется структурными изменениями эндотелия кишечника (пролиферация с диапедезными кровоизлияниями, гомогенное утолщение стенок капилляров), которые нередко носят необратимый характер и требуют применения симптоматической терапии. Характерным признаком поражения кишечника у больных СД 2 типа является идентичность патоморфологических изменений по всей его длине.

Взаимосвязь кишечника с гипертонической болезнью и атеросклерозом

В последние годы продемонстрирована ассоциация между поражением кишечника и наличием гипертонической болезни. Более выражена эта связь у пациентов с коморбидной патологией

(при сочетании СД 2 типа и гипертонической болезни). В ряде работ показано, что кишечная микробиота тесно связана с развитием атеросклероза. При этой патологии у 90 % пациентов выявлены нарушения кишечной микрофлоры: избыточный бактериальный рост и транслокация флоры способствуют активации системного воспалительного ответа, что может стать триггером развития сердечной недостаточности. У больных атеросклерозом чаще обнаруживается третий энтеротип, для которого характерно наличие большого количества бактерий рода *Ruminococcus* и *Collinsella*; большая частота экспрессии генов, ответственных за синтез компонента бактериальной стенки — пептидогликана — индуктора воспаления. У этой категории пациентов в кишечных бактериях содержится много генов, обеспечивающих продукцию таких противовоспалительных веществ, как ликопен и β-каротин. Некоторые комменсальные микроорганизмы способны модулировать боль в области кишечника за счет индукции опиоидных и каннабиноидных рецепторов [14].

В основе поражения кишечника у пациентов с атеросклерозом лежат также нейро- и ангиопатии кишечника. Эти морфологические изменения, функциональные отклонения в брыжеечном кровообращении могут затрагивать капиллярную гемодинамику с развитием ишемии толстой кишки. Утолщение стенок капилляров и атеросклеротическое их сужение при гипертонической болезни усугубляют брыжеечную ишемию, что чаще проявляется клинически при сочетании с СД 2 типа. Ишемия толстого кишечника с болями спастического характера, диареей и наличием крови в кале схожа с симптоматикой воспалительных заболеваний кишечника. Чаще всего тяжелые формы ишемического колита с развитием некрозов кишечной стенки наблюдаются у пациентов с сочетанной патологией — гипертоническая болезнь, СД и ожирение. Поскольку дифференциация этиологии колита возможна только при проведении колоноскопии с гистологическим изучением биоптата, часто ошибочно трактуют поражения кишечника у пациентов с гипертонической болезнью и атеросклерозом как результат не метаболических нарушений, а воспалительного заболевания кишечника, что кардинально изменяет подходы к терапии таких пациентов.

Кишечник и неалкогольная жировая болезнь печени

В многочисленных работах доказана роль функционирования кишечника и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой

болезни печени (НАЖБП). Кишечник рассматривают как модератор развития/прогрессирования НАЖБП. В исследованиях A. De Gottardi и N. M. Delzenne с соавт. показано, что колонизация стерильных мышей микробной популяцией мышей с ожирением стимулирует синтез триглицеридов и гликогенез в печени [8, 9]. Кишечная гиперпроницаемость приводит к метаболической эндотоксемии, запуская каскад воспалительных реакций и замыкающей порочный круг метаболических нарушений [6].

Кишечная микробиота считается ключевым фактором регуляции развития стеатоза печени, СД 2 типа и МС в целом.

Профилактика и лечение с целью улучшения прогноза

Учитывая общность этиопатогенетических особенностей повреждения кишечника при метаболически-ассоциированных заболеваниях, подходы к терапевтическим вмешательствам (профилактика и лечение) должны предусматривать воздействия, направленные на поддержание нормальной микрофлоры кишечника, адекватную работу слизисто-эпителиального барьера и нормализацию моторно-эвакуаторной функции.

С учетом результатов мониторинга состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением на фоне диеты, направленной на снижение массы тела в течение года, свидетельствующих об увеличении количества *Bacteroidetes* и снижении содержания *Firmicutes* [16], следует признать целесообразность индивидуального подхода к питанию пациентов с метаболически-ассоциированными поражениями кишечника.

Рацион питания должен содержать продукты пре- и пробиотического происхождения, способствующие деконтаминации кишечника, пищевые волокна (олигофруктозы), инулин (природный полисахарид), молочные/кисломолочные продукты низкой калорийности (не менее 2–3 раз в день). Необходимо избегать или уменьшить потребление искусственно консервированных продуктов длительного хранения.

К одному из перспективных направлений в профилактике метаболически-ассоциированных заболеваний относится трансплантация фекальной микрофлоры. Однако недостаточная доказательная база, трудности технического воспроизведения в настоящее время ограничивают его широкое применение.

Наиболее оправданным и доступным остается применение пре- и пробиотических препаратов на фоне изменения образа жизни, что способствует улучшению качества жизни пациентов с

поражениями кишечника при метаболически-ассоциированных заболеваниях.

В исследовании P. D. Cani и соавт. [6] продемонстрировано уменьшение эндотоксемии у мышей, получавших пребиотик, причем степень снижения обратно пропорционально коррелировала с уровнем бифидобактерий в кишечнике. Количество бифидобактерий коррелировало также с улучшением толерантности к глюкозе, индуцированной глюкозой секрецией инсулина и общим уровнем воспалительной активности. Применение пребиотиков у AroE–/– мышей в течение 16 нед приводило к изменению состава кишечного микробиоценоза и уменьшению размера атеросклеротических бляшек на 35 % [38].

Не все известные в настоящее время пробиотические штаммы можно применять с одинаковой эффективностью. В исследовании H. Y. Lee и соавт. [15] не было получено убедительных доказательств эффективности *Lactobacillus rhamnosus* PL60, которая отличается способностью синтезировать конъюгированную линолевую кислоту. Однако систематическое употребление йогурта, содержащего *L. gasseri*, в течение 12 нед способствовало снижению массы тела пациентов с ожирением. В исследовании на гнотобионтах, колонизированных человеческой младенческой микрофлорой, с дополнительным назначением пробиотиков показано, что пробиотики оказывают воздействие на организм хозяина, а изменения микробиома сопровождаются метаболическими изменениями во многих тканях, влияя на энергетический, жировой и аминокислотный обмен [10].

Важно помнить, что у пациентов с метаболически-ассоциированными заболеваниями, помимо развития дисбиотических изменений, возникают нарушения моторной активности кишечника. Это может объясняться несколькими механизмами: КЦЖК служат субстратом для микрофлоры кишечника, увеличивая ее биомассу; микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к стимуляции кишечного транзита; КЦЖК снижают рН и увеличивают осмотическое давление в просвете кишки; выделение газа, что ускоряет транзит; увеличение содержания некоторых КЦЖК может стимулировать мышечную стенку; стимуляция образования холецистокинина; снижение порога ответа гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию.

С целью профилактики и лечения моторных нарушений кишечника, способствующих прогрессированию изменений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры,

что неизбежно приводит к метаболическим нарушениям у пациентов с атеросклерозом, ожирением, СД 2 типа, гипертонической болезнью, необходимо назначать лекарственные средства, обладающие также антиспастическим эффектом. В этой связи патогенетически оправданным является назначение препарата «Спазмолак» (Pharmunion), который, будучи пробиотиком, обладает антиспастическим эффектом. *Lactobacillus plantarum* 299v выполняет защитную функцию за счет укрепления физиологического барьера и непосредственного антагонистического действия в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, нарушающих микробиоценоз кишечника. Он устойчив к желудочной и желчной кислотам, может прочно прикрепляться к адгезивным рецепторам энтеро- и колоноцитов, тем самым лишая патогенную флору возможности закрепиться на клетках слизистой оболочки кишечника и повредить его. Нахождение *Lactobacillus plantarum* 299v в просвете ЖКТ способствует его оздоровлению, нормализации проходимости кишечника, устранению или уменьшению выраженности функциональных расстройств кишечника.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании использование *Lactobacillus plantarum* 299v у мужчин с факторами риска развития коронарных событий способствовало снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [5]. Более того, у пациентов отмечено уменьшение концентрации фибриногена в сыворотке крови на 13,5 % по сравнению с базальными значениями ($p < 0,001$). Подобные изменения продемонстрированы и в исследовании М. Naruszewicz и соавт., в котором наряду со снижением уровня общего фибриногена отмечено уменьшение концентрации изопростана и ИЛ-6 [19]. У 42 % пациентов, включенных в исследование, имели место атеросклеротические бляшки в сонной артерии. Не менее важным доказательством эффективности использования *Lactobacillus plantarum* 299v было увеличение разнообразия бактерий в кишечнике [13], что является подтверждением благоприятного воздействия на состояние слизистой оболочки и снижения риска микробной транслокации, что косвенно уменьшает прогрессирование атеросклероза. В

исследовании [17] показана способность *Lactobacillus plantarum* 299v регулировать иммунный ответ и осуществлять противовоспалительный эффект, посредством блокады цитокинов (ИЛ-8).

«Спазмолак» (*Lactobacillus plantarum* 299v) обладает способностью повышать концентрацию короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, масляной и пропионовой) в просвете толстой кишки. Данную способность продемонстрировали Johansson и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. КЦЖК являются важным источником энергии для клеток слизистой оболочки кишечника, способствуют улучшению его моторной функции и оказывают ряд других положительных эффектов.

Такое многообразие метаболических эффектов позволило в 2014 г. внести *Lactobacillus plantarum* 299v в клиническое руководство по пробиотическим продуктам Clinical Guide to probiotic supplements available в Канаде [7].

Для уменьшения выраженности проявлений системного воспалительного ответа при поражении кишечника в сочетании с метаболически-ассоциированными заболеваниями важным является применение препаратов, обладающих протективным и противовоспалительным действием (аргинин, глутамин, $\omega 3$ -жирные кислоты, пентоксифиллин и др.).

Таким образом, ученые близки к пониманию универсальных факторов риска, являющихся триггерными в развитии на первый взгляд разных заболеваний. При этом каждый фактор риска (нарушение кишечной микробиоты, проатерогенный и провоспалительный профиль) формирует полиморбидный статус. А реализация нескольких факторов риска у одного и того же больного не только увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и существенно ухудшает прогноз заболевания. Поэтому терапия, направленная на восстановление кишечной микрофлоры, будет способствовать уменьшению клинических проявлений со стороны кишечника, позитивно влиять на метаболический фон у этой категории пациентов, является эффективной, безопасной, улучшающей прогноз заболевания и существенно влияющей на качество жизни.

Список літератури

- Barbara G., Stanghellini V., Brandi G. et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2560—2568.
- Barbara G., Wang B., Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 26—37.
- Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 101, N 44. — P. 15718—15723.
- Brint E., MacSharry J., Fanning A. et al. Differential expression of toll-like receptors (TLRs) in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 329—336.
- Bukowska H., Pieczul-Mróz J., Jastrzebski K. et al. Significant decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of the diet with *Lactobacillus plantarum* (ProViva) in subjects with moderately elevated cholesterol concentrations // *Atherosclerosis.* — 1998. — Vol. 137. — P. 437—438.
- Cani P.D., Delzenne N.M., Patrice D. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease // *Cur. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15, N 13. — P. 1546—1558.
- Clinical Guide to Probiotic supplements available in Canada: 2014 edition Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.isapp.net/Portals/0/docs/clinical%20guide%20canada.pdf>.
- De Gottardi A., McCoy K.D. Evaluation of the gut barrier to intestinal bacteria in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 55. — P. 1181—1183.
- Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137, suppl 11. — P. 2547S—2551S.
- Everard A., Patrice D. Diabetes, obesity and gut microbiota // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 27. — P. 73—83.
- Gummeson A., Carlsson L.M.S., Storlien L.H. et al. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women // *Obesity.* — 2011. — Vol. 19, N 11. — P. 2280—2282.
- Hattori M., Taylor T. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology // *DNA Res.* — 2009. — Vol. 16. — P. 1—12.
- Karlsson C., Ahnén S., Molin G. et al. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 208. — P. 228—233.
- Kim S., Rodriguez V., Santisteban M. et al. Hypertensive patients exhibit gut microbial dysbiosis and an increase in Th17 cells [Електронний ресурс] // *J. Hypertens.* — 2015. — Suppl. 1. — P. e77—8. — Режим доступу: doi: 10.1097/01.hjh.0000467562.03337.a5.
- Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — Vol. 1761. — P. 736—744.
- Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 1022—1023.
- McCracken V.J., Chun T., Baldeón M.E. et al. TNF- sensitizes HT-29 colonic epithelial cells to intestinal lactobacilli // *Exp. Biol. and Med.* — 2002. — Vol. 227. — P. 665—670.
- Marie I., Ducrotte P., Denis P. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis // *Rheumatology.* — 2009. — Vol. 48. — P. 1314—1319.
- Naruszewicz M., Johansson M.-L., Zapolska-Downar D., Bukowska H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 76. — P. 1249—1255.
- Shaw S., Blanchard J., Bernstein C. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2687—2692.
- Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121, N 6. — P. 2126—2132.
- Qin H., Zhang Z., Hang X., Jiang Y.L. *plantarum* prevents enteroinvasive *Escherichia coli*-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells // *BMC Microbiol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 63.
- Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [Електронний ресурс] // *Science.* — 2013. — Vol. 341, N 6150. — Режим доступу: DOI: 10.1126/science.1241214
- Yong E.D. Obesity via Microbe Transplants [Електронний ресурс] // *The Scientist.* — 2013. — Режим доступу: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/37367/title/Obesity-via-Microbe-Transplants/>.

О. В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Порушення функціональної активності кишечника у пацієнтів з метаболічно-асоційованими захворюваннями: як поліпшити прогноз?

Наведено дані, які доводять наявність взаємозв'язку між порушенням функціональної активності кишечника і метаболічно-асоційованими захворюваннями. Показано, що порушення ендоскології кишечника може відігравати роль пускового чинника у розвитку цих захворювань, хронічний перебіг яких посилює дисбіоз і моторно-евакуаторну функції кишечника, формуючи хибне коло. Застосування пребіотиків і пробіотиків істотно поліпшує прогноз та якість життя пацієнтів, а призначення *Lactobacillus plantarum* 299v дає змогу якісно та кількісно впливати на екосистему кишечника і є засобом профілактики прогресування метаболічно-асоційованих захворювань.

Ключові слова: кишечник, метаболічно-асоційовані захворювання, дисбіоз, чинники ризику.

O. V. Kolesnikova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Violations of the functional activity of the intestine in patients with metabolic-related diseases: how to improve the prognosis?

The article reviewed the accumulated data to prove the existence of the relationship between the violation of the intestinal functional activity and metabolic-related disease. It has been shown that the violation of intestinal endoecology may play the role of trigger factor in the development of these diseases, which exacerbates chronic dysbiosis and motor-evacuation function of the intestine, forming a vicious circle.

Application of pre- and probiotics significantly improved the prognosis and quality of life of these patients, and the appointment of *Lactobacillus plantarum* 299v made it possible to render qualitative and quantities effects on the intestinal ecosystem and prevent the progression of metabolic-associated disorders.

Key words: intestine, metabolic-related disease, dysbiosis, risk factors. □

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2015 р.